

# Hautklinik

## Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

### Adresse

Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533661  
Fax: +49 9131 8536175  
www.hautklinik.uk-erlangen.de

### Direktor / Direktorin

Prof. Dr. med. univ. Gerold Schuler  
(bis 30.9.2019)  
Prof. Dr. med. Carola Berking (ab 1.10.2019)

### Ansprechpartnerin

Prof. Dr. rer. nat. Diana Dudziak  
Tel.: +49 9131 8539346  
Fax: +49 9131 8539347  
diana.dudziak@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- zelluläre Immunintervention
- RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigenspezifischer T-Zellen
- funktionelle Untersuchung von DZ-Subpopulationen und Antigenpräsentation
- Rolle von microRNA bei Tumor- und Immun-erkrankungen
- Generierung, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel (EV) im Plasma
- Charakterisierung des Toponomes von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)
- Pathomechanismen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen
- Identifikation von Biomarkern für die Prognose und das Therapieansprechen des malignen Melanoms
- regulatorische T-Zellen als zellbasierte Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4  
Beschäftigte: 216  
• Ärzte: 43  
• Wissenschaftler: 24  
(davon drittmittelfinanziert: 17)  
• Promovierende: 12

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Immuntherapie des Melanoms und Uveamelanoms (Checkpointblockade, Impfung mit DZ)
- Behandlung der Psoriasis und anderer Autoimmunerkrankungen
- experimentelle Behandlung mit *ex vivo* expandierten regulatorischen T Zellen
- rekombinante Allergene zur Diagnostik und Hyposensibilisierung

### Forschung

Die Forschungsaktivität der Hautklinik fokussiert sich insbesondere auf das maligne Melanom. Unter diesem Gesamthema etablierten sich mehrere Schwerpunkte zur Pathogenese, Immunabwehr, zellulären Immuntherapie und zu Biomarkern des Tumors. Von besonderem Interesse hierbei sind Projekte zur Biologie Dendritischer Zellen (DZ), zur Optimierung einer personalisierten DZ-Vakzine, zur Entwicklung von CAR T-Zellen, zur Funktion extrazellulärer Vesikel im Plasma und zur Anwendung der MELC Technologie für die Analyse von Gewebeschnitten. Daneben entwickelten sich Projekte zur Pathogenese der HIV Erkrankung und von Autoimmunerkrankungen. Insgesamt entstand eine breite Verbindung zwischen der molekularen und immunologischen Grundlagenforschung und der klinischen Anwendung.

### Zelluläre Immunintervention

PI: PD Dr. B. Schuler-Thurner  
Das Ziel dieser Arbeitsgruppe, die aus dem GMP-Labor (Herstellung der Zelltherapeutika) und einer klinischen Einheit (Anwendung am Patienten) besteht, ist die Herstellung und klinische Prüfung innovativer Zelltherapeutika (ATMPs, advanced therapy medicinal products). Nach sieben erfolgreich durchgeführten Phase I und II Studien mit DZ-Vakzinen beim Melanom startete im Juli 2014 eine multizentrische Phase III Studie mit Tumor-RNA als Vakzinantigen beim Uveamelanom (200 Patienten geplant, Kooperation mit der Augenklinik sowie sieben weiteren, deutschen Universitätsaugenkliniken). Bisher wurden 163 Patienten gescreent und 77 Patienten inkludiert.

Aktuelle Weiterentwicklungen bestehen in der Verwendung von Next Generation Exon und RNA Sequencing und der Prädiktion mutierter HLA-Epitope zur Antigenbeladung und dem Einsatz NFkB-aktivierter DZ, die neben T-Zellen auch NK-Zellen (natürliche Killer Zellen) stimulieren können. Eine solche optimierte DZ-Vakzination wird bei metastasiertem Uveamelanom zur Verstärkung der ungenügend wirksamen Standardtherapie mit Checkpointblockade-Antikörpern im Rahmen einer Phase I Studie ab Mitte 2019 eingesetzt.

Basierend auf präklinischen Arbeiten wird aktuell auch eine Phase I Studie zum adoptiven Transfer von reprogrammierten, sogenannten CSPG4-spezifischen CAR-T-Zellen vorbereitet. Für die Implementierung dieser neuen Zell-Generationsprozesse wurde das GMP-Qualitätsmanagement ausgebaut. Das Immunomonitoring erfolgt durch die Core Unit FACS. Mitte 2019 wird eine Studie (Kooperation mit der Medizinischen Klinik 1) mit im GMP Labor hergestellten regulatorischen T-Zellen bei Colitis ulcerosa Patienten starten.

### RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigenspezifischer T-Zellen

PI: PD Dr. N. Schaft, PD Dr. J. Dörrie  
In dieser Gruppe wird die Elektroporation von mRNA zur klinischen Anwendung untersucht. Dies dient der Antigenbeladung und der Optimierung des DZ-Impfstoffes sowie der Erzeugung Tumor-spezifischer T-Zellen. Ein Aktivator des NFkB-Signalwegs konnte so mutiert werden, dass dieser dauerhaft aktiv ist. So konnten DZ generiert werden, die langlebigere und effizientere Tumorspezifische T-Zellen induzieren sowie auch NK-Zellen aktivieren. Die Vorbereitungen für eine klinische Studie zu deren Anwendung laufen. Durch die mRNA-basierte-Transfektion von T-Zellen können diese so unprogrammiert werden, dass sie Tumor- (oder Virus-infizierte) Zellen direkt erkennen. Für klassische T-Zellen ist diese Technik bei uns bereits lange etabliert, hinzu kamen  $\gamma/\delta$ -T-Zellen (Kooperation mit Children's Cancer Research Institute, Wien). Außerdem wurde die Transfektion von Patienten-T-Zellen mit einem CSPG4-spezifischen CAR zur Behandlung des Hautmelanoms und des Aderhautmelanoms unter GMP-Bedingungen etabliert. Eine klinische Umsetzung wird im Moment durchgeführt.

Die Kombination mit hochspezifischen Kinaseinhibitoren wird derzeit getestet.

### Funktionelle Untersuchung von DZ-Subpopulationen und Antigenpräsentation

PI: Prof. Dr. D. Dudziak  
Diese Arbeitsgruppe (AG) beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von primären DZ-Subpopulationen. Die AG konnte zeigen, dass die Antigenbeladung von DZ-Subpopulationen eine protektive Immunantwort im murinen Melanommodell induziert und dies unabhängig von der Antigen-beladenen DZ-Subpopulation war. In Kooperation mit vielen verschiedenen Kliniken wurden humane DZ-Subpopulationen und andere Antigen-präsentierende Zellen in humanen Geweben mittels konfokaler Immunfluoreszenzmikroskopie (sechs Farben) und 18-Farben Durchflusszytometrie charakterisiert und neue Antigenbeladungs-Antikörper gegen humane Rezeptoren entwickelt. Die AG-Leiterin ist Koordinatorin der EFI-Initiative BIG-THERA, in der die Tumormetastaseninfiltration in Brustkrebs in Abhängigkeit von Checkpoint-Therapie über big-data mit radiogenomischen Ansätzen korreliert wird (s. eigener Bericht).

### Rolle von microRNA bei Tumor- und Immunerkrankungen

PI: Prof. Dr. J. Vera-González  
Micro-RNA sind integrale Bestandteile vieler Signalwege und biochemischer Regelkreise und tragen zu nicht-linearem Verhalten bei, z. B. in Rückkopplungsschleifen oder als Vorwärtsver-

stärker. Ziel ist es, durch die Kombination bioinformatischer Ansätze, mathematischer Modellierung und experimenteller sowie klinischer Daten die Rolle von miRNA bei Tumor- und Immunerkkrankungen aufzuklären. Mit der AG von Prof. A. Baur wird ein Systembiologie-gestütztes Diagnosewerkzeug entwickelt, welches anhand des miRNA-Profiles in extrazellulären Vesikeln des Blutplasmas die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von Hautkrebspatienten erfasst. Die AG ist an überregionalen Forschungsverbänden beteiligt, z. B. mit Prof. Dr. B. Schmeck (Universitätsklinikum Gießen und Marburg) erfolgt die Rekonstruktion und Charakterisierung von miRNA-Netzwerken bei Lungentzündung.

### **Generierung, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel (EV) im Plasma**

PI: Prof. Dr. A. Baur

Dieses Projekt untersucht die molekularen Mechanismen zur Generierung von EV als auch ihre Zusammensetzung und Funktion. Im Fokus stehen die Analyse von Biomarkern und ihre prognostische Bedeutung für die Entwicklung von Krankheiten. Eine wesentliche Entdeckung war, dass pEV z. B. bei Tumorerkrankungen, Infekten und neurodegenerativen Erkrankungen in deutlich erhöhter Konzentration zirkulieren. Besonders vielversprechend ist, dass das Biomarker-Profil in operierten Melanom-Patienten mit unterschiedlichem Rückfallrisiko divergent ist. Dies kann zur Prognosestellung und Steuerung der Therapie herangezogen werden. In 2016 wurden Biomarker-Profile definiert, welche in der Krebs-Früherkennung angewendet werden sollen. 2018 wurde das Projekt vom BMBF ausgewählt und weiter gefördert in Vorbereitung für eine potentielle Anschlussförderung mit dem Ziel einer Ausgründung. Erste Gespräche mit Industriepartnern waren sehr vielversprechend.

### **Charakterisierung des Toponomes von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)**

PI: Prof. Dr. A. Baur, Dr. C. Ostalecki

Das Projekt beschäftigt sich mit der Charakterisierung von Geweben durch die MELC-Technologie, welche die Färbung mit bis zu 100 Antigenen auf einem Gewebeschnitt mittels Antikörpern ermöglicht. Im letzten Jahr wurde sie in der Analyse von unterschiedlichem Gewebe als auch bei peripheren Blutzellen eingesetzt. So wurde die Entstehung des frühen Melanoms analysiert, und es wurden neue Faktoren identifiziert. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden derzeit für die histologische Charakterisierung von sehr frühen Melanomen und ihrer Abgrenzung gegenüber dysplastischen Pigmentmalen getestet. Durch Kooperation mit der Industrie entsteht derzeit eine neue Auswertungssoftware für die Analyse von

Multi-Antigen gefärbten Gewebeschnitten. Das Projekt wird u.a. durch Bayern Innovativ gefördert und dient der Interaktion einer kürzlich erfolgten Ausgründung aus der Dermatologie (Tissomatic GmbH) mit den klinisch tätigen Wissenschaftlern in der Hautklinik.

### **Pathomechanismen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen**

PI: Prof. Dr. M. Sticherling

Chronisch-entzündliche Erkrankungen machen einen wesentlichen Anteil von Hautkrankheiten aus und umfassen neben z. B. der Psoriasis und granulomatösen Erkrankungen die autoimmunbedingten Erkrankungen. Letztere betreffen die Haut, z. B. in Form von bullösen Autoimmundermatosen. Wissenschaftlich werden molekularbiologisch und immunhistologisch die Beteiligung von B-Zellen am Entzündungsgeschehen der Psoriasis und des kutanen Lupus erythematoses untersucht. Ebenso wird die differentielle Bedeutung von Toll-like Rezeptoren und deren Modulation im kutanen Entzündungsgeschehen erforscht.

### **Identifikation von Biomarkern für die Prognose und das Therapieansprechen des malignen Melanoms**

PI: Prof. Dr. L. Heinzerling

Die Forschungsgruppe identifiziert Biomarker, um zukünftig Tumorthérapien gezielter zu ermöglichen. Mittels halbautomatisierter mRNA-Isolation von Tumorgewebe (Kooperation mit der Chirurgischen Klinik) wurden 20 identifizierte Indikatormoleküle untersucht. Es konnten unterschiedliche Signaturen bei Ansprechern und Nicht-Ansprechern auf verschiedene Immuntherapien (DZ-Vakzination, Checkpoint Blockade Antikörper) dargestellt werden. Eine Biobank von Melanom-Patienten inklusive Mutationen ist erstellt (Kooperation mit dem Pathologischen Institut).

### **Regulatorische T-Zellen als zellbasierte Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**

PI: Dr. C. Bosch-Voskens

In einem zuerst über die Klinische Forschungsgruppe KFO 257 und seit Juli 2018 über den SFB/Trans Regio 241 (s. eigene Berichte) unterstützten Projekt beschäftigt sich diese AG mit regulatorischen T-Zellen (Treg). Um eine zellbasierte Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu entwickeln, wurde ein Protokoll für eine optimierte Expansion von Treg-Zellen aus peripherem Blut von Colitis ulcerosa-Patienten etabliert. In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 1 und der Experimentellen Immuntherapie werden diese in einer klinischen Studie intravenös verabreicht, um entzündliche Darmerkrankungen zu behandeln (geplanter Beginn Mai 2019).

## **Lehre**

Die Beschäftigten der Hautklinik unterrichten Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Integrated Life Sciences, Integrated Immunology und Molekularen Zellbiologie auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten und Immunologie. Die Ausbildung findet in Form von Seminaren, praktischen Kursen, Vorlesungen, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Dissertationsarbeiten statt. Die Klinik ist verantwortlicher Organisator von dermatologischen Fortbildungsreihen für Ärztinnen und Ärzte.

## **Ausgewählte Publikationen**

Gross S, Erdmann M, Haendle I, Voland S, Berger T, Schultz E, Strasser E, Dankerl P, Janka R, Schliep S, Heinzerling L, Sotlar K, Coulie P, Schuler G, Schuler-Thurner B. Twelve-year survival and immune correlates in dendritic cell-vaccinated melanoma patients. *JCI Insight*. 2017 Apr 20;2(8). pii: 91438

Khan FM, Marquardt S, Gupta SK, Knoll S, Schmitz U, Pitschak A, Engelmann D, Vera J, Wolkenhauer O, Pützer BM. Unraveling a tumor type-specific regulatory core underlying E2F1-mediated epithelial-mesenchymal transition to predict receptor protein signatures. *Nat Commun*. 2017 Aug 4;8(1):198

Lehmann CHK, Baranska A, Heidkamp GF, Heger L, Neubert K, Lühr JJ, Hoffmann A, Reimer KC, Brückner C, Beck S, Seeling M, Kießling M, Soulat D, Krug AB, Ravetch JV, Leusen JHW, Nimmerjahn F, Dudziak D. DC subset-specific induction of T cell responses upon antigen uptake via Fcγ receptors in vivo. *J Exp Med*. 2017 May 1;214(5):1509-1528

Ostalecki C, Lee JH, Dindorf J, Collenburg L, Schierer S, Simon B, Schliep S, Kremmer E, Schuler G, Baur AS. Multiepitope tissue analysis reveals SPPL3-mediated ADAM10 activation as a key step in the transformation of melanocytes. *Sci Signal*. 2017;10 (470): pii: eaai8288

Voskens CJ, Fischer A, Roessner S, Lorenz C, Hirschmann S, Atreya R, Neufert C, Atreya I, Neurath MF, Schuler G. Characterization and Expansion of Autologous GMP-ready Regulatory T Cells for TREG-based Cell Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Disease* 2017 Aug;23(8):1348-1359

Hecht M et al. Clinical outcome of concomitant vs interrupted BRAF inhibitor therapy during radiotherapy in melanoma patients. *Br J Cancer*, 2018,118(6):785-92

## **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. K. Saksela, Department of Virology, University of Helsinki, Helsinki: Finnland

Prof. Dr. P. Coulie, de Duve Institute and the Université catholique de Louvain, Brüssel: Belgien

Prof. Dr. J. Ravetch, Rockefeller University, New York: USA

Prof. Dr. H. Schmidt, Department of Pharmacology and Personalized Medicine, Maastricht University, Maastricht: Niederlande

# Department of Dermatology

## Chair of Skin and Venereal Diseases

### Address

Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8533661  
Fax: +49 9131 8536175  
www.hautklinik.uk-erlangen.de

### Director / Directress

Prof. Dr. med. univ. Gerold Schuler  
(until 30.9.2019)  
Prof. Dr. med. Carola Berking  
(as of 1.10.2019)

### Contact

Prof. Dr. rer. nat. Diana Dudziak  
Phone: +49 9131 8539346  
Fax: +49 9131 8539347  
diana.dudziak@uk-erlangen.de

### Research focus

- Cellular immune intervention
- RNA electroporation to improve DC vaccines and to generate antigen-specific T cells
- Functional role of DC subpopulations and antigen presentation
- Role of miRNA in cancer and immune-related diseases
- Composition, function, and clinical relevance of plasma extracellular vesicles (pEV)
- Characterization of the topome of tissue and cells by multi-epitope ligand cartography (MELC)
- Pathomechanisms of chronic inflammatory skin diseases
- Identification of biomarkers in malignant melanoma
- Regulatory T cells for cell-based therapy in inflammatory bowel disease (IBD)

### Structure of the Chair

Professorships: 4

Personnel: 216

- Doctors (of Medicine): 43
- Scientists: 24 (thereof funded externally: 17)
- Graduate students: 12

### Clinical focus areas

- Immunotherapy of melanoma and uveal melanoma (checkpoint blockade, DC vaccination)
- Treatment of psoriasis and autoimmune diseases
- Experimental treatment with regulatory T cells
- Recombinant allergens for diagnosis and therapy

### Research

The research activities of the Department of Dermatology focus primarily on malignant melanoma. In this research area, several directions developed, including studies to understand the pathogenesis of melanoma, the immunological response, the cellular immune therapy, and the identification of melanoma biomarkers. In detail, the Department of Dermatology is analyzing the biology and function of dendritic cells (DC), optimizing antigen-specific tumor vaccines using DC, developing a GMP compliant protocol for the use of CAR-T cells, analyzing the function of extracellular vesicles from plasma, and characterizing tissue sections with an improved automated immunofluorescence technology called MELC technology. Additional projects focus on the pathogenesis of HIV infection and autoimmune diseases. The Department established a broad interaction between basic molecular and immunological research and clinical application.

#### Cellular immune intervention

PI: PD Dr. B. Schuler-Thurner

The aim of this working group, consisting of the GMP laboratory (manufacture of cellular therapeutics) and a clinical unit (patient application), is the production and clinical application of advanced therapy medicinal products (ATMPs). After seven phase I and II trials using DC vaccines, a multicenter phase III trial using tumor mRNA as vaccine antigen was started in July 2014. The goal of this trial is the prevention of tumor relapse in uveal melanoma by induction of tumor-specific T cells (200 patients planned, cooperation with the Department of Ophthalmology and seven German university eye hospitals). Since the start of the trial, 163 patients have been screened and 77 have been included.

Current improvements are the use of Next Generation Exon and RNA sequencing in conjunction with HLA-epitope prediction in order to improve the vaccination strategy as well as an optimized maturation of DC with the help of mRNA coding for NFkB. Such an optimized vaccine will be used within a Phase I clinical trial in metastatic uveal melanoma.

Based on preclinical work, also the adoptive transfer of T cells reprogrammed by RNA (CSPG4-CAR T cells) will start in late 2019 within a small Phase I trial. The GMP-quality team has successfully developed the implementation of all cellular therapies. Immunomonitoring is performed by the core unit FACS.

In 2019, a clinical trial (in cooperation with the Department of Medicine 1) will start to treat patients with colitis ulcerosa by the adoptive trans-

fer of regulatory T cells produced in the GMP laboratory.

#### RNA electroporation to improve DC vaccines and to generate antigen-specific T cells

PI: PD Dr. N. Schaft, PD Dr. J. Dörrie

This team examines the electroporation of mRNA for clinical application. With this technology, the DC-vaccine can be optimized and loaded with antigen and on the other hand, tumor-specific T cells can be generated. An activator of the NFkB pathway was mutated in such a way that it became constitutively active and generates DC, which induce long-living and more efficient tumor antigen-specific T cells and additionally activate NK cells. A clinical trial with these cells is in preparation. Using mRNA transfection, T cells can be reprogrammed to directly recognize tumor (or virus-infected) cells. For classical T cells, this technique was established previously and recently  $\gamma/\delta$  T cells were added (in collaboration with the Children's Cancer Research Institute, Vienna).

Additionally, the transfection of patient T cells with a CSPG4-specific CAR was established under GMP conditions to treat cutaneous and uveal melanoma patients. This also is currently transferred to clinical application.

In view of future combination therapies, it was examined how modern targeted kinase inhibitors influence the functionality of T cells.

#### Functional role of DC subpopulations and antigen presentation

PI: Prof. Dr. D. Dudziak

This research focuses on the characterization of murine and human primary DC subsets. Recently, the group could show that antigen targeting induces protective immune responses in a murine mouse melanoma model which were independent of a specific DC subpopulation. Besides, in close collaboration with various clinical institutions, DC subpopulations and other antigen presenting cells from human tissues are characterized by multicolor confocal immunofluorescence analysis and 18-color flow cytometry and human antigen targeting antibodies are generated. Prof. Dr. D. Dudziak is the coordinator of the Emerging Fields Initiative 'BIG-THERA', which correlates tumor immune cell infiltration in breast cancer via big-data radiogenomic approaches depending on checkpoint therapy (compare own report).

#### Role of miRNA in cancer and immune-related diseases

PI: Prof. Dr. J. Vera-González

MicroRNAs are non-coding RNA involved in complex regulatory biochemical networks. Our aim is to combine patient data, quantitative ex-

perimental data, computational biology tools, and mathematical modeling to elucidate the role played by miRNA in cancer and other immune-related diseases. In collaboration with Prof. A. Baur, we are working on a systems-biology-oriented diagnostic tool for assessing the probability of tumor relapse in melanoma based on miRNA profiling of plasma-derived extracellular vesicles. In association with Prof. Dr. B. Schmeck (university hospital Giessen and Marburg), we are working on the reconstruction of miRNA networks involved in lung infection and inflammation.

### **Composition, function, and clinical relevance of plasma extracellular vesicles (pEV)**

PI: Prof. Dr. A. Baur

The research group investigates the molecular mechanisms leading to the generation of extracellular vesicles (EV) and analyzes their content and function. The group focuses on the assessment of factors and biomarkers contained in plasma EV (pEV) and their prognostic value with respect to the development of disease. An important discovery was made when circulating pEV were measured in the periphery and found to be significantly elevated in tumor patients and in individuals with chronic infections and neurodegenerative diseases. The pEV biomarker profile seems particularly distinct and therefore promising in operated tumor patients (melanoma) with a different risk for relapse. In 2016, biomarker profiles were established that could be used for the early detection of melanoma and cancer in general. In 2018, the project was selected and further funded by the BMBF in preparation for a potential follow-up grant aiming at the founding of a startup company. Initial discussions with industrial partners were very promising.

### **Characterization of the topome of tissue and cells by multi-epitope ligand cartography (MELC)**

PI: Prof. Dr. A. Baur, Dr. C. Ostalecki

This research team aims at correctly rising human tissue and cells, using the innovative multi-epitope ligand cartography (MELC)-technology which allows the staining of up to 100 antigens via antibodies on one tissue section or slide. In the last year, the technology has been used very successfully in several projects, analyzing human tissue and PBMC (peripheral blood mononuclear cells). For example, the early development of cutaneous melanoma was analyzed thoroughly and new factors were identified that lead to early tumor formation. The results from this study are currently used to discriminate early melanomas from dysplastic nevi. Through cooperation with industrial partners, we currently establish a new software for

the analysis of our multi-antigen stained tissue slides. The project is funded by Bayern Innovativ and is meant to foster the interaction between a recently established start-up out of the Department of Dermatology (Tissomatic GmbH).

### **Pathomechanisms of chronic inflammatory skin diseases**

PI: Prof. Dr. M. Sticherling

Chronic inflammatory diseases make up a major part of skin diseases. Apart from e.g. psoriasis, atopic eczema, and granulomatous diseases, autoimmune mediated diseases restricted to the skin, like bullous autoimmune skin disorders, as well as specific skin involvement among multi-organ diseases, like collagenous skin diseases (inflammatory connective tissue diseases), may be addressed. Scientifically, the involvement of B-cells is addressed *ex vivo* and *in vitro* by molecular biological and immune-histochemical methods in the inflammatory process of psoriasis and cutaneous lupus erythematosus as model diseases. In addition, the differential involvement of Toll-like receptors (TLR) and their modulation in cutaneous inflammatory processes is examined.

### **Identification of biomarkers in malignant melanoma**

PI: Prof. Dr. L. Heinzerling

This research group focuses on predictive and therapeutic biomarkers in melanoma to optimize selection of therapeutic options. With a semi-automated mRNA extraction from formalin fixed paraffin-embedded (FFPE) sections of primary melanomas and melanoma metastases, a set of 20 indicator genes, previously identified by array analyses, was evaluated. The comparison of responders and non-responders for different immunotherapy options (DC-vaccination, checkpoint blockade antibodies) resulted in differential gene expression signatures. Furthermore, a large biobank of melanoma patients (including tumor mutations) is established (in collaboration with the Institute of Pathology).

### **Regulatory T cells for cell-based therapy in inflammatory bowel disease (IBD)**

PI: Dr. C. Bosch-Voskens

The focus of this project, funded by KFO 257 and since July 2018 via SFB/Trans Regio 241 (compare own reports), is on regulatory T cells (Treg). In IBD, it is postulated that insufficient numbers of regulatory T cells (Treg) that attenuate local proliferation of effector T cells in the gut can be corrected by infusion of autologous Tregs. An authority-approved Treg cell protocol has been established for the optimized *in vitro* expansion of Treg cells of colitis ulcerosa patients. Such cells will be intravenously adminis-

tered in an upcoming clinical trial to mitigate disease activity (collaboration with the Department of Medicine 1).

## **Teaching**

The Chair of Skin and Venereal Diseases teaches students of Medicine, Dentistry, Molecular Medicine, integrated immunology, integrated life sciences, and cell and molecular biology in dermatology, molecular and cellular immunology in combination with translational applications (GMP-laboratory). The educational program is organized in seminars, practical training courses in the clinic and laboratories, lectures, as well as Bachelor's, Master's, and MD theses. The Department of Dermatology is responsible for the organization of dermatological advanced training courses for physicians.

## **Selected publications**

Gross S, Erdmann M, Haendle I, Volland S, Berger T, Schultz E, Strasser E, Dankerl P, Janka R, Schliep S, Heinzerling L, Sotlar K, Coulie P, Schuler G, Schuler-Thurner B. Twelve-year survival and immune correlates in dendritic cell-vaccinated melanoma patients. *JCI Insight*. 2017 Apr 20;2(8). pii: 91438

Khan FM, Marquardt S, Gupta SK, Knoll S, Schmitz U, Spitschak A, Engelmann D, Vera J, Wolkenhauer O, Pützer BM. Unraveling a tumor type-specific regulatory core underlying E2F1-mediated epithelial-mesenchymal transition to predict receptor protein signatures. *Nat Commun*. 2017 Aug 4;8(1):198

Lehmann CHK, Baranska A, Heidkamp GF, Heger L, Neubert K, Lühr JJ, Hoffmann A, Reimer KC, Brückner C, Beck S, Seeling M, Kießling M, Soulat D, Krug AB, Ravetch JV, Leusen JHW, Nimmerjahn F, Dudziak D. DC subset-specific induction of T cell responses upon antigen uptake via Fcγ receptors *in vivo*. *J Exp Med*. 2017 May 1;214(5):1509-1528

Ostalecki C, Lee JH, Dindorf J, Collenburg L, Schierer S, Simon B, Schliep S, Kremmer E, Schuler G, Baur AS. Multi-epitope tissue analysis reveals SPPL3-mediated ADAM10 activation as a key step in the transformation of melanocytes. *Sci Signal*. 2017;10 (470): pii: eaai8288

Voskens CJ, Fischer A, Roessner S, Lorenz C, Hirschmann S, Atreya R, Neufert C, Atreya I, Neurath MF, Schuler G. Characterization and Expansion of Autologous GMP-ready Regulatory T Cells for TREG-based Cell Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Disease* 2017 Aug;23(8):1348-1359

Hecht M et al. Clinical outcome of concomitant vs interrupted BRAF inhibitor therapy during radiotherapy in melanoma patients. *Br J Cancer*, 2018,118(6):785-92

## **International cooperations**

Prof. K. Saksela, Department of Virology, University of Helsinki, Helsinki: Finland

Prof. Dr. P. Coulie, de Duve Institute and the Université catholique de Louvain, Brussels: Belgium

Prof. Dr. J. Ravetch, Rockefeller University, New York: USA

Prof. Dr. H. Schmidt, Department of Pharmacology and Personalized Medicine, Maastricht University, Maastricht: The Netherlands