

Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Adresse

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

Direktorin

Prof. Dr. med. Carola Berking

Ansprechpartnerin

Silke Röder
Tel.: +49 9131 85 45899
silke.roeder@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- zelluläre Immunintervention
- RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigen-spezifischer T-Zellen
- funktionelle Untersuchung von DZ-Subpopulationen und -Antigenpräsentation
- Rolle von microRNA bei Tumor- und Immun-erkrankungen
- Detektion, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel (EV) im Plasma
- Charakterisierung des Toponom 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
- Motilität und Migration von NK-Zellen und regulatorischen T-Zellen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 212

- Ärzte: 40
- Wissenschaftler: 24 (davon drittmittelfinanziert: 17)
- Promovierende: 10

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Zielgerichtete und Immuntherapie des Melanoms und Uveamelanoms (Checkpointblockade, Impfung mit DZ)
- Behandlung von entzündlichen und autoimmun-erkrankungen
- Experimentelle Behandlung mit ex vivo expandierten regulatorischen T-Zellen
- Rekombinante Allergene zur Diagnostik und Hyposensibilisierung
- Zertifizierte Versorgung von chronischen Wunden

Forschung

Ein Hauptfokus der Forschungsaktivitäten der Hautklinik liegt auf dem malignen Melanom. Die Studien beschäftigen sich mit der Pathogenese, Immunabwehr, zellulären Immuntherapie, Transkriptionsfaktoren und Biomarkern des Tumors. Ein besonderes Interesse gilt den Dendritischen Zellen

(DZ), CAR T-Zellen, extrazellulären Vesikeln im Plasma und der MELC-Technologie für die Analyse von Gewebeschnitten. Außerdem gibt es geförderte Forschungsprojekte zu entzündlichen Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen. Projektübergreifend nutzen wir die besondere Expertise von Netzwerkanalysen und Computersimulationen.

Zelluläre Immuntherapie

PI: Prof. Dr. med. B. Schuler-Thurner
Ziel der 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, adjuvante Phase-III-Studie mit Tumor-RNA als Vakzinantigen beim Uvea-melanom (Kooperation mit der Augenklinik in Erlangen sowie weiteren Universitätsaugenkliniken NCT01983748). Bisher wurden 226 Patienten gescreent und 114 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 stimulieren können. Eine Phase-I-Studie mit einer derart optimierten DZ-Vakzine läuft seit Herbst 2020 bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom (NCT04335890). Für die Implementierung dieser neuen Zell-Generationsprozesse wurde das GMP-Qualitätsmanagement (Dr. M. Kummer) ausgebaut.

RNA-Elektroporation zur Erzeugung antigen-spezifischer T-Zellen

PI: PD Dr. N. Schaft

Diese Forschung konzentriert sich auf die Verwendung der Elektroporation von T-Zell-Rezeptor-(TZR) und chimäre Antigen-Rezeptor-(CAR) kodierender mRNA, um T-Zellen neu zu programmieren, damit sie Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen direkt erkennen können. Für die klinische Anwendung dieser Zellen zur Behandlung von (Uvea-)Melanopatienten wurde die klinische Produktion von CSPG4-spezifischen CAR-T-Zellen unter vollständiger GMP-Konformität entwickelt. Darüber hinaus laufen die Vorbereitungen für die Genehmigung einer klinischen Studie der Phase I beim Paul-Ehrlich-Institut. Neben dem klassischen Format eines CARs (d.h. scFv als antigenbindendes Teil, gekoppelt an intrazelluläre, kostimulatorische (z.B. CD28-, 4-1BB-) und CD3ζ-Domänen), werden alternative CAR-Formate mit nicht-kanonischen Signaldomänen (z.B. NKG2D, DAP-10, CD32A, CD16A) präklinisch entwickelt und untersucht. Dies ermöglicht auch die funktionelle Erprobung solcher neuen CARs in alternativen Zellarten wie NK/NKT-Zellen oder myeloischen Zellen, um schließlich die Möglichkeiten der Zelltherapie gegen Krebs zu erweitern.

RNA-Elektroporation zur Verbesserung therapeutischer DZ-Vakzinen

PI: PD Dr. J. Dörrie

Das Ziel dieses Projekts liegt in der präklinischen und translationalen Optimierung von DZ als therapeutischer Impfstoff gegen Tumore, vor allem gegen das Uveamelanom und das Merkelzell-Karzinom. Hierbei werden die DZ durch Elektroporation von mRNA sowohl mit Antigen beladen, als auch funktionell aktiviert. Ein Aktivator des NFkB-Signalwegs wurde so mutiert, dass dieser dauerhaft aktiv ist. So konnten DZ generiert werden, die potentere Immunantworten induzieren. Parallel wird in Zusammenarbeit mit Prof. J. Vera-González die Analyse von NGS-Daten zur Identifizierung idealer Tumorantigene weiterentwickelt.

Funktionelle Untersuchung von DZ-Subpopulationen und Antigenpräsentation

PI: Prof. Dr. D. Dudziak

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von primären DZ-Subpopulationen und ihrer Modulierung von Immunantworten. Dazu werden Untersuchungen durchgeführt, wie das Zytokinprofil, das Oberflächenprofil, aber auch das Wanderungsverhalten von DZs gesteuert werden können. Ziel ist es, die DZ-Subpopulationen über verschiedene Stimulatoren so zu verändern, dass sie eine verbesserte TH1-, TH2- oder TH17 CD4+ T-Zellantwort bzw. zytotoxische CD8+ Immunantworten generieren. Als Modell dient sowohl das murine als auch humane System. Es kommen u.a. sogenannte Antigen-Beladungsantikörper zum Einsatz, mit denen Antigene an DZ-Subpopulationen gezielt hingeführt werden, als auch Multi-Farben-Durchflusszytometrie, konfokale Multi-Farben-Immunfluoreszenz und RNA-Sequenzierungen. In Kooperation mit verschiedenen Kliniken werden humane DZ-Subpopulationen charakterisiert. Prof. Dudziak ist seit 2020 Koordinatorin der Bayresq.Net Initiative IRIS, um neue Checkpoints im Kampf gegen multi-resistente Bakterien zu verstehen. Seit 2020 ist Frau Dudziak für die Öffentlichkeitsarbeit in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie verantwortlich und im Fachkolleg 'Zellbiologie' der DFG tätig.

Systemmedizin von Hauterkrankungen

PI: Prof. Dr. J. Vera-González

Multifaktorielle Erkrankungen werden nicht von einzelnen Genen gesteuert, sondern von dichten Netzwerken interagierender Gene, Proteine und RNAs. Wir kombinieren klinische Daten, molekulares Profiling von Patientenproben und computergestützte Modellierung, um die wichtigsten Gennetze aufzufspüren, die die Pathogenese und das Ansprechen auf Therapien bei Melanomen und Autoimmunerkrankungen steuern (www.vcells.net/melanoma). Wir verfügen über Algorithmen zur Erkennung und Auswahl von Tumorepitopen für die Antikrebstherapie beim Melanom (www.curatopes.com). Netzwerk- und Pharmakogenomik-Ansätze werden genutzt, um miRNA-basierte Antikrebstherapien zu entwerfen (www.synmirapy.net), sowie Netzwerkanalysen und Computersimulationen, um Immunzellen für die Krebstherapie zu entwickeln.

Diagnostik mit Biomarker-Mustern aus extrazellulären Vesikeln im Plasma (pEV) mit Methoden

der künstlichen Intelligenz (KI)

PI: Prof. Dr. A. Baur

Dieses Projekt untersucht die Zusammensetzung von extrazellulären Vesikeln im Plasma (pEV), welche unter Verwendung von KI eine prädiktive Diagnostik von Krankheiten, insbesondere Krebs, ermöglichen soll. Im Fokus stehen die Erfassung von Protease-Aktivitäten und die Bestimmung von Immunmarkern mithilfe eigener patentierter Testsysteme. Eine wesentliche Entdeckung war, dass pEV bei Tumorerkrankungen, Infekten und neurodegenerativen Erkrankungen in deutlich erhöhter Konzentration zirkulieren und zahlreiche Biomarker bzw. Protease-Aktivität enthalten, während dies bei gesunden Probanden nicht der Fall ist. Weiter ist vielversprechend, dass diese Biomarker-Profile mit dem Stadium bzw. Progress einer Erkrankung korrelieren. Dies kann zur Prognosestellung und Steuerung der Therapie herangezogen werden. 2018 wurde das Projekt vom BMBF ausgewählt und erhielt 2020 zusammen mit einem Partner für medizinische Apparate Entwicklung eine umfassende Förderung. Das Ziel der Kooperation ist eine Ausgründung.

Charakterisierung des Toponom von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)

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

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit der Charakterisierung von Geweben durch die MELC (Multi-epitope ligand cartography)-Technologie, welche die Färbung mit bis zu 100 Antigenen auf einem Gewebeschnitt mittels Antikörpern ermöglicht. Durch digitale Bildgebung dieser Gewebemarker entstehen Multiplex-Datensätze, die eine ideale Grundlage für die Anwendung von Data Mining-Algorithmen bieten. So wurde die Entstehung des frühen Melanoms analysiert, und es wurden neue Expressionsmuster identifiziert. Zudem konnte zum ersten Mal eine klonale Dedifferenzierung von primären Melanom mittels dieser Data Mining-Algorithmen aufgezeigt und neue Einblicke in die Pathogenese des Melanoms geliefert werden. Es sollen neue Prognose-bestimmende Parameter erarbeitet werden und der konventionellen histologischen Analyse neue Möglichkeiten bieten.

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 Autoimmun-dermatosen. Wissenschaftlich werden molecular-biologisch und immunhistologisch die Beteiligung von B-Zellen am Entzündungsgeschehen der Psoriasis und des kutanen Lupus erythematodes untersucht. Ebenso wird die differentielle Bedeutung von Toll-like-Rezeptoren und deren Modulation im kutanen Entzündungsgeschehen erforscht.

3D-Imaging von Pigmentmalen und Hautveränderungen unter systemischer Therapie von malignen Hauttumoren

PI: Dr. M. Erdmann

Mittels hochauflösender sequentieller 3D-Ganzkörperfotografie können initiale Veränderungen bei Patienten mit zahlreichen Pigmentmalen exakt beurteilt werden. Zudem werden Hautveränderungen unter immuno-onkologischer sowie zielgerichteter Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Hauttumoren analysiert. Hier konnte u.a. die Entstehung sowie das Therapieansprechen von disseminierten Hautmetastasen nachgewiesen

werden.

Evidenzbasierte Dermato-Onkologie und Versorgungsforschung

PI: PD Dr. med. Markus Heppt, M.Sc., MHBA; Theresa Steeb, MPH

Die Arbeiten im Bereich der evidenzbasierten Dermato-Onkologie und Versorgungsforschung sollen dazu beitragen, bessere Therapieentscheidungen sowohl für Hautkrebspatienten als auch ihre behandelnden Ärzte zu ermöglichen. Im Fokus steht hierbei die Bearbeitung von medizinischen Leitlinienprojekten mit Schwerpunkt Dermato-Onkologie (z.B. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut) sowie die Durchführung von systematischen Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und Netzwerk-Meta-Analysen gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu Themen der Dermato-Onkologie, vorrangig zu aktinischen Keratosen. Darüber hinaus werden versorgungsrelevante Themen bearbeitet unter Zuhilfenahme von quantitativen und qualitativen Forschungsansätzen, wie beispielsweise der Bewertung von Internetseiten und Videos zum Thema Hautkrebs. Die Projekte werden von der Deutschen Krebshilfe und der Nationalen Versorgungskonferenz Hautkrebs e.V. gefördert.

Transkriptionsfaktoren im Melanom

PI: PD Dr. med. Markus Heppt, M.Sc., MHBA; Anja Wessely, M.Sc.

Diese Arbeitsgruppe untersucht, welchen Einfluss die Neuralleisten-Transkriptionsfaktoren auf die Entstehung und das Fortschreiten des kutanen Melanoms und des Uveamelanoms haben. Speziell wird die funktionelle Rolle von SOX10 im Uveamelanom untersucht, das sich genetisch und im Metastasierungsverhalten grundlegend vom kutanen Melanom unterscheidet. Des Weiteren wird die epigenetische Regulation des Transkriptionsfaktors Brn3a, der im Melanom das Überleben der Zellen und die Tumorentstehung fördert, analysiert. Die Arbeitsgruppe generiert neue Zelllinien aus Primärtumoren und Metastasen von Uveamelanomen.

Versorgungssituation von Patienten mit chronischen Wunden

PI: PD Dr. C. Erfurt-Berge, Prof. R. Renner

Diese Arbeitsgruppe untersucht diagnostische und therapeutische Ansätze in der Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden. Schwerpunkt ist die Erforschung seltener Dermatosen als Ursache chronischer Wunden wie Pyoderma gangränosum oder Necrobiosis lipoidica. Neben der Versorgungssituation innerhalb aber auch außerhalb spezifizierter Wundzentren werden Einflussfaktoren auf die Wundheilung wie Mobilität und Lebensqualität und neue Konzepte zur Patientenedukation erarbeitet. Kooperationen bestehen mit dem Studiengang Medical Process Management an der FAU sowie der Hochschule Coburg (Masterstudiengang Gesundheitsförderung). Aktuell werden zwei Projekte von der Initiative chronische Wunde e.V. gefördert zu den Themen Patienteninformation und -edukation, sowie Erfassung von Mobilität und Schlaf bei Patienten mit chronischen Wunden. In Kooperation mit der Hochschule Osnabrück (Forschungsgruppe Informatik im Gesundheitswesen) wurde kürzlich eine Förderung im Rahmen der BMBF-Maßnahme „Adaptive Technologien für die Gesellschaft-intelligentes Zusammenwirken von Mensch und künstlicher Intelligenz“ zugesagt. Die AG engagiert sich besonders im Bereich Lehre und konnte sowohl neue praktische Lehrkonzepte, als auch digitale Lernangebote zum Thema Wundmanagement in die Lehre an der FAU implementieren und wissenschaftlich auswerten.

Regulatorische T-Zellen als zellbasierte Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Untersuchung der Zellmotilität und Migration von NK-Zellen und regulatorischen T-Zellen

PI: PD Dr. C.J. Bosch-Voskens, PhD

In einem zuerst über die KFO 257 und seit Juli 2018 über den SFB/Trans Regio 241 unterstützten Projekt beschäftigt sich diese AG mit regulatorischen T-Zellen (Treg). In Kooperation mit der Med. Klinik 1 und der Experimentellen Immuntherapie werden diese in einer klinischen Studie intravenös verabreicht, um entzündliche Darmerkrankungen zu behandeln (NCT04691232). Des Weiteren beschäftigt sich diese AG mit der Untersuchung der Zellmotilität und Migration von NK-Zellen und regulatorische T-Zellen in dreidimensionalen Kollagen-Gelen und konnte belegen, dass NK-Zellen nach Einfrieren und Auftauen durch eine signifikante Verringerung der Zellmotilität ihre Fähigkeit zur Zytotoxizität verlieren.

Mechanismen zur Verbesserung der CAR T-Zelltherapie bei soliden Tumoren

PI: Dr. med. U. Uslu

Nach dem Erfolg von chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen bei hämatologischen Erkrankungen, wird ihre Wirksamkeit derzeit bei verschiedenen soliden Tumoren untersucht. Die ersten Ergebnisse waren jedoch nicht überzeugend, unter anderem aufgrund der insuffizienten T-Zell-Migration sowie dem ungünstigen Tumormikromilieu. Diese Gruppe arbeitet daher an Mechanismen zur Verbesserung der CAR-T-Zelltherapie. Die DNA-basierte T-Zell-Transduktion für die stabile Expression von Tumorantigen-spezifischen Rezeptoren wurde im Hause etabliert. Dies wird insbesondere für die erfolgreiche klinische Anwendung der neuen Therapie entscheidend sein.

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 Dissertationssarbeiten statt. Die Klinik ist verantwortlicher Organisator von dermatologischen Fortbildungsreihen für Ärztinnen und Ärzte.

Ausgewählte Publikationen

Mark C, Czerwinski T, Roessner S, ..., Voskens CJ. Cryopreservation impairs 3-D migration and cytotoxicity of natural killer cells. *Nat Commun.* 2020 Oct 16;11(1):5224. doi: 10.1038/s41467-020-19094-0. PMID: 33067467; PMCID: PMC7568558.

Lühr JJ, Alex N, Amon L, ..., Dudziak D. Maturation of Monocyte-Derived DCs Leads to Increased Cellular Stiffness, Higher Membrane Fluidity, and Changed Lipid Composition. *Front Immunol.* 2020;11:590121. doi: 10.3389/fimmu.2020.590121. eCollection 2020. PMID: 33329576.

Lee JH, Eberhardt M, Blume K, Vera J, Baur AS. Evidence for liver and peripheral immune cells secreting tumor-suppressive extracellular vesicles in melanoma patients. *EBioMedicine.* 2020 Dec;62:103119. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103119.

Schaft N. The Landscape of CAR-T Cell Clinical Trials against Solid Tumors-A Comprehensive Overview. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2567. doi: 10.3390/cancers12092567. *Cancers (Basel).* 2020. PMID: 32916883.