

Aus dem
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie
Institut für Medizinische Immunologie
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Dieter Volk

Habilitationsschrift

Antimikrobielle und antivirale Proteine bei chronisch-inflammatorischen Hauterkrankungen und deren Regulation durch Zytokine

**zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Immunologie**

**vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Dr. rer. nat. Kerstin Wolk

Eingereicht: Januar 2018
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi, Tübingen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Diamant Thaçi, Lübeck

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Abschottung nach außen: die Haut, die uns umgibt.....	4
1.2 Hautentzündung: Immunzellinvasion mit Barrierschäden.....	6
1.3 Kommunikation auf Zellebene: Zytokine als Messenger.....	12
1.4 Ziel der Arbeit.....	14
2 Eigene Arbeiten.....	15
2.1 Manuskript: <i>IL-22 increases the innate immunity of tissues</i>	16
2.2 Manuskript: <i>Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa</i>	31
2.3 Manuskript: <i>Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function</i>	44
2.4 Manuskript: <i>Despite IFN-λ receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines</i>	55
2.5 Manuskript: <i>IL-29 is produced by TH17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis</i>	69
3 Diskussion.....	81
4 Zusammenfassung.....	86
5 Literaturangaben.....	88
Danksagung.....	100
Erklärung.....	102

Abkürzungen

AMP	antimikrobielles Protein/Peptid
AD	atopische Dermatitis
AI	<i>Acne inversa</i>
AIM2	<i>‘absent in melanoma’</i> (cytoplasmatischer DNA-Rezeptor und Inflammasombildner)
AVP	antivirales Protein
BST2	<i>Bone marrow stromal cell antigen 2</i> (Tetherin)
CAP18	<i>Cationic antimicrobial protein</i> (18-kDa)
C/EBP	<i>CCAAT/enhancer-binding protein</i>
CTCL	<i>cutaneous T-cell lymphoma</i>
G-CSF	<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>
DC	dendritische Zelle
HLA	humane Leukozytenantigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
IFITM	Interferon-induziertes, transmembranäres Protein
IFN	Interferon
IgE	Immunglobuline der Klasse E
IL	Interleukin
ILC	<i>innate lymphoid cell</i> (Lymphozyten-ähnliche Zelle des angeborenen Immunsystems)
IL-22BP	IL-22-Bindungsprotein
IL-10/22/28R	IL-10/22/28-Rezeptor
ISG	Interferon-stimuliertes Gen
JAK	Januskinase
MAP-Kinasen	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDA5	Melanom-Differenzierungsassoziiertes Gen 5 (viraler RNA-Rezeptor)
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MF	<i>Mycosis fungoides</i>
Mx1	<i>Myxovirus resistance 1</i>
NLRP3	<i>NLR Familie, Pyrin domain-containing 3</i> (zytoplasmatischer Gefahrmolekülrezeptor und Inflammasombildner)
NF-κB	Nukleärer Faktor κB
2',5'-OAS	2', 5'-Oligoadenylatsynthetase
PKR	Interferon-induzierbare, RNA-abhängige Proteinkinase
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription
TEWL	<i>transepidermal water loss</i> / transepidermaler Wasserverlust
T _H -Zellen	T-Helferzellen
TLR	<i>toll-like receptor</i>
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
Tc-Zellen	zytotoxische T-Zellen
TYK	Tyrosinkinase

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Regulation antimikrobieller und antiviraler Proteine, welche eine essentielle Rolle bei der epidermalen Infektionsprävention und -abwehr spielen, unter chronisch-entzündlichen Bedingungen der Haut. Deshalb möchte dieses Kapitel mit Informationen zur Haut als Barriereorgan und Produktionsort dieser direkt gegen Pathogene wirksamen Proteine, zur Störung der Hautbarrierefunktion bei chronischer Entzündung sowie zu Zytokinen als Schlüsselmoleküle der Zellkommunikation bei entzündlichen Reaktionen in das Thema einführen.

1.1 Abschottung nach außen: die Haut, die uns umgibt

In unmittelbarer Grenze zur Außenwelt gelegen, hat die Haut eine unglaubliche Vielzahl von für unseren Körper essentiellen Schutzfunktionen inne. Dazu gehören der Schutz vor physischen Traumata, Chemikalien, UV-Strahlung, Pathogenen, sowie vor Wärme-, Wasser- und Elektrolytverlust.

Morphologisch besteht die Haut aus zwei Hauptschichten: der äußeren, sich kontinuierlich erneuernden Epidermis und der darunter liegenden Dermis, welche vornehmlich aus Bindegewebe mit Fibroblasten und Kollagen- und elastischen Fasern besteht, Blut- und Lymphkapillaren enthält und dem subkutanen Fettgewebe aufliegt. Die Haut beherbergt außerdem Schweiß-, Talg- und apokrine Drüsen sowie Haarfollikel und Nervenrezeptoren. Epidermis und Dermis sind durch die Basalmembran klar voneinander getrennt, welche der Verzahnung beider Schichten durch Bildung der epidermalen Reteleisten folgt¹. Die Epidermis besteht hauptsächlich aus Epithelzellen, den Keratinozyten, daneben spielen Merkel-Zellen und Melanozyten eine wichtige Rolle. Die Variation der Keratinozyten bezüglich ihres Differenzierungsgrads spiegelt sich in der Stratifizierung der Epidermis wider: dem auf der Basalmembran liegendem *Stratum basale*, welches zeitlebens die Stammzellen und sich daraus entwickelnde mitotisch aktive, sogenannte *transit-amplifying cells*² enthält, dem *Stratum spinosum*, dem *Stratum granulosum*, dem *Stratum lucidum* (nur bei Handfläche und Fußsohle) und dem äußerem *Stratum corneum*. Letzteres enthält die Korneozyten als finale Differenzierungsform der Keratinozyten¹. Diese sind kernlose, aus einer Hülle kovalent vernetzter Strukturproteine (*cornified envelope*) bestehende und Keratinfilamente enthaltene Hornkonstrukte, welche durch sogenannte Korneodesmosomen eng verankert sind, bevor sie letztendlich durch (normalerweise unbemerkte) Desquamation abgestoßen werden³. Die Korneozyten liegen in einer während der terminalen Keratinozytendifferenzierung sekretierten Lipidmatrix eingebettet, welche in Lamellen angeordnet und vornehmlich aus Ceramiden, Cholesterin und freien Fettsäuren besteht⁴.

Als äußerste, wasserabweisende Schicht bildet das *Stratum corneum* die wichtigste Komponente der Permeabilitätsbarriere der Haut⁵. Diese Permeabilitätsbarriere wird auch als „Hautbarrierefunktion“ bezeichnet und bildet die erste physische Barriere gegenüber Pathogenen und deren Bestandteilen. Sie lässt sich routinemäßig über die Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL), den passiven, zeit- und flächenabhängigen Austritt von Wasser(dampf) aus der Haut in die Atmosphäre, ermitteln. Man geht hier davon aus, dass dieses Maß der „*Inside-outside*“-Barriere die „*Outside-inside*“-Barriere widerspiegelt⁶⁻⁹.

Für die Abwehrbereitschaft gegenüber Infektionen nutzt die Haut weitere Mechanismen: neben der Limitierung der Pathogenbesiedlung durch die residente Hautmikrobiota¹⁰ und dem die Hautmikrobiota begünstigenden niedrigen pH des *Stratum corneum*^{11,12} zählen dazu insbesondere die immunologischen Reaktionen. Die immunologischen Reaktionen umfassen Effektormechanismen von sowohl Immunzellen als auch Keratinozyten und anderen Hautgewebszellen. Bereits die gesunde Haut beherbergt ein bemerkenswertes Arsenal an verschiedenen Immunzellen („Hautimmunsystem“) ^{13,14}. Nicht nur Antigen-aufspürende dendritische Zellen, Makrophagen und Mastzellen bevölkern spezifisch die verschiedenen

Hautschichten. Wir wissen heute, dass die Antigen-erfahrene Haut auch die Nische für langlebige Gedächtnis-T-Zellen bildet, die vormals gegen Hautpathogene erzeugt wurden¹⁵. Diese ‚residenten Gedächtnis-T-Zellen‘ sind präventiv für den Schutz gegen wiederholte Hautinfektionen entscheidend. Darüber hinaus spielen residente lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (*innate lymphoid cells*, ILCs) eine wichtige Rolle bei der kutanen antimikrobiellen Abwehrbereitschaft¹⁶.

Ähnlich den Zellen des angeborenen Immunsystems verfügen die Keratinozyten der suprabasalen *Strata* über ein breites Spektrum an Pathogenerkennungs- und Effektormechanismen. Die von ihnen exprimierten Mustererkennungsrezeptoren, d.h. angeborene Sensoren für mikrobielle/virale Bestandteile, umfassen beispielsweise zytoplasmatische (TLR1, 2, 5, 6) und endosomale (TLR3, 7 und 9) *Toll like*-Rezeptoren, sowie weitere zytoplasmatische Rezeptoren wie MDA5, AIM2 und NLRP3¹⁷⁻²⁰. Ihre Stimulierung versetzt die Keratinozyten in die Lage, eine enorme Vielzahl an Chemokinen sowie weitere Zytokine zu sekretieren. Daneben sind sie mit der besonderen Fähigkeit ausgestattet, für die Infektionsprävention und -abwehr essentielle, direkt pathogenwirksame Effektormoleküle zu produzieren: die antimikrobiellen und antiviralen Proteine.

Antimikrobielle Proteine

An vorderster Front der kutanen Abwehr bakterieller und fungaler Infektionen stehen die antimikrobiellen Proteine/Peptide (AMPs). Sie werden insbesondere durch die Keratinozyten der Epidermis sekretiert. Zu den keratinozytären AMPs gehören beispielsweise β -Defensine, S100-Proteine, RNase-7, LL-37 und Lipicalin 2. Es handelt sich um kleine, im *Stratum spinosum* und *Stratum granulosum* synthetisierte Moleküle. Von β -Defensin-2 und Cathelicidin weiß man, dass sie in intrazellulären Kompartimenten, welche auch die Synthesestufen für die Lipidmatrix des *Stratum corneum* enthalten, gelagert werden, bis ihre Freisetzung direkt in der äußersten Hautschicht erfolgt²¹⁻²³. Der durch das *Stratum corneum* auf Werte um 5 liegende pH bietet optimale Bedingungen für das Wirken vieler AMPs^{12,24}.

AMPs agieren ähnlich den Antibiotika direkt inhibitorisch auf bakterielle und/oder fungale Organismen. Die Gruppe der stark positiv geladenen Defensine beispielsweise destabilisiert die bakterielle Membran durch Wechselwirkung mit deren negativ geladenen Phospholipiden²⁵⁻²⁸. Beta-Defensin-2, welches initial aus Hautschuppen von Patienten mit der entzündlichen Hauterkrankung Psoriasis isoliert wurde, wirkt vornehmlich auf Gram-negative Bakterien und *Candida ssp*^{22,29}. Dagegen schließt das breite Aktivitätsspektrum von β -Defensin-3 auch *Staphylococcus aureus* ein^{25,30}. S100A7, auch Psoriasin genannt, war ursprünglich als ein in Keratinozyten psoriatischer Haut massiv produziertes niedermolekulares Protein entdeckt worden und gehört zur Familie Ca^{2+} -bindender S100-Proteine³¹. Es ist für die beeindruckende Abwehrfähigkeit der Haut gegenüber *Escherichia coli* essentiell³². Seine Aktivität schließt weiterhin Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und *Bacillus megaterium* ein^{32,33}. In Abhängigkeit vom pH agiert S100A7, das ein Beispiel für die seltenen anionischen AMPs darstellt, entweder durch Wegfangen von für Bakterien essentiellen Zink-Ionen oder durch Permeabilisierung der bakteriellen Membran^{32,33}. Calprotectin, ein nicht-kovalentes Heterodimer der S100-Proteine S100A8 und S100A9, zeigt ebenfalls Zn^{2+} -sensitive antimikrobielle Aktivität, die sich vornehmlich gegen Fungi wie *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans* richtet^{34,35}.

RNase 7³⁶ scheint seine antimikrobielle Aktivität unabhängig seiner Ribonukleaseaktivität auszuüben³⁶⁻³⁹. Wie bei β -Defensinen befähigt die kationische Nettoladung dieses Molekül, die Integrität bakterieller Membranen zu stören³⁷. Das gegen ein breites Erregerspektrum gerichtete Molekül ist insbesondere für die natürliche Resistenz des *Stratum corneum* gegenüber *Enterococcus faecium* massiv essentiell⁴⁰. Zusammen mit Psoriasin scheint RNase 7 somit den Schutz der Epidermis gegenüber Verschleppung Gram-negativer Darmbakterien auf die sonst vornehmlich durch Gram-positive Bakterien besiedelte Körperoberfläche zu gewährleisten. Die antimikrobielle Aktivität von LL-37, das durch proteolytische Spaltung freigesetzte C-terminale Peptid des Cathelicidin-Familienmitglieds CAP18, richtet sich ebenfalls gegen ein breites Spektrum an Gram-positiven und -negativen Bakterien sowie Pilzen⁴¹ und kommt durch

die Fähigkeit dieses kationischen Peptids zur Störung mikrobieller Membranen zustande ⁴². Es sei erwähnt, dass neben ihrer direkten antimikrobiellen Aktivität teilweise immunmodulierende Effekte der AMPs wie z.B. Chemotaxis und Aktivierung von Immunzellen diskutiert werden ⁴³⁻⁴⁶. Für einige AMP wie z.B. β -Defensin 3 ⁴⁷ und LL-37 ⁴⁸ wird zusätzlich eine gewisse antivirale Aktivität angenommen.

Unter den genannten AMPs werden β -Defensin 1, S100A7 und RNase 7 in der gesunden menschlichen Haut konstitutiv exprimiert, mit Spiegeln, welche lokalisationsabhängig variieren ^{32,40,49}. Sie bieten einen unmittelbaren Schutz gegenüber Pathogenen. Während die Expression von β -Defensin 1 kaum steigerbar ist, lässt sich die von Psoriasin und RNase 7 durch mikrobielle Bestandteile sowie inflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren weiter erhöhen. Konstitutiv kaum vorhanden, werden β -Defensin 2, β -Defensin 3 und LL-37 erst nach Infektion bzw. unter inflammatorischen Bedingungen in der Epidermis nachweisbar ^{36,49-51}. Wie in Kapitel 2 beschrieben, haben unsere Arbeiten grundlegend zum Verständnis der Regulation der AMPs unter inflammatorischen Bedingungen beigetragen.

Antivirale Proteine

Neben den AMPs verfügt unsere Haut über ein weiteres Arsenal direkt gegen Pathogene wirksame Proteine: die antiviralen Proteine (AVPs). Nicht nur Keratinozyten sondern praktisch jede Zelle kann AVPs produzieren. Im Gegensatz zu den AMPs werden AVPs nicht sekretiert sondern sind im Zellinnern bzw. an der Zytoplasmamembran wirksam. Man kennt AVPs vor allem als Effektormoleküle von Typ-1-Interferonen (IFNs). Tatsächlich gehören AVPs zu den im Menschen ca. 400 sogenannten IFN-stimulierten Genen (ISGs) ⁵², welche durch diese Zytokine als Grundlage ihrer bemerkenswerten antiviralen Aktivität induziert werden. Nur wenige ISGs sind in ihrer Funktion im Detail aufgeklärt; neben den AVPs umfassen sie Mustererkennungsrezeptoren für die Aufspürung viraler Strukturen, Chemokine, zytolytische Moleküle von NK-zellen sowie Moleküle für die Signaltransduktion von Mustererkennungs- und IFN-Rezeptoren ^{52,53}. AVP werden in geringem Maße bereits konstitutiv im Gewebe exprimiert. Diese Expression ist kritisch für die antivirale Prävention ^{54,55}. Während der IFN-abhängige aktive Transkriptionskomplex für die Transkription der AVPs/ISGs vornehmlich aus IRF9 und den phosphorylierten Formen von STAT1 und STAT2 besteht, scheint die IFN-unabhängige Transkription durch Komplexe ohne STAT-Phosphorylierung ermöglicht zu sein ^{52,56,57}. Auch epigenetische Regulationen der ISGs spielen eine Rolle ⁵⁴.

AVPs interferieren mit dem Lebenszyklus der Viren auf unterschiedlichen Ebenen. Sie hemmen das Eindringen des Virus in die Wirtszelle [wie Myxovirus resistance(Mx)1 und IFITM], führen zum intrazellulären Abbau viraler Nukleinsäuren [wie das 2', 5'-Oligoadenylatsynthetase (2'5'OAS)/RNaseL-System], interferieren mit der Replikation des viralen Genoms (wie Visperin), hemmen die Translation viraler Gene (wie PKR), induzieren hemmende posttranslationale Veränderungen (wie von ISG15 vermutet) und verhindern den intrazellulären Transport und Zusammenbau synthetisierter Virusstrukturen oder das Verlassen der Tochterviren aus der Wirtszelle (wie Tetherin/BST2, Visperin) ⁵³. Ihrer Effektoraktivität geht ihre Erkennung viraler Strukturen voraus, was sie strenggenommen zu Mustererkennungsmolekülen qualifiziert ⁵⁵.

1.2 Hautentzündung: Immunzellinvasion mit Barrierschäden

Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, stellt die Epidermis die äußerste Barriere des Körpers gegen externe schädliche Einflüsse dar. Diese kann jedoch nicht nur bei Verletzung, sondern auch bei Entzündung stark geschädigt werden. Entzündungsmediatoren können die koordinierte Teilung, Differenzierung und Desquamation der Keratinozyten derart beeinträchtigen, dass eine Strukturstörung der Epidermis, insbesondere des *Stratum corneum*, auftritt. Die resultierende Einschränkung der Hautbarrierefunktion (Permeabilitätsbarriere, siehe Kapitel 1.1) zeigt sich in einem Anstieg des TEWL. Auch der für die

mikrobielle Abwehr wichtige niedrige pH sowie die Mikrobiota der Haut können bei chronischer Entzündung gestört sein. Solche Veränderungen prädestinieren für das Eindringen von Mikroben (Besiedlung, Infektion), bakterieller Bestandteile oder Allergene (Entzündungsstimulation/-unterhaltung). Tatsächlich sind für verschiedene chronisch-entzündliche Hauterkrankungen eine erhöhte Prävalenz von Hautinfektionen sowie eine Korrelation von Hautbarrierestörung und Entzündungsgrad nachgewiesen (siehe unten).

Chronisch-entzündliche Erkrankungen stellen ein großes gesundheitsökonomisches Problem dar. Für die betroffenen Patienten bilden sie durch Faktoren wie die äußerliche Sichtbarkeit der Symptome und die Assoziation mit Juckreiz, Schmerz und Infektionen nicht nur körperliche sondern oft auch psychische Bürden. Prinzipiell können sie durch die unkontrollierte Aktivierung von T-Zellen (z.B. *Psoriasis vulgaris*), des humoralen Immunsystems (z.B. kutaner *Lupus erythematoses*, *Pemphigus vulgaris*) oder des angeborenen Immunsystems (z.B. autoinflammatorische Syndrome) primär vermittelt sein, deren Mediatoren die sichtbaren Hautveränderungen hervorrufen. In dieser Arbeit werden vier vornehmlich T-Zell-vermittelte Hauterkrankungen betrachtet, nämlich *Psoriasis vulgaris*, atopische Dermatitis, *Acne inversa* und *Mycosis fungoides*.

Psoriasis vulgaris

Psoriasis ist eine in Europa, Nordamerika und Australien sehr häufige Erkrankung^{58,59}. Mit einer Prävalenz von weit über 2% sind von *Psoriasis vulgaris* allein in Europa mehr als 15 Mio. Menschen betroffen. Die Hautläsionen stellen sich als scharf begrenzte, erhabene, rötlich gefärbte Plaques mit oberflächlicher silbriger Schuppung dar. Prädilektionsstellen für die Ausbildung der Läsionen sind die Streckseiten der Extremitäten, die Sakralregion und der Kopf⁶⁰. Bei einem bedeutenden Anteil der Patienten lässt sich die Läsionsentwicklung durch mechanischen Stress induzieren (Köbner-Reaktion)⁶¹.

Auffälligstes Merkmal im mikroskopischen Bild ist die massive Verdickung der Epidermis, - sowohl der lebenden Epidermis (Akanthose genannt) mit starker Reteleistenverlängerung als auch des *Stratum corneum* (Hyperkeratose). Weiterhin sind ein Verlust des *Stratum granulosum* (Hypogranulose) sowie Zellkernreste im *Stratum corneum* (Parakeratose) charakteristisch. Funktionell basieren diese Veränderungen auf einer übermäßigen Proliferation der basalen Keratinozyten und einer Kornifizierungsstörung der Keratinozyten der oberen Epidermisschichten. Durch die gestörte Keratinozytenbildung und Desquamation lösen sich die Keratinozyten in größeren, mit bloßem Auge als Hautschuppen sichtbaren Verbänden¹. Dermal zeigen die Läsionen zwischen den Reteleisten erweiterte und stark in Richtung Epidermis verlängerte Gefäße. Die massiven Immunzellinfiltrationen finden sich vornehmlich in der Dermis, aber auch die Epidermis ist deutlich betroffen. Sie bestehen aus Ansammlungen von vornehmlich Monozyten/Makrophagen, inflammatorischen dendritischen Zellen und T-Zellen. Interessant ist, dass unter den T-Zellen in der Dermis CD4-tragende T-Zellen (T_H-Zellen) dominieren, während CD8-tragende T-Zellen vornehmlich in der Epidermis lokalisiert sind¹. Außerdem finden sich Ansammlungen teilweise Netose-bildender neutrophiler Granulozyten in Form der sogenannten Munro's Mikroabszesse im *Stratum corneum*^{62,63}.

Psoriatische Haut zeigt erhöhte TEWL-Werte, welche mit einer Störung sowohl der Lipidstruktur als auch der Keratinozytenform und -anordnung im *Stratum corneum* verbunden sind⁶⁴⁻⁶⁸. Es ist eine Besonderheit der Psoriasis, dass die Patienten trotzdem kein klar erhöhtes Hautinfektionsrisiko zeigen⁶⁹⁻⁷¹. Was die hohe kutane Resistenz gegenüber bakteriellen Infektionen bei diesen Patienten betrifft, so wissen wir seit über 15 Jahren, dass ein wesentlicher Grund dafür in der massiven epidermalen AMP-Expression liegt⁷²⁻⁷⁵.

Ätiologisch ist Psoriasis eine multifaktorielle Erkrankung. Ca. 75% der Psoriasispatienten haben eine positive Familienanamnese, welche mit einem Erstauftreten der Krankheit in der ersten Lebenshälfte und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert ist⁷⁶. Das stärkste Risiko für die Entwicklung von Psoriasis wurde für den MHC-Haplotyp HLA-Cw6 aufgezeigt^{76,77}. Weiterhin scheinen Gene involviert, welche den T_H17-Zell-Pathway, das angeborene Immunsystem und die Keratinozytendifferenzierung betreffen⁷⁸. Als

exogene Triggerfaktoren der Psoriasis gelten mechanische Traumata (Köbner-Reaktion, siehe oben), Infektionen und bestimmte Medikamente wie Typ-I-IFNs und β -Blocker⁷⁹.

Im Zentrum der Pathogenese der Psoriasis stehen die Entzündungsmediatoren bestimmter, hautgerichteter T-Zellen, nämlich der T_H17 - (wie Interleukin(IL)-17A und IL-17F), der T_H22 - (wie IL-22; siehe auch eigene Arbeiten, Kapitel 2) und der T_H1 -Zellen (wie IFN- γ), sowie das vor allem durch Makrophagen sekretierte Zytokin Tumornekrosefaktor(TNF)- α ⁸⁰. Die (Auto-)Antigenspezifität der T-Zellen konnte bislang nicht geklärt werden. Neben den T_H -Zellen spielen auch CD8+ T-Zellen und ILC3 eine wichtige Rolle als Produzenten dieser Zytokine^{16,81,82}.

In den letzten Jahren gab es enorme Erfolge in der Entwicklung innovativer Medikamente für Psoriasis, welche in spezifische Zytokinpathways eingreifen. Dazu gehören Biologika, welche die Neutralisierung von TNF- α (z.B. Adalimumab⁸³) sowie von IL-23-Untereinheiten (z.B. Ustekinumab^{84,85}) bzw. IL-17 (Secukinumab⁸⁶, Ixekizumab⁸⁷) bewirken und für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen sind.

Atopische Dermatitis

Atopische Dermatitis (AD) ist eine weltweit anzutreffende, sehr häufige Erkrankung⁸⁸, welche zumeist im Säuglingsalter einsetzt. Prävalenzdaten bei Kindern erreichen Zahlen bis 25%. Die bislang angenommene starke Abnahme der Erkrankungsfrequenz mit Austritt aus dem Kleinkindalter (z.B.^{89,90} wurde durch kürzliche Studien in Frage gestellt^{88,91}). Die Erkrankung verläuft schubweise und hat ein vom Lebensalter abhängiges Erscheinungsbild. Während bei Säuglingen die Hautläsionen besonders im Gesicht und an der Kopfhaut vorkommen, sind später vermehrt die Armbeugen, Kniekehlen sowie der Hals betroffen⁹².

In der akuten Entstehungsphase (wenige Stunden bis Tage) präsentieren sich die Läsionen als stark juckende, gerötete Papeln mit seröser Exsudation und Krustenbildung. Mikroskopisch finden sich hier epidermale Ödeme (Spongiose genannt), epidermale Vesikulation, moderate Hypogranulose und Hyperkeratose, sowie Infiltration von T-Zellen, Langerhans-Zellen, inflammatorischen dendritischen Zellen, Makrophagen, Mastzellen und eosinophile Granulozyten. Chronische Läsionen präsentieren sich dagegen mit zunehmender Hautverhärtung und -verdickung (Lichenifizierung) infolge von Fibrose mit erhöhter Kollagenablagerung in der Haut. Mikroskopisch sind Akanthose und mehr durch Makrophagen dominierte dermale Infiltrationen sichtbar. Im Gegensatz zur Psoriasis zeigen die betroffenen Areale makroskopisch keine klare Abgrenzung von der gesund erscheinenden Haut^{92,93}. AD ist zumeist mit Nahrungsmittel- und Pollenallergien und erhöhten Spiegeln an zirkulierendem Immunglobulinen der Klasse E (IgE) sowie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von allergischem Asthma und Rhinitis verbunden.

Im Zentrum der Immunpathogenese der AD stehen die Mediatoren von T_H2 -Zellen und ILC2 (wie IL-4, IL-13, IL-5 und IL-31) sowie T_H22 - und IL-22-produzierende CD8+T-Zellen (IL-22; siehe auch eigene Arbeiten, Kapitel 2)^{82,94,95}. Während IL-4, IL-13 und IL-22 die Cornifizierung der Keratinozyten hemmen und einzelne, spezifische Chemokine in diesen Zellen induzieren, ist IL-31 an der Induktion des AD-assoziierten Juckreizes beteiligt. IL-5 aktiviert eosinophile Granulozyten und IL-4 fördert weiterhin die Entwicklung IgE-produzierender Plasmazellen in den regionalen Lymphknoten. Chronische Läsionen exprimieren auch moderate Mengen des T_H1 -Zellzytokins IFN- γ . T_H17 -Zellen und ihre Mediatoren sind eher untypisch für AD^{82,96}.

Ätiologisch gilt AD als multifaktorielle Erkrankung mit genetischer Komponente sowie starkem Einfluss von Umweltfaktoren. Eine positive Familienanamnese wurde bei 40-60% der Patienten beschrieben^{97,98}. Ähnlich Psoriasis sind die Gene, mit deren Variationen AD assoziiert ist, in solche mit Funktion in der epidermalen Differenzierung und solche mit immunologischer Rolle unterteilbar⁹⁹. Die stärkste Assoziation betrifft das Gen, welches Profilaggrin kodiert (*FLG*). Nullmutationen finden sich in ca. 20-30% der AD-Patienten⁹⁴ und sind Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von AD und AD-assoziiertem Asthma¹⁰⁰⁻¹⁰². Filaggrin ist essentiell für die Differenzierung der Keratinozyten zu Corneozyten³. Es bündelt

das Cytoskelettsystem (Keratinfilamente) der Zellen als Voraussetzung für die Ausbildung des *Cornified envelope* der Corneozyten und ist somit wichtige Voraussetzung für die Ausbildung der Hautbarrierefunktion (siehe Kapitel 1.1). Die an der Oberfläche des *Stratum corneum* stattfindende finale Degradation des Filaggrins zu hygroskopisch wirkenden Aminosäuren und deren Derivaten ist weiterhin ein wichtiger Faktor für den Wassergehalt und den geringen pH des *Stratum corneum*, welche bereits in gesund anmutender Haut der AD-Patienten gestört sind. Weitere Assoziationen betreffen beispielsweise Gene des T_H2-Pathways⁹⁹. Zu den exogenen Triggern der Hautinflammation bei AD-Patienten gehören mikrobielle Antigene/Superantigene, Allergene, das Kratzen der Haut sowie mentaler Stress⁹².

Die Hautbarrierestörung, welche sich in einem deutlich erhöhten TEWL widerspiegelt, wird als essentieller Faktor der AD-Pathogenese verstanden und korreliert mit der Schwere der AD¹⁰³. Interessanterweise zeigen auch Patienten ohne *FLG*-Mutation eine deutlich erniedrigte epidermale Expression von Filaggrin und anderer für die Corneozytenbildung notwendigen Proteine und deren Folgen; diese ist durch die Wirkung von T-Zellmediatoren wie IL-4, IL-13, IL-31 und IL-22 auf die differenzierenden Keratinozyten erklärbar¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Umfangreiche Studien zeigen weiterhin eine gestörte Struktur und Zusammensetzung der Lipidlamellen im *Stratum corneum* - verbunden mit einer veränderten Expression und Aktivität von Enzymen im Ceramidsyntheseweg - sowie die verzögerte Exkretion der Lipide in den Extrazellularraum^{66,68}. Die gestörte Hautbarrierefunktion in AD prädestiniert zur kutanen Besiedlung und zum Eindringen mikrobieller Erreger und deren Bestandteile in die Haut, welche wiederum die Entzündung und den assoziierten Juckreiz fördern. Weiterhin fördert sie die epikutane Sensibilisierung gegenüber Allergenen und ist somit kausal mit der hohen Allergiefrequenz in AD verbunden.

Die Erhöhung der kutanen Expression der AMPs bei AD-Patienten ist nur begrenzt und scheint nicht ausreichend, um dem Infektionsrisiko der gestörten Haut entgegenzuwirken^{72,74,75,108,109}. Die für die AD typischen T_H2-Zytokine unterstützen eine geringe AMP-Produktion der Keratinozyten^{74,75}. Als Folge treten bei AD-Patienten im Gegensatz zur Psoriasis Infektionen der Haut deutlich gehäuft auf^{69,110}. Im Vordergrund stehen hier Infektionen mit *Staphylococcus aureus*. Bereits die subklinische Besiedlung mit dem Erreger, welche auch in nicht-läsionaler Haut der Patienten auftritt¹¹¹, korreliert mit der Hautbarriereschädigung und der Schwere der atopischen Dermatitis^{111,112}. AD-assoziiertes *Staphylococcus aureus* zeigt verstärkt Antibiotikaresistenzen sowie Superantigen- und α - und δ -Toxinproduktion¹¹³. AD-Patienten zeigen außerdem eine erhöhte Prävalenz von viralen Hautinfektionen^{69,110}. Diese werden durch hautgerichtete Viren wie *Herpes-simplex-Virus* (HSV), *Molluscum-contagiosum-Virus*, Coxsackie-Virus und humanem Papillomavirus (Warzen) verursacht. Eine HSV-Infektion kann in seltenen Fällen auch disseminiert auftreten und damit für die Betroffenen lebensgefährlich werden (*Ekzema herpeticatum*)^{114,115}. Die „normale“, hier beschriebene AD-Form wird als extrinsische oder allergische Form bezeichnet und betrifft ca. 80% der mit AD diagnostizierten Patienten. Ihr wird die nicht-allergische, intrinsische Form gegenübergestellt, welche weder mit erhöhten IgE-Spiegeln noch mit gehäuften *FLG*-Mutationen verbunden ist, keine Assoziation zu Sensibilisierung mit Nahrungsmittel- oder Pollenantigenen zeigt, sich in der Entwicklung später herausstellt, milder verläuft und eine niedrigere Ratio der T_H2/T_H1-Polarisierung zeigt¹¹⁶.

Bis vor kurzem beschränkten sich die therapeutischen Optionen für AD vor allem auf topische Corticosteroide und – bei höherer Krankheitsschwere – klassische systemische Immunsuppressiva. Nun zeigen sich erste Erfolge bei der Zulassung von Medikamenten, welche in spezifische Zytokinpathways der AD eingreifen. 2016 erfolgte die Zulassung topischer Phosphodiesterase-Hemmer (z.B. Crisaborole¹¹⁷ für die Behandlung der milden bis mittelschweren AD) und 2017 die Zulassung eines Antikörpers gegen den IL-4/IL-13-Rezeptor (Dupilumab¹¹⁸) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD.

Acne inversa

Acne inversa (AI), auch *Hidradenitis suppurativa* genannt, ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die gewöhnlich im jungen Erwachsenenalter beginnt^{119,120}. Angaben zur Prävalenzrate von AI sind unsicher und variieren zumeist zwischen 0,1 und 2%¹²¹⁻¹²⁴. Die oft großflächigen

Hautveränderungen bilden sich typischerweise in der intertriginösen Haut von perianalen, inguinalen, axillären und submammären Körperstellen in Form von schmerzhaften, tief sitzenden entzündeten Knoten, Abszessen und Fisteln aus. Sie bilden eitriges Exsudat und neigen zur Zerstörung der Hautarchitektur und ausgeprägter Narbenbildung^{119,120}. AI hat schwerwiegende psychosoziale Auswirkungen auf die betroffenen Patienten, was sich in deren deutlich eingeschränkten privaten und beruflichen Möglichkeiten widerspiegelt¹²⁵⁻¹²⁷.

Als die primären pathogenetischen Ereignisse der Erkrankung werden eine lokale epitheliale Verdickung und Hyperkeratose verstanden, welche zu Okklusion, Entzündung und späteren Ruptur der terminalen Haarfollikel und assoziierten Talgdrüsen führen¹²⁸. Immunzellen scheinen dabei eine klare Rolle zu spielen¹²⁹⁻¹³². Die Infiltration der reifen AI-Läsionen umfasst vor allem neutrophile Granulozyten, T-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen; das entsprechende Zytokin-Milieu wird von IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-10 und IL-17 dominiert^{109,132-134}. Bakterien spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der AI-Hautinflammation ganz klar eine Rolle¹³⁵. Neueste Arbeiten zeigen, dass nicht klassische Hautpathogene sondern eher kommensale Keime anderer Körperbereiche mit Dominanz anaerober Gram-negativer Bakterien der mukosalen Flora beteiligt sind^{136,137}. Biofilmbildung in entzündeten Haarfollikeln und Sinustrakten^{138,139} könnte das sehr verzögerte Ansprechen der Patienten auf Antibiotikatherapie (siehe unten) erklären. Expressionsstudien zeigen eine Störung im Ceramidstoffwechsel der AI-Hautläsionen im Sinne einer Permeabilitätsbarrierebeeinträchtigung des *Stratum corneum*¹⁴⁰, was ein erleichtertes Eindringen von Bakterien in die betroffene Haut vermuten lässt.

Die pathologischen Veränderungen bei der AI betreffen nicht nur die Haut. Zu den assoziierten Erkrankungen bei diesen Patienten gehört insbesondere das metabolische Syndrom, von welchem ca. 40% der häufig noch sehr jungen Patienten betroffen sind^{141,142}. Zentrale Fettleibigkeit ist hier ein Schlüsselfaktor¹⁴¹.

Obgleich ca. 30% der Nachkommen von AI-Patienten ebenfalls AI entwickeln^{143,144}, sind die konkreten Mechanismen der genetischen Prädisposition der AI ungeklärt. Eindeutig identifiziert sind in diesem Zusammenhang bislang nur Variationen in Genen, die den Multiproteinkomplex γ -Sekretase kodieren und ca. 4% der Patienten betreffen¹⁴⁵. Externe/Lebensstil-Faktoren wie Rauchen, Adipositas, bakterielle Hautbesiedlung, die regionale Hyperhidrose sowie mechanische Hautreibung scheinen außerdem zur Ausbildung der AI beizutragen¹²⁸.

Die Therapieoptionen für AI bleiben trotz kürzlicher Zulassung des TNF- α -Inhibitors Adalimumab mehr als unzureichend. Adalimumab zeigte in kontrollierten randomisierten Studien bei Patienten mit schwerer AI gute Ergebnisse und stellt aktuell die einzige momentan zugelassene Arzneimitteltherapie zur Behandlung der AI dar¹⁴⁶. Mehrere prospektive Studien zeigten außerdem die Wirksamkeit einer mehrwöchigen Anwendung der Antibiotikakombination Clindamycin/Rifampicin¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Tiefe und vernarbende Läsionen lassen sich jedoch nur durch großflächige chirurgische Eingriffe entfernen^{150,151}.

Mycosis fungoides

Obgleich *Mycosis fungoides* (MF) zu den primären kutanen T-Zelllymphomen (CTCL) gehört, präsentiert sich diese Erkrankung im Frühstadium eher als stabile, chronische Hautentzündung. Basierend auf US-amerikanischen Daten aus den Jahren 1995-2009 betrug die Inzidenz für MF 5,6 Fälle pro 1 Mio. Einwohner und Jahr¹⁵². Ähnliche Langzeitdaten wurden für Kanada ermittelt¹⁵³. MF tritt meist im Alter von über 50 Jahren auf, mit leichter Präferenz für Männer¹⁵²⁻¹⁵⁴. Die klinisch sichtbaren Hautveränderungen variieren Stadium-spezifisch^{155,156}. Im initialen, sogenannten *Patch*-Stadium zeigen sich scharf begrenzte, ekzematöse, d.h. flache, atrophische, gerötete und leicht schuppene Läsionen. Später kommt es zur Entwicklung von erhabenen, deutlich stärker schuppenden Hautläsionen (*Plaque*-Stadium). Die betroffene Haut entwickelt dabei oft Hypo- oder Hyperpigmentierungen. Histologisch sind T-Zellinfiltrate häufig als subepidermales Band, epidermale kleine Ansammlungen in enger Assoziation mit Langerhans-Zellen sowie als einzelne Zellen entlang des *Stratum basale* angeordnet^{157,158}. Typische Lokalisationen der Läsionen sind der Rumpf inklusive Gesäß sowie die Oberarm- und Oberschenkelinnenseiten, also

vornehmlich Stellen mit minimaler Sonnenexposition. Auch Handflächen und Fußsohlen können betroffen sein. Die Patienten leiden unter Juckreiz, Schmerz und den ästhetischen Einschränkungen. Inmitten der Läsionen können später einzelne, halbkugelige Tumoren entstehen, welche Infiltrate großer atypischer T-Zellen enthalten und welche zu Erosionen und Ulzerationen neigen (Tumorstadium)^{155,156}. Final sind generalisierter Hautbefall (Erythrodermie) sowie Lymphknoteninvolvement und systemische Ausbreitung mit viszeralen Metastasen möglich^{155,156,159}. Nur wenige Patienten durchlaufen jedoch diese Progression. Die (prä-)malignen Zellen in MF stammen von Haut-residenten Gedächtniszellen ab, also von Zellen mit den Markern für Gedächtnis-T-Zellen (CD45RO) und *Skin homing* (CLA), welche nicht in der Lage sind, zu rezirkulieren (keine Expression von CCR7 oder L-Selektin)¹⁶⁰. Dementsprechend sind die Zellen primär in der Haut angesiedelt. Nur im seltenen späten Tumorstadium können sie ihre Fähigkeit zur Rezirkulierung zurückerlangen.

MF-Zellen sind typischerweise CD4-tragend und epidermotrop. Typisch (wenngleich nicht unbedingt spezifisch) ist auch ein progredienter Verlust von T-Zellmarkern wie CD7, CD26, CD5 oder CD2 dieser Zellen^{161,162}. Ab dem Plaque-Stadium findet man weiterhin einen unterschiedlichen Grad von morphologischen Atypien der Zellen, welche dann im Spätstadium zu Riesenzellen transformieren können^{155,156}. Maligne MF-Zellen zeigen weiterhin eine genetische Instabilität¹⁶³ und konstitutive Aktivierung bestimmter Signalwege wie beispielsweise des JAK3/STAT3-Weges^{164,165}. Bislang wurde jedoch kein spezifischer Tumorzellmarker für diese Zellen identifiziert.

Die Ätiologie der MF ist wenig verstanden. Eine genetische Prädisposition, eine primär gestörte Immunkompetenz der Patienten sowie exogene Triggerfaktoren werden diskutiert. So ist seit langem eine Assoziation von MF mit bestimmten MHC-II-Allelen bekannt^{166,167}. Die Assoziation mit gestörter Immunkompetenz zeigt sich am deutlichsten in der erhöhten Inzidenz der MF bei älteren Menschen, in Patienten nach Organtransplantation¹⁶⁸ und bei HIV-positiven Individuen¹⁶⁹. Interessanterweise scheinen die MF-Zellen in frühen Stadien nicht autonom zu proliferieren, sondern von Überlebens- und Proliferationsstimuli in der Haut abhängig zu sein¹⁷⁰. Auch ist es hier schwierig, eine Klonalität der Zellen nachzuweisen^{171,172}. Viele Autoren vermuten eine Rolle exogener Stimuli, welche durch chronische Stimulation zur malignen Transformation der MF-Zellen beitragen. Die diskutierten exogenen Stimuli umfassen virale und bakterielle Erreger, Arzneistoffe und Chemikalien^{173,174}.

Neben den (prä-)malignen Zellen sind MF-Läsionen durch andere T-Zellen (z.B. CD8-positive, „reaktive“ T-Zellen¹⁷¹), Makrophagen, dendritische Zellen und oft auch eosinophile Granulozyten^{157,175} infiltriert. Im Frühstadium dominieren die „reaktiven“ T-Zellen zahlenmäßig über den MF-Zellen und befinden sich im Gegensatz zu diesen bevorzugt in der Dermis¹⁷¹.

Die Analyse des Zytokinmilieus in MF-Hautläsionen zeigte im Patch-Stadium ein gemischtes T_H1/T_H2-Milieu, während bei Progression der MF ein T_H2-Zytokinmilieu dominiert^{176,177}. Einige Autoren vermuten, dass vornehmlich die MF-Zellen für die T_H2-Zytokinproduktion verantwortlich sind. Entsprechend der T_H2-Dominanz zeigen Patienten in späteren Stadien oft eine systemische Eosinophilie und erhöhte IgE-Spiegel¹⁷⁸. Wir wissen heute außerdem, dass große Mengen IL-22-produzierender T-Zellen in den MF-Läsionen vorhanden sind (siehe eigene Arbeiten, Kapitel 2).

Man geht davon aus, dass die Hautstrukturveränderungen wie Akanthose und Hyperkeratose im Patch- und Plaquestadium wie bei der AD bzw. der Psoriasis primär durch die Wirkung des Immuninfiltrats entstehen und mit einer Störung der Hautbarrierefunktion verbunden sind. Tatsächlich wurde kürzlich ein deutlich erhöhter TEWL der MF-Läsionen nachgewiesen¹⁷⁹. Entsprechend dem damit erhöhten Hautinfektionsrisiko leiden MF-Patienten gehäuft unter vor allem bakteriellen, aber auch viralen Hautinfektionen. Im Spätstadium, wenn zusätzlich die T-Zelldiversität schrumpft, können diese Infektionen zu lebensbedrohlicher Sepsis führen^{180,181}. Unter den Erregern spielt *Staphylococcus aureus* hier eine besondere Rolle¹⁸⁰. Auch ohne Infektion zeigen Patienten mit MF und anderer CTCL-Formen erhöhte Raten der Hautbesiedlung mit diesem Erreger^{71,182-184}. Man nimmt an, dass bakterielle Antigene/Superantigene direkt oder indirekt das Überleben und die Proliferation der (prä-)malignen MF-Zellen unterstützen und zur Exazerbation der MF beitragen^{157,185,186}. Unter den viralen Erregern ist

insbesondere HSV von Bedeutung. Zusammen mit atopischer Dermatitis (siehe oben) ist MF eine der wenigen Hauterkrankungen, bei welchen Fälle von disseminierter HSV-Infektion (*Ekzema herpeticatum*) auftreten^{180,187}.

Die Therapie der MF erfolgt stadienabhängig. Im Patch-/Plaquestadium, bei welchem die Patienten eine exzellente Prognose zeigen, erfolgt die Anwendung von klassischen topischen antipsoriatischen Therapien wie Retinoiden, Steroiden und Phototherapien. Chemotherapien zeigen hier eher geringen Erfolg. Im fortgeschrittenen Stadium finden zusätzlich systemische Therapien Anwendung. Diese umfassen in Europa aktuell Chemotherapie, die Gabe von IFN- α , extrakorporale Photopherese sowie Radiotherapie¹⁸⁸.

1.3 Kommunikation auf Zellebene: Zytokine als Messenger

Es liegt 60 Jahre zurück, dass Alick Isaacs und Jean Lindenmann vom Londoner *National Institute for Medical Research* in einer noch heute leicht verfügbaren Publikation die Isolation eines sekretierten Proteins aus Zellen beschrieben, welches in Zellen nach Vorbehandlung mit inaktivierten Influenzaviren gebildet und mit der Vermehrung intakter Influenzaviren in diesen Zellen ‚interferierte‘¹⁸⁹. Es dauerte noch bis Anfang der 1980er Jahre, dass die nun als Typ-1-IFNs bekannten Moleküle kloniert wurden^{190,191}. Wir wissen heute, dass Typ-1-IFNs neben der antiviralen Funktion auch immunstimulatorische und antiproliferative Wirkungen besitzen. Ihrer Entdeckung folgte die Identifizierung mehr als hundert weiterer sekretierter Signalmoleküle, welche wir als Zytokine kennen. Biochemisch handelt es sich bei den Zytokinen um kleine sezernierte Proteine oder Glykoproteine mit einem Molekulargewicht zwischen 6 und 60 kDa¹⁹². Ihre gemeinsame Funktion ist die Vermittlung der Kommunikation zwischen Zellen. Die (patho)physiologischen Prozesse, bei denen Zytokine bekanntermaßen eine Rolle spielen, sind vielfältig; sie umfassen nicht nur Immunabwehr und Entzündung, sondern beispielweise auch Gewebsbildung wie Hämatopoese und Angiogenese, Wundheilung sowie krankheitsbedingte Gewebsveränderungen. Die normalerweise protektiven Prozesse können unter gewissen Umständen krankmachend unzureichend oder aber überschießend ablaufen. Somit ist das Wissen über Zytokine auch für das Verständnis dieser Prozesse essentiell und eröffnet Möglichkeiten, durch ein Eingreifen in die Produktion oder Wirkung dieser Moleküle bzw. ihre Applikation bestimmte Erkrankungen therapeutisch zu beeinflussen.

Zellen produzieren und sekretieren Zytokine vornehmlich nach Aktivierung durch mikrobielle Bestandteile, Allergene oder andere Zytokine. Es scheint, dass jegliche zellkerntragende Zelle die Kapazität zur Produktion bestimmter Zytokine besitzt. Die freigesetzten Zytokine beeinflussen selektiv solche Zellen, welche mit dem für das Zytokin spezifischen zellmembranständigen Rezeptor bzw. Rezeptorkomplex ausgestattet sind. Die Bindung des Zytokins an den extrazellulären Rezeptorteil induziert eine Kaskade von intrazellulären Ereignissen (Signaltransduktion), welche vorwiegend über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und resultierende gezielte Genexpressionsbeeinflussung Funktionszustand, Zytokinproduktion, Proliferation, Differenzierung oder Apoptose der Zelle zu steuern vermag. Obgleich Zytokine ihre Hauptwirkung zumeist lokal entfalten, erscheint aufgrund ihrer zusätzlich möglichen systemischen Effekte ihre Abgrenzung gegenüber den Hormonen heute weniger strikt.

Eine sehr nützliche Möglichkeit zur Systematisierung der großen Anzahl an existierenden Zytokinen ist ihre Einteilung nach strukturellen Aspekten dieser Moleküle bzw. ihrer Rezeptoren¹⁹². So unterscheidet man beispielsweise die IL-1-Familie, IL-17-Familie, die IL-10-IFN-Familie u.v.a. mehr. Andere Möglichkeiten der Einteilung beziehen sich auf funktionelle Aspekte (z.B. Chemokine, Wachstumsfaktoren, Pyrogene, antivirale IFNs), ihre Produzenten (z.B. Lymphokine bzw. T-Zellzytokine, Adipokine) oder ihre Zielzellen (z.B. Immunzell- oder Gewebszell-gerichtete Zytokine). Diese Einteilungen stoßen jedoch aufgrund der Pleiotropie vieler Zytokine und der Existenz mehrerer Produzenten pro Zytokin zumeist an ihre Grenzen. Der Begriff „Interleukin“ sollte ursprünglich Zytokine kennzeichnen, welche die Kommunikation zwischen Leukozyten, also klassischen Immunzellen vermitteln. Die Reihe der Interleukine umfasst aktuell 38 Mitglieder (IL-1 bis IL-39, ohne IL-14), wobei

die Zuordnung neuer Mitglieder i.a. pragmatisch ihrer Entdeckungsreihenfolge folgt¹⁹³. Wir und andere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass einige der Interleukine ihren Namen keinesfalls verdienen, da entweder ihre Produzenten oder ihre Zielzellen ausschließlich Gewebszellen sind (siehe Kapitel 2). In dieser Habilitationsschrift geht es vornehmlich um Zytokine, welche durch T-Zellen oder deren Pendant des angeborenen Immunsystems in der entzündeten Haut produziert werden können und eine Rolle bei der Induktion antimikrobieller oder antiviraler Proteine in den Keratinozyten innehaben. Der Fokus liegt hier auf IL-22, IL-17 und IL-29. Bei Beginn der Arbeiten war wenig über diese Zytokine bekannt.

IL-22

IL-22 ist ein Mitglied der IL-10 – IFN-Zytokinfamilie¹⁹⁴. Es wurde erstmalig im Jahr 2000 als ein von T-Zellen produziertes Zytokin zuerst in der Maus¹⁹⁵ und dann im Menschen^{196,197} beschrieben. Im Jahr 2002 konnte unser Forschungsteam aufzeigen, dass IL-22 nicht nur von T-Zellen, sondern auch von Lymphozyten des angeborenen Immunsystems, jedoch nicht von B- oder myelomonozytären Zellen gebildet wird¹⁹⁸. Unter den T-Zellen war es vornehmlich die Population der CD4-tragenden Gedächtniszellen. T_H1-fördernde Bedingungen führten zur massiven Steigerung der IL-22-Produktionskapazität dieser Zellen. Heute wissen wir, dass neben den T_H1-Zellen die erst kürzlich identifizierten T_H-Subpopulationen T_H22-^{199,200} und T_H17-Zellen²⁰¹⁻²⁰⁴ sowie ILC3 das Zytokin exprimieren^{205,206}.

Der Rezeptorkomplex für IL-22 besteht aus den Untereinheiten IL-22R1 und IL-10R2^{197,207}. Interessanterweise sind beide Rezeptoruntereinheiten Bestandteil weiterer heterodimerer Rezeptorkomplexe für IL-10-IFN-Familienmitglieder: So ist IL-22R1 Bestandteil der Rezeptorkomplexe für IL-20 und IL-24²⁰⁸, und IL-10R2 Bestandteil der Rezeptorkomplexe für IL-10, IL-26 und IL-28/29²⁰⁹⁻²¹². Schon initiale Analysen in einer Tumorzelllinie zeigten, dass IL-22 über die Aktivierung der Rezeptorketten-assoziierten Januskinasen JAK1 und TYK2 zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT3 und in einigen Fällen auch STAT1 und STAT5 führt²¹³.

Neben dem zellständigen IL-22-Rezeptorkomplex gibt es das IL-22-Bindungsprotein (IL-22BP), welches als sekretierte IL-22-bindende und die Aktivität von IL-22 hemmende Rezeptorkette von mehreren Forschungsteams inklusive dem unsrigen in Mensch, Maus und Ratte identifiziert wurde²¹⁴⁻²¹⁸. Unsere Daten zeigen, dass die Affinität von IL-22 zum IL-22BP ca. zehnmal höher als seine Affinität zur primär zytokinbindenden, zellständigen Rezeptoruntereinheit, IL-22R1, ist^{219,220}.

Zu Beginn meiner Arbeiten zur Habilitation im Jahr 2003 war sehr wenig über die biologische Rolle von IL-22 bekannt. Man wusste, dass das Zytokin auf Hepatozyten wirkt, wo es die Produktion von Akut-Phase-Proteinen wie Serum-Amyloid A, α 1-Chymotrypsin und Haptoglobin induziert¹⁹⁶. Weiterhin war bekannt, dass IL-22 in Pankreas-Azinuszellen die Expression des Pankreatitis-assoziierten Protein-1 induziert²²¹. Basierend auf Daten unserer und weiterer Forschungsteams wissen wir heute, dass IL-22 eine wesentliche Rolle beim Schutz, bei der Regeneration sowie bei der antimikrobiellen Abwehr von Epithelien, Leberzellen und Pankreaszellen spielt¹⁹⁴ (siehe auch eigene Arbeiten, Kapitel 2).

IL-17

IL-17, auch als IL-17A bezeichnet, wurde in den Jahren 1993 bzw. 1996 als neues murines und humanes Molekül kloniert^{222,223} und ist Teil der IL-17-Zytokinfamilie²²⁴. Es steht strukturell wie funktionell dem IL-17F am nächsten, mit welchem es auch Heterodimere bildet. IL-17 ist das Leitzytokin der erstmalig 2005 beschriebenen T_H17-Zellpopulation²²⁵⁻²²⁸. Wir wissen heute, dass es von weiteren lymphoiden Zellen wie beispielsweise den ILC3 produziert wird^{205,206}.

IL-17A-Dimere, IL-17A/F-Dimere und IL-17F-Dimere nutzen einen gemeinsamen zellständigen Rezeptorkomplex bestehend aus den Untereinheiten IL-17RA und IL-17RC²²⁴. IL-17RA wird weiterhin von den Familienmitgliedern IL-17E/IL-25 (im Komplex mit IL-17RB) und IL-17C (im Komplex mit IL-17RE) genutzt²²⁴. Die Aktivierung des IL-17A/IL-17F-Rezeptors führt zu Signalkaskaden, welche über Akt1 wirken²²⁹ und die Aktivierung von NF- κ B, MAP-Kinasen und C/EBP einschließen²²⁴.

Hauptzielzellen von IL-17A/F sind Epithelzellen, aber auch bezüglich anderer Gewebszellen wie Fibroblasten, Endothelzellen, Osteoklasten und Osteoblasten wurden Effekte beschrieben. Die Forschung der letzten Jahre zeigte, dass IL-17 in diesen Zellen die Produktion ausgewählter Chemokine (wie CCL20 und die auf neutrophile Granulozyten wirkenden CXCL1, CXCL2, CXCL5 und CXCL8) und weiterer Zytokine (wie IL-6, das Granulozyten-aktivierende Zytokin G-CSF und das in Epithelzellen die IL-17-Aktivierung verstärkende Zytokin IL-19) sowie von AMPs (wie β -Defensin 2, S100A7 und Lipocalin 2) und Extrazellulärmatrix-degradierende Enzyme (MMPs)^{203,222,228,230-233} induziert und eine wesentliche Rolle in der Immunabwehr extrazellulärer bakterieller und fungaler Erreger an Epithelien spielt²³⁴⁻²³⁶. Es scheint jedoch, dass IL-17 allein nur moderate Zellantworten bewirkt und seine Funktion vor allem im Zusammenwirken mit anderen gewebswirksamen Zytokinen wie TNF- α , IL-22 und auch IFN- γ liegt^{203,232,237-241} (siehe auch Kapitel 2).

IL-29

Die Erstbeschreibung von IL-29 erfolgte im Jahr 2003 unabhängig durch zwei Forschergruppen^{209,211}. IL-29 bildet mit den strukturell äußerst ähnlichen Zytokinen IL-28A und IL-28B eine Zytokinunterfamilie (auch als Typ-3-IFNs oder IFN- λ s benannt) innerhalb der IL-10-IFN-Familie²⁴².

Man weiß seit langem, dass verschiedenste Viren oder künstliche Stimuli über die Erkennung durch Mustererkennungsrezeptoren in Immunzellen und Gewebszellen die Produktion von IL-29 induzieren können^{209,211,243-246}. Myeloide und plasmazytoide DCs sind dabei besonders gute IL-29-Produzenten²⁴⁴. Weiterhin sind bakterielle Lipopolysaccharide in der Lage, in monozytären Zellen IL-29 zu induzieren²⁴⁴. Die Mechanismen der IL-29-Induktion sind somit denen der Induktion der Typ-1-IFNs ähnlich.

IL-29 wie auch IL-28A und IL-28B nutzen einen Rezeptorkomplex, der aus IL-28R1 und IL-10R2 besteht. Frühe Studien im Maussystem, in welchem übrigens kein funktionelles Gen für IL-29 vorliegt, deuteten bereits darauf hin, dass im Gegensatz zu den Typ-1-IFNs das Zielzellenspektrum für IL-28A/B im Körper begrenzt ist^{247,248}, was eine ähnliche Situation für IL-29 im Menschen vermuten ließ. Die Bindung von IL-28/IL-29 an ihren Rezeptorkomplex führt wie bei allen IL-10-IFN-Zytokinfamilienmitgliedern zur Aktivierung der Signaltransduktion vornehmlich über den JAK/STAT-Weg. Ähnlich wie bei den Typ-1-IFNs stehen dabei die Aktivierung von STAT1-Homodimeren sowie von ISGF3, einem Transkriptionsfaktorkomplex bestehend aus STAT1, STAT2 und IRF9, im Vordergrund^{209,211,249,250}.

Auch bezüglich der zellulären Effekte zeigen IL-28/IL-29 Ähnlichkeit mit denen der Typ-1-IFNs. So sind IL-28/29 in der Lage, in ihren Zielzellen die Replikation von Viren zu hemmen^{211,251-255}. Im Einklang damit zeigten bereits initiale Arbeiten die Induktion von AVPs wie PKR, MxA und 2'5'-OAS in verschiedenen IL-28/29-exponierten Zellen^{250-252,254}. Weiterhin steigern IL-28/29 die Expression von zelloberflächenständigen MHC-I-Molekülen²⁰⁹, was für die durch zytotoxische T-Zellen vermittelte Lyse virusinfizierter Zellen von Bedeutung ist. In einigen Tumorzelllinien zeigten diese Zytokine außerdem eine moderat antiproliferative Wirkung^{251,254,256,257}.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeiten zu meiner Habilitation war die Untersuchung der Ursachen der unterschiedlichen Suszeptibilität der erkrankten Haut bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Dermatosen gegenüber Infektionen. Im Mittelpunkt stand dabei die Charakterisierung der kutanen Produktion antimikrobiell und antiviral wirksamer Proteine und deren Regulierung durch spezifische Zytokine bei Patienten mit Psoriasis, AD, AI und MF.

2 Eigene Arbeiten

Das vorliegende Kapitel stellt fünf Arbeiten in Form von publizierten Manuskripten vor. Entsprechend der Aufgabenstellung zu meiner Habilitation befassen sich diese mit der kutanen Expression der AMPs und AVPs in chronisch entzündeter Haut und deren Regulation durch die epidermal wirksamen T-Zellzytokine IL-22, IL-17 und IL-29. Für das Verständnis dieser Rolle wurden dabei auch grundlegende Aspekte der Biologie dieser Zytokine beleuchtet. Bei der Analyse der Situation in verschiedenen chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen diente die Psoriasis vielfach als Vergleich, da bei diesen Patienten die epidermale AMP/AVP-Produktion ein Ausmaß erreicht, welches Hautinfektionen trotz gestörter Permeabilitätsbarriere scheinbar perfekt vorbeugt. Jeder der hier ausgewählten Publikationen ist ein Unterkapitel gewidmet, welches die Koautoren und Zeitschriftedetails listet und eine kurze Einführung und Zusammenfassung sowie die Arbeit selbst im Publikationsformat enthält.

2.1 Manuskript: *IL-22 increases the innate immunity of tissues*

Autoren: K. Wolk, S. Kunz, E. Witte, M. Friedrich, K. Asadullah, R. Sabat

erschienen in: *Immunity* 2004; 21(2): 241-254

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.007>

Die folgende Arbeit liefert die ersten Erkenntnisse, die darauf hinweisen, dass das T-Zellzytokin IL-22 eine wesentliche Rolle bei der angeborenen epithelialen Abwehr der Haut spielt, welche für den Schutz der gestörten Hautbarriere bei chronischer Hautentzündung wichtig ist.

Die Arbeit entstand vor dem Hintergrund einer weitgehend unbekannt Rolle von IL-22 (Kapitel 1.3). Mit unseren Expressionsstudien konnten wir erstmals zeigen, dass die Hautläsionen von Patienten mit Psoriasis und AD, zweier T-Zell-vermittelter chronischer Hauterkrankungen (Kapitel 1.2), stark erhöhte Level von IL-22 aufweisen. Für die Aufklärung der Rolle von IL-22 war es zuerst notwendig, die Zielzellen und die Wirkung des Zytokins auf diese zu identifizieren. Als ersten wesentlichen Schritt dabei entdeckten wir, dass Immunzellen nicht durch IL-22 beeinflussbar waren. Diese in das damalige Konzept der Rolle eines als ‚Interleukin‘ bezeichneten Mediators nicht passende Erkenntnis legte einen wesentlichen Grundstein für das Verständnis des Zytokins, welches zwar von Immunzellen produziert wird, jedoch nicht auf Immunzellen wirkt. Die Untersuchung humaner Gewebe auf Expression der IL-22-Rezeptoruntereinheiten zeigte eine Beschränkung der IL-22R1-Komponente im Wesentlichen auf die Haut und die Organe des Gastrointestinal- und des respiratorischen Systems, wohingegen die IL-10R2-Komponente (welche auch Bestandteil der IL-10-, der IL-26- und der IL-28/IL-29-Rezeptorkomplexe ist) ubiquitär nachweisbar war. Somit sind viele der Gewebe mit Koexpression beider IL-22-Rezeptoruntereinheiten solche, welche Epithelzellen enthalten und eine Barrierefunktion ausüben.

Bei der Fokussierung auf die Haut konnten wir demonstrieren, dass die lokalen Epithelzellen, die Keratinozyten, klare Level beider IL-22-Rezeptoruntereinheiten exprimieren und auf IL-22-Anwesenheit vornehmlich mit einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT3 reagieren. Die zelluläre Expression der IL-22-Rezeptoruntereinheiten war dabei durch IFN- γ steigerbar, was eine erhöhte Sensibilität der Zellen gegenüber IL-22 unter T_H1-Zytokinbedingungen implizierte. Ein breit angelegtes Screening auf IL-22-induzierte keratinozytäre Veränderungen zeigte, dass das Zytokin in diesen Zellen die Expression von AMPs (Kapitel 1.1) wie β -Defensin-2, β -Defensin-3 und S100A7 steigert. Die Untersuchung der hinter diesem Effekt liegenden Mechanismen am Beispiel der β -Defensine erwies eine transkriptionelle, direkte und von der keratinozytären Differenzierung unabhängigen Regulation.

Die Relevanz der IL-22-induzierten keratinozytären AMP-Expression für die T-Zell-vermittelten Dermatosen wurde untermauert durch den Nachweis der positiven Korrelation der kutanen IL-22-Expressionslevel mit den insbesondere bei Psoriasispatienten stark erhöhten läsionalen AMP-Expressionen.

2.2 Manuskript: *Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa*

Autoren: K. Wolk, K. Warszawska, C. Höflich, E. Witte, S. Schneider-Burrus, K. Witte, S. Kunz, A. Buss, H.-J. Röwert, M. Krause, A. Lukowsky, H.-D. Volk, W. Sterry, R. Sabat
erschienen in: *The Journal of Immunology* 2011; 186(2): 1228-39
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903907>

Diese Arbeit baut auf unserer Entdeckung der Rolle von IL-22 bei der antimikrobiellen Abwehr der Haut auf (Kapitel 2.1) und zeichnet die Rolle einer limitierten IL-22-Induktion in der inflammatorischen Hauterkrankung AI auf. Im Gegensatz zur starken antimikrobiellen Abwehrkompetenz der läsionalen Haut der Psoriasispatienten, ist die Haut von AI-Patienten durch die Persistenz von Bakterien mit Abszessbildung gekennzeichnet (Kapitel 1.2). Wir verglichen die Haut dieser Patienten mit der von Psoriasis- und AD-Patienten und der gesunder Probanden. Hier zeigte sich, dass, obgleich in den Läsionen aller Patienten gegenüber der Haut gesunder Spender ein Anstieg der AMP-Expression zu verzeichnen war, dieser Anstieg bei AI-Patienten weit geringer als bei Psoriasispatienten ausfiel und teilweise noch deutlich unter dem bei AD lag. Die Untersuchung der Expression einer Reihe bekannter bzw. potentieller AMP-Induktoren in der Haut bei AI-Patienten zeigte einen limitierten Expressionsanstieg („relative Defizienz“) von IL-22 und IL-20, während die Expressionen der T-Zellzytokine IL-17A, IL-26 und IFN- γ sowie der Gewebszell-/myelomonozytären Zytokine IL-24 und IL-1 β mit denen in Psoriasis und atopischer Dermatitis vergleichbar waren. Daneben war auch die läsionale Expression der Komponenten der IL-22- und IL-20-Rezeptorkomplexe bei der AI vermindert und die des natürlichen IL-22-Inhibitors, IL-22BP, erhöht. Somit scheint in der Haut der AI-Patienten die unzureichende Produktion und Wirkung von IL-22 und IL-20 für die eingeschränkte antimikrobielle Abwehr verantwortlich zu sein.

Im Gegensatz zur Situation in AI waren bei AD große Mengen von IL-22 kutan nachweisbar. Jedoch zeigte die Haut dieser Patienten selektiv eine relative Defizienz von IL-17. Stimulationsexperimente *in vitro* demonstrierten, dass trotz der redundanten Wirkung verschiedener, in der Haut der Patienten vorhandener Zytokine auf die keratinozytäre AMP-Produktion einzelne Zytokine wie IL-22 und IL-17 essentiell für die antimikrobielle Kompetenz der Epidermis zu sein scheinen.

Weitere Untersuchungen dienten der Analyse der Ursachen der AI-spezifischen IL-22- und IL-20-Defizienz. Während sich die mangelnde IL-20-Expression durch den Mangel seines Induktors IL-22 erklären ließ, wurde eine reduzierte Infiltration IL-22-produzierender T_H-Zellpopulationen als Ursache der IL-22-Defizienz ausgeschlossen. Dagegen zeigte sich eine klare negative Assoziation der Expression von IL-22 mit der von IL-10 in der Haut der AI-Patienten. Tatsächlich war IL-10 bei diesen Patienten deutlich stärker als bei Psoriasispatienten exprimiert. Zusammen mit der beobachteten Fähigkeit von IL-10, die lymphozytäre Produktion von IL-22 (nicht jedoch von IL-17) zu hemmen, lassen diese Daten eine wichtige Rolle des IL-10 in der pathogenetischen Kaskade, welche zu IL-22/IL-20-Defizienz und unzureichender antimikrobieller Abwehr führt, vermuten.

2.3 Manuskript: *Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function*

Autoren: K. Wolk, H. Mitsui, K. Witte, S. Gellrich, N. Gulati, D. Humme, E. Witte, M. Gonsior, M. Beyer, M. E. Kadin, H.-D. Volk, J. G. Krueger, W. Sterry, R. Sabat
erschienen in: *Clinical Cancer Research* 2014; 20(21): 5507-16
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0707>

Dieses Manuskript beschreibt die Untersuchungsergebnisse zur antimikrobiellen Kompetenz der erkrankten Haut von Patienten mit MF, einer zu den CTCL gezählten Hauterkrankung, welche in ihrem frühen Stadien sehr stark einer chronisch-entzündlichen Dermatose ähnelt (Kapitel 1.2). Die Arbeit basierte auf der klinischen Beobachtung, dass im Gegensatz zur Situation in Psoriasis und ähnlich z.B. der bei AD die Haut von MF-Patienten eine starke Neigung zu bakterieller Infektion zeigt. Letztere können die Hautentzündung und die Entstehung und Expansion der Lymphomzellen fördern und im finalen Tumorstadium sogar lebensbedrohlich werden. Wir untersuchten eine breite Auswahl von AMPs in der Haut dieser Patienten im Vergleich zu gesunder Haut, Haut von Patienten mit Psoriasis und Haut von AD-Patienten. Es zeigte sich, dass der Anstieg der AMP-Expression bei den MF-Patienten deutlich geringer als der bei Psoriasispatienten war und sogar unter dem bei AD-Patienten lag. Die Analyse der Expression von AMP-modulierenden Zytokinen in der Haut der Patienten demonstrierte ein AD-ähnliches Muster - mit nur minimaler Erhöhung der Expression des AMP-Induktors IL-17 (Kapitel 1.3 und 2.2) und deutlichen Leveln AMP-hemmender T_H2-Zytokine. Die hohen kutanen Expressionen von IL-22 und ausgewählten IL-22-Zielgenen in der MF waren mit den bei Psoriasis und AD beobachteten Expressionen vergleichbar. Weitere Ergebnisse lassen vermuten, dass die in MF reduzierten kutanen IL-17-Level nicht auf eine geringe lokale Anzahl der T_H17-Zellen zurückzuführen sind. Die starke läSIONALE Präsenz eines anderen T_H17-Zytokins (IL-26), dessen Produktion durch T_H17-Zellen im Gegensatz zur IL-17-Produktion nicht durch T_H2-Zytokine hemmbar war, impliziert stattdessen eine spezifisch gestörte Funktion der kutanen T_H17-Zellen bei der MF.

2.4 Manuskript: *Despite IFN- λ receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines*

Autoren: K. Witte, G. Grütz, H.-D. Volk, A. C. Looman, K. Asadullah, W. Sterry, R. Sabat, K. Wolk
erschienen in: *Genes and Immunity* 2009; 10(8): 702-14
<https://doi.org/10.1038/gene.2009.72>

Diese Arbeit behandelt das Zytokin IL-29, welches auch IFN- λ 1 genannt wird und welches vornehmlich für seine den Typ-1-IFNs ähnliche antivirale Aktivität bekannt ist (Kapitel 1.3). Sie entstand vor dem Hintergrund einer Reihe von Evidenzen gegen eine komplette Redundanz von Typ-1-IFNs und IL-29 in der antiviralen Abwehr. Für das Verständnis der Rolle von IL-29 in der Haut war es zunächst notwendig, die Zielzellen des Zytokins in diesem Organ zu identifizieren. IL-29 vermittelt seine Effekte über einen zellständigen Rezeptorkomplex bestehend aus den Untereinheiten IL-28R1 und IL-10R2 (Kapitel 1.3), wobei IL-10R2 ubiquitär exprimiert ist (Kapitel 2.1). Unter den Gewebszellen der Haut zeigten Keratinozyten und Melanozyten, jedoch nicht dermale Endothelzellen, Fibroblasten oder subkutane Adipozyten eine klare IL-28R1-Expression sowie eine durch IL-29 induzierbare STAT1-Tyrosinphosphorylierung. Obgleich Immunzellpopulationen, insbesondere B- und T-Zellen, eine deutliche mRNA- und Proteinexpression von IL-28R1 zeigten, konnte ihre Stimulation mit selbst sehr hohen Konzentrationen an IL-29 keine Signaltransduktion (STAT-Aktivierung) oder typischen Effekte bei diesen Zellen induzieren. Bei der Suche nach den Ursachen der Insensitivität der Immunzellen gegenüber IL-29 entdeckten wir eine starke Expression einer kurzen IL-28R1-Splicevariante in diesen Zellen. Diese stellte sich als sezernierter Rezeptor (sIL-28R1) heraus, der in der Lage war, immobilisiertes IL-29 zu binden und die zellulären Effekte des Zytokins zu hemmen. Die Messung der Affinität zwischen IL-29 und sIL-28R1 mittels Oberflächenplasmonresonanz-Technik ergab eine mittelstarke Bindung beider Partner mit einem K_D -Wert von ca. 70 nM. Diese Arbeit demonstriert somit, dass Keratinozyten sowie Melanozyten die Hauptzielzellen von IL-29 in der Haut darstellen. Dagegen zeigte das Zytokin keine klaren Effekte auf mononukleäre Immunzellen, was möglicherweise mit der verstärkten Expression der inhibitorischen IL-28R1-Rezeptorvariante zusammenhängt.

2.5 Manuskript: *IL-29 is produced by T_H17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis*

Autoren: K. Wolk*, K. Witte*, E. Witte, M. Raftery, G. Kokolakis, S. Philipp, G. Schönrich, K. Warszawska, S. Kirsch, S. Prösch, W. Sterry, H.-D. Volk, R. Sabat

*gemeinsame Erstautorenschaft von K. Wolk und K. Witte

erschienen in: *Sci Transl Med.* 2013; 5(204): 204ra129

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006245>

Dieses Manuskript zeigt die wichtige Rolle von IL-29 bei der besonderen antiviralen Abwehrkompetenz der permeabilitätsgestörten Epidermis bei Psoriasis. Im Zuge der in den Kapiteln 2.1 bis 2.3 beschriebenen Arbeiten hatten wir wesentliche Erkenntnisse zu den Mechanismen der unterschiedlichen Anfälligkeit von Psoriasispatienten *versus* z.B. AD-Patienten gegenüber bakteriellen Infektionen gewonnen. Diese Arbeit entstand nun basierend auf der klinischen Beobachtung, dass Psoriasispatienten auch gegenüber viralen Hautinfektionen weitgehend resistent sind, wohingegen diese Infektionen eine wichtige pathogenetische Rolle bei AD-Patienten spielen (Kapitel 1.3). Bei der Suche nach den Ursachen dieses Unterschieds entdeckten wir eine massiv erhöhte Expression von AVPs, also von Molekülen, welche direkt die Vermehrung von Viren hemmen (Kapitel 1.1), in der läsionalen Epidermis der Psoriatischer jedoch nicht der AD-Patienten. Da Typ-1-IFNs als typische AVP-Induktoren in der psoriatischen Läsion nicht nachweisbar waren, wurde für die Identifizierung der verantwortlichen Stimuli bei Psoriasis initial eine breite Korrelationsanalyse durchgeführt. Von allen betrachteten Zytokinen erwies sich IL-29 als der einzige Mediator, dessen Expression mit der AVP-Expression in der psoriatischen Haut überzeugend korrelierte. Die Rolle von IL-29 als AVP-Induktor konnte durch Stimulationsexperimente mit verschiedenen Hautmodellen wie auch IL-29-Blockungsexperimente in explantierter psoriatischer Haut untermauert werden. Entsprechend zeigte sich IL-29 in der Lage, die HSV-Infektion isolierter Keratinozyten zu hemmen. Im Gegensatz zur psoriatischen Haut war IL-29 in der Haut der AD-Patienten nicht nachweisbar. Unsere Ergebnisse implizieren weiterhin eine wesentliche Rolle von T_H17-Zellen als Produzenten von IL-29 in der psoriatischen Haut. Experimente mit aus dem Blut isolierten sowie *in vitro* aus naiven T-Zellen generierten T_H17-Zellen bestätigten die starke Potenz dieser Zellpopulation zur Bildung des Zytokins und ihre Abhängigkeit von der Aktivität des T_H17-Mastertranskriptionsfaktors ROR γ T und den Calcineurin- und c-Jun-N-terminale Kinase-involvierenden T-Zellrezeptor-Signalwegen. Weiterhin legten sie eine Hemmbarkeit der IL-29-Produktion der T_H17-Zellen durch das für Atopiker typische T_H2-Zytokin IL-4 offen.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse implizieren somit eine Rolle des als T_H17-Zellmediator identifizierten Zytokins IL-29 bei der - in der psoriatischen Haut im Gegensatz zur Haut der AD-Patienten nachweisbaren - starken antiviralen Kompetenz und zeigen eine völlig neue Funktion der T_H17-Zellen auf.

3 Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel angefertigt, die kutane Produktion antimikrobiell bzw. antiviral wirksamer Proteine und deren Regulierung durch spezifische Zytokine bei Patienten mit chronischer Hautentzündung zu charakterisieren. Das Forschungsvorhaben gründete sich hierbei auf die klinische Beobachtung, dass bei unterschiedlichen Hauterkrankungen, welche mit einer entzündungsbedingten chronischen Schädigung der Permeabilitätsbarriere einhergehen, große Unterschiede in der Anfälligkeit entsprechender Patienten gegenüber kutanen Infektionen zu beobachten sind. Tatsächlich sind AD, AI und MF mit erhöhten Infektionsraten der Haut assoziiert, wohingegen die Anfälligkeit bei Psoriasis vergleichbar mit der gesunder Probanden ist⁶⁹⁻⁷¹. Bereits zu Beginn der Arbeiten war bekannt, dass die läsionale Haut von Psoriasispatienten enorme Mengen an AMPs aufweist⁷²⁻⁷⁵. Tatsächlich zeigte unsere Untersuchung dieser Patienten eine große Anzahl läsionaler AMPs, welche β -Defensin 2, β -Defensin 3, S100A7, S100A8, S100A9, RNase7 und LL37 einschlossen (Kapitel 2.1-2.3). Wie beispielhaft für β -Defensin 2 und LCN2 dargelegt, waren diese AMPs vornehmlich in der Epidermis lokalisiert (Kapitel 2.2). Basierend auf den unterschiedlichen Wirkmechanismen und Spezifitäten der verschiedenen AMPs (Kapitel 1.1) erklärt sich somit die breite epidermale Abwehrkompetenz bei diesen Patienten. Demgegenüber konnten wir demonstrieren, dass obgleich die AMP-Expression in der läsionalen Haut von Patienten mit AD, AI und MF gegenüber der Haut gesunder Probanden klar gesteigert war, fiel diese Steigerung substantiell geringer als die in der psoriatischen Haut aus (Kapitel 2.1-2.3). Letzteres war dabei besonders deutlich bei AI und MF ausgeprägt.

Als neuer Induktor der AMP-Expression mit wesentlicher Rolle in der psoriatischen Haut identifizierten wir das T-Zell/ILC-Zytokin IL-22. IL-22 war deutlich in der psoriatischen Haut exprimiert, wobei die Expressionsspiegel mit der Stärke der AMP-Expressionen assoziiert waren (Kapitel 2.1). Zu den AMPs, welche durch IL-22 in den als IL-22-Zielzellen identifizierten Keratinozyten induzierbar waren, gehören β -Defensin 2, β -Defensin 3, S100A7, S100A8 und S100A9, jedoch nicht das eher für die konstitutive epitheliale Ausstattung bekannte AMP β -Defensin 1 (Kapitel 2.1 und 2.2). Wie erwartet^{196,197}, scheint der AMP-Induktionseffekt von IL-22 durch die Aktivierung von STAT3-involvierenden Signalwegen vermittelt zu sein, dessen putative Bindungsstellen in den AMP-Promotorregionen vorhanden sind (Kapitel 2.1). Neben der direkten AMP-induzierenden Wirkung stimulierte IL-22 die keratinozytäre Produktion von IL-20, einem dem IL-22 verwandten Zytokin, von dem wir wissen, dass es gleichfalls über die Hauptkette des IL-22-Rezeptors (IL-22R1) wirkt²⁰⁸. IL-20 war ebenfalls in der Lage, AMPs in diesen Zellen zu induzieren, was dessen Beitrag zur Unterstützung der IL-22-AMP-Kaskade vermuten lässt (Kap. 2.2 und²⁵⁸). Passend zu seiner Funktion als AMP-Induktor demonstrieren unsere Untersuchungen zur Biologie von IL-22, dass dieses Zytokin im Körper vornehmlich auf Epithelzellen an Barriereorganen wirkt (Kapitel 2.1). Überraschenderweise waren Immunzellen durch IL-22 nicht zu beeinflussen (Kapitel 2.1). Zusammen mit der Entdeckung seiner AMP-induzierenden Wirkung stellen diese Erkenntnisse somit Meilensteine im Verständnis der Biologie von IL-22 und der angeborenen Infektionsabwehr von Epithelien dar.

Im Gegensatz zur psoriatischen Haut exprimierte die läsionale Haut von AI-Patienten nur geringe Level an IL-22 (Kapitel 2.2), während die Level anderer AMP-Induktoren wie IL-17, IL-1 β und IFN- γ ähnlich stark denen bei Psoriasis waren. Bei diesen Patienten war außerdem die läsionale Expression der zellulären IL-22/IL-20-Rezeptorkomponenten gegenüber der bei Psoriasis vermindert (Kapitel 2.2). Gleichzeitig war die Expression des natürlichen Inhibitors von IL-22, IL-22BP, welcher - wie wir kürzlich zeigten - in psoriatischer Haut eher limitiert produziert wird²⁵⁹, in der Haut der AI-Patienten deutlich nachweisbar (Kapitel 2.2). Das legt nahe, dass in der AI nicht nur die kutane Produktion, sondern auch die Wirksamkeit von IL-22 eingeschränkt ist, und dass diese Faktoren kausal mit der defizienten AMP-Produktion der Patienten assoziiert sind.

IL-22 scheint jedoch nicht der einzige für die antimikrobielle Kompetenz bei chronischer Hautentzündung essentielle Mediator zu sein. Wie unsere Daten weiter zeigen, waren mit der in psoriatischer Haut vergleichbare IL-22-Level auch in der erkrankten Haut von Patienten mit AD und MF beobachtbar, obgleich diese Patienten eine mangelnde läsionalen Produktion kutaner AMPs aufwiesen (Kapitel 2.1 und 2.3). Die Ursache scheint bei diesen beiden Erkrankungen vornehmlich in der selektiv limitierten Produktion eines anderen T-Zell/ILC-Mediators zu liegen, dessen AMP-induzierende Wirkung im Jahr 2006 entdeckt wurde²⁰³: IL-17 (Kapitel 2.2 und 2.3). Eine reduzierte IL-17-Expression in AD wurde ebenfalls von der Gruppe um James G. Krueger beobachtet⁹⁶. Eine weitere Rolle wird für die deutlich von den AD- und MF-Patienten exprimierten T_H2-Zytokine IL-4 und IL-13 vermutet, welche der keratinozytären AMP-Produktion entgegenzuwirken vermögen⁷⁵.

Neben IL-17, IL-22 und der IL-22 *downstream*-Mediator IL-20 sind auch andere Zytokine wie TNF- α und IL-1 β in der Lage, AMPs zu induzieren^{22,29}. Da die Expression von TNF- α und IL-1 β in allen jeweils betrachteten Dermatosen ähnlich stark erhöht war (Kapitel 2.2 und 2.3), scheinen IL-17 bzw. IL-22 tatsächlich die individuell primär limitierenden Faktoren der mangelnden epidermalen Abwehr bei AD, AI und MF darzustellen. Wie oben beschrieben, wird bei AD und MF weiterhin eine Rolle der AMP-hemmenden IL-4R-Liganden vermutet (siehe oben). Die Annahme einer essentiellen Rolle von sowohl IL-22 als auch IL-17 für die angeborene antimikrobielle Kompetenz der Haut wird durch die synergistische Wirkung beider Zytokine untermauert, eine Entdeckung, welche auf Arbeiten der Gruppe um Lynette A. Fouser aus dem Jahr 2006 zurückgeht²⁰³. Im Einklang damit zeigen unsere Daten eindrucksvoll, dass bei Stimulation von Keratinozyten durch ein Gemisch von AMP-Induktoren die starke AMP-Induktion bei Weglassen von entweder IL-17 oder IL-22 fast vollständig zusammenbricht (Kapitel 2.2 und 2.3).

Die IL-17-Defizienz in AD-Hautläsionen scheint teilweise durch eine reduzierte lokale Anwesenheit von T_H17-Zellen erklärbar, wie die Gruppe um J.G. Krueger im Jahr 2009 demonstrierte⁸². Unsere Untersuchungen lieferten jedoch keine Hinweise für eine im Vergleich zur Psoriasis klar reduzierte läsionale Anwesenheit von IL-22- bzw. IL-17-produzierenden lymphozytären Zellen bei AI oder MF. Bei der weiteren Suche nach den Ursachen der defizienten Produktion von IL-22 (AI) bzw. IL-17 (AD, MF) stießen wir auf eine Rolle von IL-10 und den IL-4R-Liganden (IL-4 und IL-13): IL-10, welches stark in den AI-Läsionen exprimiert war, war in der Lage, die lymphozytäre IL-22-Produktion *in vitro* zu hemmen (Kapitel 2.2). Die starke Korrelation der IL-10-Expression mit der von IL-1 β könnte dabei wiederum auf eine Rolle von IL-1 β als Induktor der IL-10-Produktion hindeuten (Kapitel 2.2). Auch Nikotin, welches angesichts des übermäßigen Anteils (80-90%) an Rauchern eine Rolle bei der AI-Pathogenese spielen sollte¹²⁸ und welches für seine IL-10-induzierende Wirkung bekannt ist²⁶⁰, könnte zur läsionalen IL-10-Überproduktion beitragen. IL-4/IL-13 (prototypisch für AD und MF^{94,177} und siehe Kapitel 2.3) hatten dagegen einen klar reduzierenden Einfluss auf die IL-17-Produktion der T_H17-Zellen (Kapitel 2.5).

Neben der Aufklärung der Unterschiede in der antimikrobiellen Infektionsabwehr der verschiedenen Dermatosen haben wir uns der Regulation der antiviralen Kompetenz der entzündeten Haut gewidmet. Unsere vergleichenden Expressionsstudien in der Haut von gesunden Probanden, Psoriatikern und AD-Patienten deckten eine massive Expression von AVPs selektiv in der psoriatischen Haut auf (Kapitel 2.5). Als repräsentativ für die große Anzahl existierender AVPs (Kapitel 1.1) wurden MX1, OAS2, BST2 und ISG15 im Detail untersucht. Wie wir am Beispiel von MX1 und OAS2 zeigten, war die Expression in der psoriatischen Haut praktisch ausschließlich in der Epidermis lokalisiert (Kapitel 2.5).

Die Suche nach den Ursachen der enormen AVP-Produktion in diesen Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine Rolle der klassischen AVP-Induktoren, der Typ-1-IFNs. Tatsächlich waren diese in den untersuchten Läsionen nicht nachweisbar. Die minimale Anzahl ihrer Hauptproduzenten, der plasmazytoiden DCs, in den Läsionen unterstützt diese Aussage (Kapitel 2.5). Zusätzlich widerspricht die Fähigkeit der Typ-1-IFNs, die keratinozytäre Proliferation²⁶¹ sowie die lymphozytäre IL-17- und IL-22-Produktion (Kapitel 2.5) zu hemmen, einer potentiellen Relevanz dieser Zytokine zumindest in chronischen

Läsionen der Patienten, welche durch die Steigerung all dieser Faktoren gekennzeichnet sind. Es sei erwähnt, dass diese Daten jedoch eine mögliche Rolle der Typ-1-IFNs in entstehenden psoriatischen Läsionen, wie sie in der Vergangenheit diskutiert wurde^{43,262,263}, nicht ausschließen. Zusätzlich konnte eine relevante Rolle der für die antimikrobielle Infektionsabwehr wichtigen Immunmediatoren (siehe oben) bei der antiviralen Kompetenz der psoriatischen Haut ausgeschlossen werden (Kapitel 2.5). Die weitere Suche nach dem verantwortlichen Stimulus der psoriatischen AVP-Expression führte dagegen zur Identifizierung von IL-29 (Kapitel 2.5). Dieses basierte auf folgenden Beobachtungen: IL-29 war deutlich in der läsionalen Haut der Psoriatiker jedoch nicht der von AD-Patienten nachweisbar. In der psoriatischen Haut zeigte seine Expression eine klare Korrelation mit der AVP-Expression, was für kein anderes der dreißig weiteren, individuell untersuchten Zytokine zutraf. IL-29-Stimulationsexperimente *in vitro* zeigten eine potente AVP-Induktion in Keratinozyten und verschiedenen Hautmodellen. Weiterhin führte die Neutralisierung von IL-29 in explantierter läsionaler Haut der Psoriasispatienten durch spezifische Antikörper innerhalb von drei Tagen zur Reduktion der lokalen AVP-Expression. Interessanterweise waren im Gegensatz zum IL-29 die dem IL-29 sehr ähnlichen und oft ko-exprimierten Zytokine IL-28A und IL-28B²⁴² in der psoriatischen Haut nicht nachweisbar. Die Relevanz der IL-29-vermittelten AVP-Induktion für die kutane Infektionsabwehr konnte in Experimenten mit einem GFP-tragenden HSV1-Stamm demonstriert werden: Hier war die von der IL-29-Dosis abhängige keratinozytäre AVP-Produktion klar mit einem dosisabhängigen Schutz dieser Zellen vor der viralen Infektion assoziiert. Unsere Daten zeigen somit, dass während unterschiedliche Zytokine in der psoriatischen Haut als Induktoren der AMPs fungieren, IL-29 der wesentliche AVP-Induktor in dieser Situation ist.

IL-29 vermittelt seine Rolle über einen spezifischen Rezeptorkomplex unabhängig des Typ-1-IFN-Rezeptorkomplexes²⁴². Neben den Keratinozyten identifizierten wir Melanozyten als Zielzellen des Zytokins in der Haut (Kapitel 2.4), deren Bedeutung als AVP-Produzenten der psoriatischen Haut in weiteren Studien untersucht werden sollte. Überraschenderweise konnten wir trotz Nachweis einer IL-28R1-Expression keine Beeinflussung von Immunzellen durch das Zytokin nachweisen (Kapitel 2.4). Ob dieses Phänomen möglicherweise im Zusammenhang steht mit der Produktion der hier identifizierten inhibitorischen IL-28R1-Rezeptorvariante durch diese Zellen (Kapitel 2.4), wird in unseren aktuellen Studien verfolgt.

Als Produzenten von IL-29 waren *bis dato* durch virale oder bakterielle Komponenten stimulierte Zellen bekannt, darunter vor allem myeloide und plasmazytoide DCs. Erstmals konnten wir nun aufzeigen, dass - unabhängig von Mustererkennungsrezeptoren - in psoriatischer Haut die T_H17-Zellen relevante IL-29-Produzenten darstellen (Kapitel 2.5). Die starke Fähigkeit der T_H17-Zellen zur IL-29-Produktion, AVP-Induktion und HSV-Abwehr konnte *in vitro* bestätigt werden und enthüllte somit eine völlig neue Funktion dieser Zellen. Im Einklang mit dem Expressionsmuster der psoriatischen Haut waren T_H17-Zellen jedoch nicht in der Lage, relevante Mengen an IL-28A/B oder Typ-1-IFNs zu bilden (Kapitel 2.5).

Während IL-4R-Liganden keinen direkten Einfluss auf die keratinozytäre AVP-Expression hatten, waren sie in der Lage, die Produktion des AVP-Induktors IL-29 der T_H17-Zellen (ähnlich der von IL-17) zu hemmen (Kapitel 2.5). Die starke Präsenz von IL-4/IL-13-Produktion in den Läsionen der MF-Patienten lässt somit eine fehlende IL-29-Produktion auch bei diesen Patienten vermuten. Tatsächlich wurden in MF virale Infektionen und sogar Fälle von *Ekzema herpeticatum* beschrieben^{180,187}. Dagegen existieren meines Wissens bislang keine Daten zur Anfälligkeit von AI-Patienten gegenüber viralen Infektionen.

Die antivirale Wirkung von IL-29 könnte Wege für die Therapie von z.B. Warzen oder des vermutlich ebenfalls viral getriggerten Plattenepithelkarzinoms der Haut eröffnen. Gegenüber der therapeutischen Anwendung von Typ-1-IFNs, welche mit typischen Nebenwirkungen (wie Müdigkeit, Depressionen, Auslösung chronisch-entzündlicher Erkrankungen, Grippe-ähnliche Symptome, Knochenmarkssuppression) assoziiert ist²⁶⁴, erscheint die Gabe des vornehmlich auf Gewebszellen gerichteten IL-29 besonders attraktiv.

Bei unserer Forschungsarbeit wurde ein großes Spektrum unterschiedlicher dermatologischer Systeme verwendet, welche von isolierten primären Zellen der Haut (Keratinocyten, Melanocyten, dermale Fibroblasten und Endothelzellen, subkutane Adipozyten) und 3-dimensionale Epidermismodellen über Kulturen gesunder und psoriatischer Haut, gefrorene Hautbiopsien für Transkriptomstudien bis zu Versuchsmäusen reichte. Durch die direkte Zugänglichkeit der Haut eignet sich dieses Organ vorzüglich für das Studium von Entzündungsprozessen und deren Konsequenzen. Über die Situation in chronisch-entzündlichen Dermatosen hinausgehend sollten weitere Studien die Rolle der hier gezeigten zytokinabhängigen AMP- und AVP-Regulationen bei der gestörten Wundheilung der Haut sowie der altersbedingt erhöhten Hautinfektionsanfälligkeit untersuchen. Es bleibt weiterhin zu hoffen, dass die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse hilfreich für das Verständnis der Prozesse an anderen Barriereorganen sind. Tatsächlich konnte auf der Basis unserer Daten bereits die Bedeutung der IL-22-induzierten AMP-Produktion bei der Abwehr bakterieller Infektionen beispielsweise des Darms und der Lunge aufgezeigt werden ^{265,266}.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich die epidermale Abwehr betreffende, d.h. protektive Rollen von IL-22, IL-17 und IL-29 behandelt. Jedes dieser Zytokine übt jedoch weitere, oft pathogenetisch relevante Funktionen im Rahmen chronischer Entzündungserkrankungen der Haut aus. Tatsächlich konnten wir in weiteren Arbeiten aufklären, dass IL-22 das Schlüsselzytokin der gestörten Differenzierung der Keratinocyten, wie nicht nur für Psoriasis sondern teilweise auch für AD und MF charakteristisch ist, darstellt ^{107,259,267,268}. Diese Störung ist eine wichtige Ursache der epidermalen Akanthose, Hyperkeratose und Parakeratose (Kapitel 1.2).

Auch bezüglich IL-29 konnten wir kürzlich eine inflammatorische Rolle aufzeigen: Tatsächlich induziert IL-29 Chemokine, welche CXCR3-tragende Immunzellen wie T_H1-Zellen, NK-Zellen und CD8+ T-Zellen anlocken ²⁶⁹ und bei der Psoriasis auch pathogenetisch wirksam sind.

Von IL-17 wissen wir, dass es eines der Schlüsselzytokine in der psoriatischen Hautinflammation darstellt. Es fördert die lokale Entzündung durch die Induktion ausgewählter Chemokine, welche spezifische Immunzellen in die Haut zu locken vermögen. Dazu gehören CCL20, welches über den Chemokinrezeptor CCR6 T_H17- und T_H22-Zellen sowie myeloide DCs attrahiert, sowie die auf neutrophile Granulozyten wirkenden Chemokine CXCL1, CXCL2, CXCL5 und CXCL8. Weiterhin ist IL-17 in der Lage, die Produktion von IL-6, von G-CSF und des in Epithelzellen die IL-17-Wirkung verstärkenden Zytokins IL-19 zu induzieren ^{203,222,228,230-233}. Wichtig ist hier sein Zusammenspiel insbesondere mit dem prototypischen proinflammatorischen Zytokin TNF- α ²³⁸. Die enorme Bedeutung von IL-17 für die Pathogenese der Psoriasis zeigt sich jedoch im großen Erfolg therapeutisch eingesetzter Antikörper, welche den Th17-Pathway hemmen ⁸⁴⁻⁸⁷. Der Einsatz dieser Antikörper induziert die Frage nach adversen Effekten auf die epithelialen Infektionsabwehr. Tatsächlich zeigte eine kürzliche Metaanalyse eine leichte Steigerung der Inzidenz von Infektionen mit *Candida albicans* ²⁷⁰. Die im Großen und Ganzen trotzdem geringe Gefahr adverser Effekte auf die Hautinfektionsrate der derart therapierten Patienten ist insofern erklärbar, dass bei Normalisierung der Hautstruktur auch eine Restaurierung der Permeabilitätsbarriere und anderer Barrieremechanismen der Haut erfolgt.

Dank unserer ¹⁹⁸ sowie Kapitel 2.5) sowie durch andere Forscherteams ^{199,200,203} erarbeiteten Entdeckungen wird klar, dass T_H-Zellen grundlegende Produzenten der in dieser Arbeit näher betrachteten, gewebswirksamen Zytokine (IL-22, IL-17, IL-29) sind. Der Begriff ‚T_H-Zelle‘ stammt aus einer Zeit, in welcher die Hauptfunktion der Zellen als ‚Helfer‘ der B-Zellen (Antikörperswitch) und Phagozyten (intrazelluläres Abtöten aufgenommener Pathogene und Zytokinproduktion) betrachtet wurde und der zytotoxischen Funktion der CD8-tragenden T-Zellen (zytotoxische T (T_c)-Zellen) gegenübergestellt wurde. Unsere Arbeit unterstützt ein Konzept, nachdem eine essentielle Funktion der Effektorzytokine der T_H-Zellen in der Regulation der Biologie der Gewebszellen besteht. Diese Zellen können über lange Zeit als residente Gedächtniszellen in der Haut und anderen epithelialen Geweben verweilen und bei

wiederholter Aktivierung spontan vor Ort als Zytokinproduzenten agieren^{81,160}. Neben den T_H-Zellen sind heute weitere lymphozytäre Zellen wie ILC3 und teilweise auch CD8⁺ T-Zellen bekannt, welche IL-17 und IL-22 im Gewebe produzieren können, und eine Bedeutung bei der Psoriasis (ILC3) und AD (Tc22) zu haben scheinen^{16,81,82}. Die Klärung, ob CD8⁺ T-Zellen und ILC3 auch als Produzenten von IL-29 fungieren, bedarf weiterer Studien.

4 Zusammenfassung

Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen sind häufig mit einer gestörten Permeabilitätsbarriere der Haut assoziiert, welche für ein Eindringen von Pathogenen prädestiniert. Tatsächlich sind verschiedene Dermatosen wie atopische Dermatitis (AD), *Acne inversa* (AI) und *Mycosis fungoides* (MF) mit einem erhöhten Risiko für Hautinfektionen verbunden. In seltenen Fällen einer systemischen Ausbreitung können diese für die Betroffenen sogar lebensbedrohlich werden (*Eczema herpeticatum* bei AD und MF, bakterielle Sepsis im Spätstadium der MF). Durch die immunstimulierenden Effekte mikrobieller/viraler Bestandteile spielen Infektionen außerdem vielfach eine pathogenetische Rolle bei den Hauterkrankungen. Interessanterweise zeigt jedoch eine weitere Hauterkrankung, die Psoriasis, sehr geringe Hautinfektionsraten, welche mit denen gesunder Probanden vergleichbar sind, und nimmt somit in Hinblick auf die hier scheinbar adäquate antimikrobielle/antivirale Kompetenz der Haut eine Sonderstellung ein. Vorangegangene Studien zu den Ursachen der bakteriellen Infektionsresistenz der psoriatischen Haut demonstrierten eine im Vergleich zur erkrankten Haut von AD-Patienten massive lokale Produktion antimikrobieller Proteine (AMPs). Über die Ursachen der viralen Infektionsresistenz der psoriatischen Haut war bislang nichts bekannt.

Vor diesem Hintergrund entstand die vorliegende Arbeit, welche die Charakterisierung der kutanen Produktion von sowohl AMPs als auch antiviralen Proteinen (AVP) bei chronisch-entzündlichen Dermatosen und die Aufklärung deren Regulierung durch Inflammationsmediatoren (Zytokine) zum Ziel hatte.

Bei der vergleichenden Untersuchung der verschiedenen Patientengruppen stellten wir fest, dass obgleich die läsionale Haut von Patienten mit AD, AI und MF gegenüber der Haut gesunder Probanden eine klar gesteigerte AMP-Expression zeigte, diese Steigerung im Vergleich zur psoriatischen Haut stark limitiert war. Besonders deutlich war dieses Phänomen bei der AI und der MF ausgeprägt.

Als essentiellen Induktor der kutanen AMP-Expression identifizierten wir das – wie wir heute wissen - von T_H22 - und T_H1 -Zellen sowie lymphoiden Zellen des angeborenen Immunsystems (ILC3) gebildete Zytokin IL-22. IL-22 zeigte hohe Expressionslevel in psoriatischer Haut, welche mit der Stärke der jeweiligen AMP-Expression korrelierten. Tatsächlich war IL-22 in der Lage, die Expression verschiedener AMPs wie β -Defensin und S100A-Proteine in den als IL-22-Zielzellen identifizierten Keratinozyten zu induzieren. Zusätzlich zu seiner direkten Wirkung beobachteten wir die Induktion eines sehr ähnlich wirkenden Mediators in den Keratinozyten, dem IL-20, der somit potentiell die IL-22-Wirkung unterstützt. Passend zu seiner Funktion als AMP-Induktor demonstrierten weitere Untersuchungen, dass IL-22 im Körper vornehmlich auf Epithelzellen an Barriereorganen wirkt. Dagegen waren Immunzellen überraschenderweise nicht durch IL-22 beeinflussbar, was strikt genommen diesen Mediator als ‚Interleukin‘ disqualifiziert. Vergleichende Expressionsstudien bei unterschiedlichen Dermatosen zeigten, dass AI-Patienten gegenüber Psoriasispatienten tatsächlich geringe kutane Level an IL-22 und seines *downstream* Mediators IL-20 produzieren, während die Expression anderer AMP-Induktoren vergleichbar war. AI-Patienten zeigten außerdem eine verminderte läsionale Expression der zellulären IL-22/IL-20-Rezeptorkomponenten bei gleichzeitig erhöhter Expression des natürlichen IL-22-Inhibitors, dem IL-22BP. Somit scheint bei der AI nicht nur die kutane Produktion sondern auch die Wirksamkeit von IL-22 selektiv eingeschränkt. Im Gegensatz zur AI waren jedoch die IL-22-Level der läsionalen Haut von Patienten mit AD und MF mit denen von Psoriasispatienten durchaus vergleichbar, was andere Ursachen der unzureichenden kutanen AMP-Produktion dieser Patienten nahelegte. Tatsächlich konnten wir für diese beiden Erkrankungen stattdessen eine relative Defizienz des T_H17 -Zell/ILC3-Mediators und AMP-Induktors IL-17 aufzeigen. Ähnlich IL-22 war IL-17 in der Lage, die keratinozytäre Expression verschiedener AMPs massiv zu induzieren. Daneben war die läsionale Expression des T_H2 -Zytokins IL-13,

welches bekanntermaßen in der Lage ist, die epitheliale AMP-Expression zu hemmen, bei AD- und MF-Patienten erhöht.

Die Daten zeigen somit, dass die starke antimikrobielle Kompetenz der psoriatischen Haut mit einer massiven Expression einer Reihe von AMP-Induktoren inklusive IL-22 und IL-17 assoziiert ist. Dagegen fand sich bei Patienten mit AD, AI und MF eine unzureichende Produktion von entweder IL-22/IL-20 (AI) oder von IL-17 bei gleichzeitig deutlicher IL-4/IL-13-Produktion (AD, MF). Dieses deutet klar darauf hin, dass trotz der Redundanz verschiedener AMP-induzierender Zytokine, einzelnen dieser Mediatoren eine essentielle Rolle bei der Sicherung einer ausreichenden antimikrobiellen Kompetenz bei chronischer Hautinflammation zukommt. Dieses Konzept ließ sich durch *in vitro*-Studien untermauern, welche zeigten, dass bei Stimulierung isolierter Keratinozyten durch ein Gemisch verschiedener AMP-induzierender Zytokine die resultierende AMP-Induktion jeweils bei Wegfall von IL-17 oder IL-22 zusammenbricht.

Bei der Suche nach den Ursachen der unzureichenden Produktion von IL-22 (AI) bzw. IL-17 (AD und MF) stießen wir auf Hinweise, die gegen eine reduzierte Anzahl IL-22- bzw. IL-17-produzierender Lymphozyten in der Haut dieser Patienten gegenüber der von Psoriatikern sprachen. Stattdessen entdeckten wir eine Rolle von IL-4/IL-13 und IL-10: IL-10, dessen starke Expression wir in AI aufzeigen konnten, hemmte die lymphozytäre Produktion von IL-22. Demgegenüber waren die für AD und MF prototypischen T_H2-Zell-Zytokine IL-4 und IL-13 in der Lage, die IL-17-Produktion der T_H17-Zellen zu reduzieren.

Neben der Aufklärung der Regulation der mikrobiellen Infektionsabwehr widmeten wir uns der antiviralen Kompetenz der Haut der Patienten mit chronischer Hautentzündung. In Expressionsstudien fanden wir massive epidermale Level von AVPs in der läsionalen Haut der Psoriasispatienten im Vergleich zur Haut gesunder Spender als auch im Vergleich zur Haut von AD-Patienten. Als der die AVP-Produktion der psoriatischen Haut verursachende Stimulus wurde IL-29 identifiziert. Während IL-29 deutlich in der psoriatischen Haut exprimiert war und als einziger Mediator eine überzeugende Korrelation mit den AVP-Expressionen zeigte, war dieses Zytokin in der Haut der AD-Patienten nicht nachweisbar. Stimulationsexperimente *in vitro* zeigten die potente AVP-Induktion von IL-29 in Keratinozyten, welche mit dem Schutz der Zellen vor einer *Herpes-simplex*-Virus-Infektion einherging. Weiterhin ließ sich durch IL-29-Neutralisierung eine Reduktion der AVP-Expression in Proben der den Psoriasispatienten entnommenen läsionalen Haut erzielen. Im Gegensatz zu IL-29 waren Typ-1-IFNs, welche als klassische AVP-Induktoren bekannt sind, in den psoriatischen Läsionen nicht nachweisbar, was eine ursächliche Beteiligung dieser Zytokine ausschließt.

Für das Verständnis der IL-29-Rolle wurde nach weiteren Zielzellen des Zytokins gesucht. Unter den verschiedenen Gewebszellen der Haut zeigten neben Keratinozyten auch Melanozyten eine Reaktion auf IL-29-Exposition. Die Analyse verschiedener Immunzelltypen demonstrierte überraschenderweise, dass diese trotz Expressionsnachweis des spezifischen IL-29-Rezeptors nicht durch das Zytokin beeinflussbar waren, was möglicherweise mit deren Expression einer inhibitorischen Rezeptorvariante im Zusammenhang steht.

Weitere Untersuchungen identifizierten T_H17-Zellen als wichtige Produzenten von IL-29 in psoriatischer Haut. Die starke Fähigkeit der T_H17-Zellen zur IL-29-Produktion, AVP-Induktion und anti-viralen Abwehr konnte *in vitro* bestätigt werden und enthüllte somit eine völlig neue Funktion dieser Zellen. Wie die IL-17-Produktion dieser Zellen, so war auch ihre IL-29-Produktion durch die für AD und MF relevanten Zytokine IL-4/IL-13 hemmbar, währenddessen diese Zytokine keinen direkten Einfluss auf die keratinozytäre AVP-Produktion ausübten. Weitere Studien sind notwendig, die antivirale Kompetenz in der Haut von Patienten mit AI und MF und die Rolle von ILCs bei der IL-29-Produktion zu charakterisieren. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der epidermalen Produktion der AMPs und AVPs spezifischen T_H-Zell/ILC-Zytokinen eine essentielle Rolle zukommt, und die unzureichende Produktion dieser Zytokine mit einem erhöhten kutanen Infektionsrisiko bei entzündlichen Dermatosen assoziiert ist. Die Erkenntnisse bilden somit einen Meilenstein im Verständnis der *first-line* Infektionsabwehr der Epidermis und ebnen nicht nur den Weg für die Entwicklung therapeutischer Ansätze mit hohem Sicherheitsprofil, sondern auch für die Charakterisierung der Prozesse an anderen Barriereorganen.

5 Literaturangaben

- 1 Wolk K, Röwert-Huber HJ, Sabat R. Microscopic skin alterations. In: *Psoriasis, Diagnosis and Management* (Sterry W, Sabat R, Philipp S, eds). Chichester: Wiley Blackwell. 2015; 21-7.
- 2 Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol* 2008; **180**: 273-84.
- 3 Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**: 350-8 e1.
- 4 Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'etre" of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; **121**: 231-41.
- 5 Grubauer G, Feingold KR, Harris RM *et al.* Lipid content and lipid type as determinants of the epidermal permeability barrier. *J Lipid Res* 1989; **30**: 89-96.
- 6 Baker H, Kligman AM. Measurement of transepidermal water loss by electrical hygrometry. Instrumentation and responses to physical and chemical insults. *Arch Dermatol* 1967; **96**: 441-52.
- 7 Bettley FR, Grice KA. A method for measuring the transepidermal water loss and a means of inactivating sweat glands. *Br J Dermatol* 1965; **77**: 627-38.
- 8 Mohd Noor N, Hussein SH. Transepidermal water loss in erythrodermic patients of various aetiologies. *Skin Res Technol* 2013; **19**: 320-3.
- 9 Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 1063-72.
- 10 Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; **16**: 353-66.
- 11 Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 2013; **93**: 261-7.
- 12 Schreml S, Szeimies RM, Karrer S *et al.* The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; **24**: 373-8.
- 13 Heath WR, Carbone FR. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol* 2013; **14**: 978-85.
- 14 Jain R, Weninger W. Shedding light on cutaneous innate immune responses: the intravital microscopy approach. *Immunol Cell Biol* 2013; **91**: 263-70.
- 15 Jiang X, Clark RA, Liu L *et al.* Skin infection generates non-migratory memory CD8⁺ T(RM) cells providing global skin immunity. *Nature* 2012; **483**: 227-31.
- 16 Villanova F, Flutter B, Tosi I *et al.* Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44⁺ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; **134**: 984-91.
- 17 Dombrowski Y, Peric M, Koglin S *et al.* Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci Transl Med* 2011; **3**: 82ra38.
- 18 Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G *et al.* The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol* 2007; **17**: 1140-5.
- 19 Kalali BN, Kollisch G, Mages J *et al.* Double-stranded RNA induces an antiviral defense status in epidermal keratinocytes through TLR3-, PKR-, and MDA5/RIG-I-mediated differential signaling. *J Immunol* 2008; **181**: 2694-704.
- 20 Miller LS, Modlin RL. Human keratinocyte Toll-like receptors promote distinct immune responses. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 262-3.
- 21 Braff MH, Di Nardo A, Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol* 2005; **124**: 394-400.
- 22 Liu AY, Destoumieux D, Wong AV *et al.* Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J Invest Dermatol* 2002; **118**: 275-81.
- 23 Oren A, Ganz T, Liu L *et al.* In human epidermis, beta-defensin 2 is packaged in lamellar bodies. *Exp Mol Pathol* 2003; **74**: 180-2.

- 24 Malik E, Dennison SR, Harris F *et al.* pH Dependent Antimicrobial Peptides and Proteins, Their Mechanisms of Action and Potential as Therapeutic Agents. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; **9**.
- 25 Harder J, Bartels J, Christophers E *et al.* Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; **276**: 5707-13.
- 26 Hoover DM, Rajashankar KR, Blumenthal R *et al.* The structure of human beta-defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization. *J Biol Chem* 2000; **275**: 32911-8.
- 27 Kvangsakul M, Lay FT, Adda CG *et al.* Binding of phosphatidic acid by NsD7 mediates the formation of helical defensin-lipid oligomeric assemblies and membrane permeabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; **113**: 11202-7.
- 28 Wimley WC, Selsted ME, White SH. Interactions between human defensins and lipid bilayers: evidence for formation of multimeric pores. *Protein Sci* 1994; **3**: 1362-73.
- 29 Harder J, Bartels J, Christophers E *et al.* A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; **387**: 861.
- 30 Garcia JR, Jaumann F, Schulz S *et al.* Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction. *Cell Tissue Res* 2001; **306**: 257-64.
- 31 Madsen P, Rasmussen HH, Leffers H *et al.* Molecular cloning, occurrence, and expression of a novel partially secreted protein "psoriasin" that is highly up-regulated in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991; **97**: 701-12.
- 32 Glaser R, Harder J, Lange H *et al.* Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* 2005; **6**: 57-64.
- 33 Michalek M, Gelhaus C, Hecht O *et al.* The human antimicrobial protein psoriasin acts by permeabilization of bacterial membranes. *Dev Comp Immunol* 2009; **33**: 740-6.
- 34 Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol* 1995; **42**: 551-6.
- 35 Murthy AR, Lehrer RI, Harwig SS *et al.* In vitro candidastatic properties of the human neutrophil calprotectin complex. *J Immunol* 1993; **151**: 6291-301.
- 36 Harder J, Schroder JM. RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem* 2002; **277**: 46779-84.
- 37 Huang YC, Lin YM, Chang TW *et al.* The flexible and clustered lysine residues of human ribonuclease 7 are critical for membrane permeability and antimicrobial activity. *J Biol Chem* 2007; **282**: 4626-33.
- 38 Simanski M, Dressel S, Glaser R *et al.* RNase 7 protects healthy skin from *Staphylococcus aureus* colonization. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 2836-8.
- 39 Zanger P, Holzer J, Schleucher R *et al.* Constitutive expression of the antimicrobial peptide RNase 7 is associated with *Staphylococcus aureus* infection of the skin. *J Infect Dis* 2009; **200**: 1907-15.
- 40 Koten B, Simanski M, Glaser R *et al.* RNase 7 contributes to the cutaneous defense against *Enterococcus faecium*. *PLoS One* 2009; **4**: e6424.
- 41 Turner J, Cho Y, Dinh NN *et al.* Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 2206-14.
- 42 Xhindoli D, Morgera F, Zinth U *et al.* New aspects of the structure and mode of action of the human cathelicidin LL-37 revealed by the intrinsic probe p-cyanophenylalanine. *Biochem J* 2015; **465**: 443-57.
- 43 Lande R, Gregorio J, Facchinetti V *et al.* Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; **449**: 564-9.
- 44 Schroll A, Eller K, Feistritzer C *et al.* Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality. *Eur J Immunol* 2012; **42**: 3346-57.
- 45 Wolf R, Howard OM, Dong HF *et al.* Chemotactic activity of S100A7 (Psoriasin) is mediated by the receptor for advanced glycation end products and potentiates inflammation with highly homologous but functionally distinct S100A15. *J Immunol* 2008; **181**: 1499-506.

- 46 Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN *et al.* Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999; **286**: 525-8.
- 47 Hazrati E, Galen B, Lu W *et al.* Human alpha- and beta-defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *J Immunol* 2006; **177**: 8658-66.
- 48 Howell MD, Jones JF, Kisich KO *et al.* Selective killing of vaccinia virus by LL-37: implications for eczema vaccinatum. *J Immunol* 2004; **172**: 1763-7.
- 49 Wittersheim M, Cordes J, Meyer-Hoffert U *et al.* Differential expression and in vivo secretion of the antimicrobial peptides psoriasin (S100A7), RNase 7, human beta-defensin-2 and -3 in healthy human skin. *Exp Dermatol* 2013; **22**: 364-6.
- 50 Schroder JM, Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**: 469-86.
- 51 Simanski M, Rademacher F, Schroder L *et al.* IL-17A and IFN-gamma synergistically induce RNase 7 expression via STAT3 in primary keratinocytes. *PLoS One* 2013; **8**: e59531.
- 52 Blaszczyk K, Olejnik A, Nowicka H *et al.* STAT2/IRF9 directs a prolonged ISGF3-like transcriptional response and antiviral activity in the absence of STAT1. *Biochem J* 2015; **466**: 511-24.
- 53 Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol* 2014; **32**: 513-45.
- 54 Cho H, Proll SC, Szretter KJ *et al.* Differential innate immune response programs in neuronal subtypes determine susceptibility to infection in the brain by positive-stranded RNA viruses. *Nat Med* 2013; **19**: 458-64.
- 55 Yan N, Chen ZJ. Intrinsic antiviral immunity. *Nat Immunol* 2012; **13**: 214-22.
- 56 Martinez-Moczygemba M, Gutch MJ, French DL *et al.* Distinct STAT structure promotes interaction of STAT2 with the p48 subunit of the interferon-alpha-stimulated transcription factor ISGF3. *J Biol Chem* 1997; **272**: 20070-6.
- 57 Wang W, Yin Y, Xu L *et al.* Unphosphorylated ISGF3 drives constitutive expression of interferon-stimulated genes to protect against viral infections. *Sci Signal* 2017; **10**.
- 58 Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 377-85.
- 59 Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**: 512-6.
- 60 Sterry W. Plaque psoriasis. In: *Psoriasis, Diagnosis and Management* (Sterry W, Sabat R, Philipp S, eds). Chichester: Wiley Blackwell. 2015; 57-75.
- 61 Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M *et al.* Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; **31**: 741-9.
- 62 Lampe P. [Munro's microabscess--before Munro]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 416-20.
- 63 Schon MP, Broekaert SM, Erpenbeck L. Sexy again: the renaissance of neutrophils in psoriasis. *Exp Dermatol* 2017; **26**: 305-11.
- 64 Ghadially R, Reed JT, Elias PM. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996; **107**: 558-64.
- 65 Motta S, Monti M, Sesana S *et al.* Abnormality of water barrier function in psoriasis. Role of ceramide fractions. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 452-6.
- 66 Oyama Z, Naoe Y, Kimura H *et al.* New non-invasive method for evaluation of the stratum corneum structure in diseases with abnormal keratinization by immunofluorescence microscopy of desmoglein 1 distribution in tape-stripped samples. *J Dermatol* 2010; **37**: 873-81.
- 67 Tagami H, Yoshikuni K. Interrelationship between water-barrier and reservoir functions of pathologic stratum corneum. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 642-5.
- 68 van Smeden J, Janssens M, Gooris GS *et al.* The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1841**: 295-313.
- 69 Christophers E, Henseler T. Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987; **279 Suppl**: S48-51.

- 70 Klein PA, Greene WH, Fuhrer J *et al.* Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients with psoriasis, atopic dermatitis, or HIV infection. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 1463-5.
- 71 Nguyen V, Huggins RH, Lertsburapa T *et al.* Cutaneous T-cell lymphoma and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 949-52.
- 72 de Jongh GJ, Zeeuwen PL, Kucharekova M *et al.* High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 1163-73.
- 73 Frohm M, Agerberth B, Ahangari G *et al.* The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997; **272**: 15258-63.
- 74 Nomura I, Goleva E, Howell MD *et al.* Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; **171**: 3262-9.
- 75 Ong PY, Ohtake T, Brandt C *et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1151-60.
- 76 Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; **13**: 450-6.
- 77 Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J *et al.* Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol* 1980; **102**: 179-84.
- 78 Witte E, Sabat R. Genetics of psoriasis. In: *Psoriasis, Diagnosis and Management* (Sterry W, Sabat R, Philipp S, eds). Chichester: Wiley Blackwell. 2015; 49-54.
- 79 Dika E, Varotti C, Bardazzi F *et al.* Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; **25**: 1-11.
- 80 Sabat R, Wolk K. Pathogenesis of Psoriasis. In: *Psoriasis: Diagnosis and Management* (Sterry W, Sabat R, Philipp S, eds): Wiley-Blackwell. 2015; 28-48.
- 81 Cheuk S, Wiken M, Blomqvist L *et al.* Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol* 2014; **192**: 3111-20.
- 82 Nograles KE, Zaba LC, Shemer A *et al.* IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**: 1244-52 e2.
- 83 Menter A, Tying SK, Gordon K *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 106-15.
- 84 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; **371**: 1665-74.
- 85 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; **371**: 1675-84.
- 86 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; **371**: 326-38.
- 87 Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH *et al.* Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; **6**: 25-37.
- 88 Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO *et al.* Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**: 1251-8 e23.
- 89 Harrop J, Chinn S, Verlato G *et al.* Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clin Exp Allergy* 2007; **37**: 526-35.
- 90 Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M *et al.* The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol* 2002; **147**: 716-24.
- 91 Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP *et al.* The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2017.
- 92 Oyoshi MK, He R, Kumar L *et al.* Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* 2009; **102**: 135-226.

- 93 Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**: 1110-8.
- 94 Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P *et al.* The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev* 2017; **278**: 246-62.
- 95 Salimi M, Barlow JL, Saunders SP *et al.* A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013; **210**: 2939-50.
- 96 Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J *et al.* Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008; **181**: 7420-7.
- 97 Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S *et al.* Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy* 2003; **33**: 1226-31.
- 98 Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; **73**: 62-3.
- 99 Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; **12**: 52.
- 100 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; **38**: 441-6.
- 101 van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; **339**: b2433.
- 102 Weidinger S, Illig T, Baurecht H *et al.* Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**: 214-9.
- 103 Addor FA, Takaoka R, Rivitti EA *et al.* Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity. *Int J Dermatol* 2012; **51**: 672-6.
- 104 Boniface K, Bernard FX, Garcia M *et al.* IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* 2005; **174**: 3695-702.
- 105 Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K *et al.* IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**: 426-33, 33 e1-8.
- 106 Howell MD, Kim BE, Gao P *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**: 150-5.
- 107 Wolk K, Witte E, Wallace E *et al.* IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; **36**: 1309-23.
- 108 Wolk K, Kunz S, Witte E *et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; **21**: 241-54.
- 109 Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C *et al.* Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* 2011; **186**: 1228-39.
- 110 Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; **51**: 329-37.
- 111 Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M *et al.* Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; **175**: 687-95.
- 112 Jinnestal CL, Belfrage E, Back O *et al.* Skin barrier impairment correlates with cutaneous Staphylococcus aureus colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2014; **53**: 27-33.
- 113 Ong PY. Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; **2**: 396-9.
- 114 Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI. Epidemiology of eczema herpeticum in hospitalized US children: Analysis of a nationwide cohort. *J Invest Dermatol* 2017.
- 115 Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH *et al.* Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**: 667-74.

- 116 Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010; **58**: 1-7.
- 117 Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; **75**: 494-503 e6.
- 118 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2335-48.
- 119 Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012; **366**: 158-64.
- 120 Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U *et al.* Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology* 2015; **231**: 184-90.
- 121 Andersen LK, Davis MD. Prevalence of Skin and Skin-Related Diseases in the Rochester Epidemiology Project and a Comparison with Other Published Prevalence Studies. *Dermatology* 2016; **232**: 344-52.
- 122 Davis SA, Lin HC, Balkrishnan R *et al.* Hidradenitis Suppurativa Management in the United States: An Analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and MarketScan Medicaid Databases. *Skin Appendage Disord* 2015; **1**: 65-73.
- 123 Garg A, Kirby JS, Lavian J *et al.* Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol* 2017; **153**: 760-4.
- 124 Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**: S4-7.
- 125 Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A *et al.* Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol* 2012; **67**: 422-8, 8 e1.
- 126 Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010; **90**: 264-8.
- 127 Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010; **62**: 706-8, 8 e1.
- 128 Meixner D, Schneider S, Krause M *et al.* Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 189-96.
- 129 Kelly G, Hughes R, McGarry T *et al.* Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 1431-9.
- 130 van der Zee HH, de Ruyter L, Boer J *et al.* Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol* 2012; **166**: 98-106.
- 131 van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG *et al.* Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1292-8.
- 132 von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J *et al.* Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010; **19**: 533-7.
- 133 Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands. *Br J Dermatol* 1995; **133**: 254-8.
- 134 Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS *et al.* Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 691-7.
- 135 Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I *et al.* Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**: S12-8.
- 136 Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN *et al.* The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis* 2017; **65**: 282-91.
- 137 Ring HC, Thorsen J, Saunte DM *et al.* The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol* 2017; **153**: 897-905.
- 138 Jahns AC, Killasli H, Nosek D *et al.* Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients. *APMIS* 2014; **122**: 804-9.

- 139 Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; **65**: 385-9.
- 140 Dany M, Elston D. Gene expression of sphingolipid metabolism pathways is altered in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2017; **77**: 268-73 e6.
- 141 Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S *et al.* Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One* 2012; **7**: e31810.
- 142 Tzello T, Zouboulis CC, Gulliver W *et al.* Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 1142-55.
- 143 Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet* 1985; **22**: 367-73.
- 144 Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000; **142**: 947-53.
- 145 Pink AE, Simpson MA, Desai N *et al.* gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 601-7.
- 146 Kimball AB, Okun MM, Williams DA *et al.* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016; **375**: 422-34.
- 147 Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE *et al.* Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; **219**: 148-54.
- 148 Mendonca CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 977-8.
- 149 van der Zee HH, Boer J, Prens EP *et al.* The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; **219**: 143-7.
- 150 Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E *et al.* Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; **17**: 343-51.
- 151 Janse I, Bieniek A, Horvath B *et al.* Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; **34**: 97-109.
- 152 Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013; **149**: 1295-9.
- 153 Ghazawi FM, Netchiporouk E, Rahme E *et al.* Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy. *Cancer* 2017; **123**: 3550-67.
- 154 Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M *et al.* Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; **5**: 662-8.
- 155 Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1978-88.
- 156 Yamashita T, Abbade LP, Marques ME *et al.* Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012; **87**: 817-28; quiz 29-30.
- 157 Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988; **10**: 469-77.
- 158 Smoller BR, Bishop K, Glusac E *et al.* Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 1423-30.
- 159 Burg G. Systemic involvement in mycosis fungoides. *Clin Dermatol* 2015; **33**: 563-71.
- 160 Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 2015; **7**: 269rv1.
- 161 Jones D, Dang NH, Duvic M *et al.* Absence of CD26 expression is a useful marker for diagnosis of T-cell lymphoma in peripheral blood. *Am J Clin Pathol* 2001; **115**: 885-92.
- 162 Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol* 2002; **24**: 6-16.

- 163 Kalsoft K, Hansen BH, Thestrup-Pedersen K. Cytogenetic findings in cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994; **12**: 295-304.
- 164 Nielsen M, Kalsoft K, Nordahl M *et al.* Constitutive activation of a slowly migrating isoform of Stat3 in mycosis fungoides: tyrphostin AG490 inhibits Stat3 activation and growth of mycosis fungoides tumor cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; **94**: 6764-9.
- 165 Sibbesen NA, Kopp KL, Litvinov IV *et al.* Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-Cell lymphoma. *Oncotarget* 2015; **6**: 20555-69.
- 166 Hodak E, Lapidoth M, Kohn K *et al.* Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 974-80.
- 167 Jackow CM, McHam JB, Friss A *et al.* HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; **107**: 373-6.
- 168 Pomerantz RG, Campbell LS, Jukic DM *et al.* Posttransplant cutaneous T-cell lymphoma: case reports and review of the association of calcineurin inhibitor use with posttransplant lymphoproliferative disease risk. *Arch Dermatol* 2010; **146**: 513-6.
- 169 Biggar RJ, Engels EA, Frisch M *et al.* Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **26**: 371-6.
- 170 Berger CL, Hanlon D, Kanada D *et al.* The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002; **99**: 2929-39.
- 171 Gellrich S, Lukowsky A, Schilling T *et al.* Microanatomical compartments of clonal and reactive T cells in mycosis fungoides: molecular demonstration by single cell polymerase chain reaction of T cell receptor gene rearrangements. *J Invest Dermatol* 2000; **115**: 620-4.
- 172 Yazdi AS, Medeiros LJ, Puchta U *et al.* Improved detection of clonality in cutaneous T-cell lymphomas using laser capture microdissection. *J Cutan Pathol* 2003; **30**: 486-91.
- 173 Litvinov IV, Shtreis A, Kobayashi K *et al.* Investigating potential exogenous tumor initiating and promoting factors for Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL), a rare skin malignancy. *Oncoimmunology* 2016; **5**: e1175799.
- 174 Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol* 2007; **35**: 52-64.
- 175 Wilcox RA, Wada DA, Ziesmer SC *et al.* Monocytes promote tumor cell survival in T-cell lymphoproliferative disorders and are impaired in their ability to differentiate into mature dendritic cells. *Blood* 2009; **114**: 2936-44.
- 176 Asadullah K, Haeussler A, Sterry W *et al.* Interferon gamma and tumor necrosis factor alpha mRNA expression in mycosis fungoides progression. *Blood* 1996; **88**: 757-8.
- 177 Vowels BR, Lessin SR, Cassin M *et al.* Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994; **103**: 669-73.
- 178 Kural YB, Su O, Onsun N *et al.* Atopy, IgE and eosinophilic cationic protein concentration, specific IgE positivity, eosinophil count in cutaneous T Cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2010; **49**: 390-5.
- 179 Suga H, Sugaya M, Miyagaki T *et al.* Skin barrier dysfunction and low antimicrobial peptide expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 4339-48.
- 180 Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992; **267**: 1354-8.
- 181 Posner LE, Fossieck BE, Jr., Eddy JL *et al.* Septicemic complications of the cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Med* 1981; **71**: 210-6.
- 182 Jackow CM, Cather JC, Hearne V *et al.* Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997; **89**: 32-40.
- 183 Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2008; **159**: 105-12.
- 184 Tokura Y, Yagi H, Ohshima A *et al.* Cutaneous colonization with staphylococci influences the disease activity of Sezary syndrome: a potential role for bacterial superantigens. *Br J Dermatol* 1995; **133**: 6-12.

- 185 Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM *et al.* Bacterial toxins fuel disease progression in cutaneous T-cell lymphoma. *Toxins (Basel)* 2013; **5**: 1402-21.
- 186 Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM *et al.* Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2016; **127**: 1287-96.
- 187 Taulbee KS, Johnson SC. Disseminated cutaneous herpes simplex infection in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1981; **117**: 114-5.
- 188 Trautinger F, Eder J, Assaf C *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; **77**: 57-74.
- 189 Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; **147**: 258-67.
- 190 Taniguchi T, Fujii-Kuriyama Y, Muramatsu M. Molecular cloning of human interferon cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; **77**: 4003-6.
- 191 Weissenbach J, Chernajovsky Y, Zeevi M *et al.* Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; **77**: 7152-6.
- 192 *Cytokines: From Basic Mechanisms of Cellular Control to New Therapeutics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2018.
- 193 Wang X, Wei Y, Xiao H *et al.* A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol* 2016; **46**: 1343-50.
- 194 Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 2014; **13**: 21-38.
- 195 Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000; **164**: 1814-9.
- 196 Dumoutier L, Van Roost E, Colau D *et al.* Human interleukin-10-related T cell-derived inducible factor: molecular cloning and functional characterization as an hepatocyte-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 10144-9.
- 197 Xie MH, Aggarwal S, Ho WH *et al.* Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem* 2000; **275**: 31335-9.
- 198 Wolk K, Kunz S, Asadullah K *et al.* Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J Immunol* 2002; **168**: 5397-402.
- 199 Duhon T, Geiger R, Jarrossay D *et al.* Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; **10**: 857-63.
- 200 Trifari S, Kaplan CD, Tran EH *et al.* Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; **10**: 864-71.
- 201 Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J *et al.* Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; **8**: 639-46.
- 202 Chung Y, Yang X, Chang SH *et al.* Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes. *Cell Res* 2006; **16**: 902-7.
- 203 Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP *et al.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; **203**: 2271-9.
- 204 Wilson NJ, Boniface K, Chan JR *et al.* Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; **8**: 950-7.
- 205 Cupedo T, Crellin NK, Papazian N *et al.* Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. *Nat Immunol* 2009; **10**: 66-74.
- 206 Mjosberg J, Spits H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**: 1265-76.

- 207 Kotenko SV, Izotova LS, Mirochnitchenko OV *et al.* Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex: the IL-10R2 chain (IL-10Rbeta) is a common chain of both the IL-10 and IL-22 (IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF) receptor complexes. *J Biol Chem* 2001; **276**: 2725-32.
- 208 Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D *et al.* Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. *J Immunol* 2001; **167**: 3545-9.
- 209 Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV *et al.* IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003; **4**: 69-77.
- 210 Sheikh F, Baurin VV, Lewis-Antes A *et al.* Cutting edge: IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20 receptor 1 and IL-10 receptor 2. *J Immunol* 2004; **172**: 2006-10.
- 211 Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W *et al.* IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003; **4**: 63-8.
- 212 Spencer SD, Di Marco F, Hooley J *et al.* The orphan receptor CRF2-4 is an essential subunit of the interleukin 10 receptor. *J Exp Med* 1998; **187**: 571-8.
- 213 Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S *et al.* Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. *J Biol Chem* 2002; **277**: 33676-82.
- 214 Dumoutier L, Lejeune D, Colau D *et al.* Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22. *J Immunol* 2001; **166**: 7090-5.
- 215 Gruenberg BH, Schoenemeyer A, Weiss B *et al.* A novel, soluble homologue of the human IL-10 receptor with preferential expression in placenta. *Genes Immun* 2001; **2**: 329-34.
- 216 Kotenko SV, Izotova LS, Mirochnitchenko OV *et al.* Identification, cloning, and characterization of a novel soluble receptor that binds IL-22 and neutralizes its activity. *J Immunol* 2001; **166**: 7096-103.
- 217 Weiss B, Wolk K, Grunberg BH *et al.* Cloning of murine IL-22 receptor alpha 2 and comparison with its human counterpart. *Genes Immun* 2004; **5**: 330-6.
- 218 Xu W, Presnell SR, Parrish-Novak J *et al.* A soluble class II cytokine receptor, IL-22RA2, is a naturally occurring IL-22 antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 9511-6.
- 219 Logsdon NJ, Jones BC, Josephson K *et al.* Comparison of interleukin-22 and interleukin-10 soluble receptor complexes. *J Interferon Cytokine Res* 2002; **22**: 1099-112.
- 220 Wolk K, Witte E, Hoffmann U *et al.* IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn's disease. *J Immunol* 2007; **178**: 5973-81.
- 221 Aggarwal S, Xie MH, Maruoka M *et al.* Acinar cells of the pancreas are a target of interleukin-22. *J Interferon Cytokine Res* 2001; **21**: 1047-53.
- 222 Fossiez F, Djossou O, Chomarat P *et al.* T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; **183**: 2593-603.
- 223 Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG *et al.* CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; **150**: 5445-56.
- 224 Gaffen SL, Jain R, Garg AV *et al.* The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; **14**: 585-600.
- 225 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR *et al.* Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; **6**: 1123-32.
- 226 Ivanov, II, Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol* 2007; **19**: 409-17.
- 227 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; **201**: 233-40.
- 228 Park H, Li Z, Yang XO *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; **6**: 1133-41.

- 229 Chang SH, Park H, Dong C. Act1 adaptor protein is an immediate and essential signaling component of interleukin-17 receptor. *J Biol Chem* 2006; **281**: 35603-7.
- 230 Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A *et al.* Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol* 2000; **164**: 6621-32.
- 231 Kao CY, Chen Y, Thai P *et al.* IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways. *J Immunol* 2004; **173**: 3482-91.
- 232 Shen F, Ruddy MJ, Plamondon P *et al.* Cytokines link osteoblasts and inflammation: microarray analysis of interleukin-17- and TNF-alpha-induced genes in bone cells. *J Leukoc Biol* 2005; **77**: 388-99.
- 233 Witte E, Kokolakis G, Witte K *et al.* IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; **134**: 2757-67.
- 234 Huang W, Na L, Fidel PL *et al.* Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. *J Infect Dis* 2004; **190**: 624-31.
- 235 Milner JD, Brenchley JM, Laurence A *et al.* Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; **452**: 773-6.
- 236 Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S *et al.* Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 2001; **194**: 519-27.
- 237 Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999; **162**: 494-502.
- 238 Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M *et al.* Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011; **131**: 677-87.
- 239 Katz Y, Nadiv O, Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukins 1,6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a "fine-tuning cytokine" in inflammation processes. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2176-84.
- 240 Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK *et al.* Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 2004; **279**: 2559-67.
- 241 Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R *et al.* Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; **111**: 645-9.
- 242 Witte K, Witte E, Sabat R *et al.* IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; **21**: 237-51.
- 243 Berghall H, Siren J, Sarkar D *et al.* The interferon-inducible RNA helicase, mda-5, is involved in measles virus-induced expression of antiviral cytokines. *Microbes Infect* 2006; **8**: 2138-44.
- 244 Coccia EM, Severa M, Giacomini E *et al.* Viral infection and Toll-like receptor agonists induce a differential expression of type I and lambda interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2004; **34**: 796-805.
- 245 Melchjorsen J, Siren J, Julkunen I *et al.* Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3. *J Gen Virol* 2006; **87**: 1099-108.
- 246 Osterlund P, Veckman V, Siren J *et al.* Gene expression and antiviral activity of alpha/beta interferons and interleukin-29 in virus-infected human myeloid dendritic cells. *J Virol* 2005; **79**: 9608-17.
- 247 Ank N, Iversen MB, Bartholdy C *et al.* An important role for type III interferon (IFN-lambda/IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol* 2008; **180**: 2474-85.
- 248 Sommereyns C, Paul S, Staeheli P *et al.* IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog* 2008; **4**: e1000017.
- 249 Dumoutier L, Lejeune D, Hor S *et al.* Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT)1, STAT2 and STAT3. *Biochem J* 2003; **370**: 391-6.

- 250 Zhou Z, Hamming OJ, Ank N *et al.* Type III interferon (IFN) induces a type I IFN-like response in a restricted subset of cells through signaling pathways involving both the Jak-STAT pathway and the mitogen-activated protein kinases. *J Virol* 2007; **81**: 7749-58.
- 251 Brand S, Beigel F, Olszak T *et al.* IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; **289**: G960-8.
- 252 Doyle SE, Schreckhise H, Khuu-Duong K *et al.* Interleukin-29 uses a type 1 interferon-like program to promote antiviral responses in human hepatocytes. *Hepatology* 2006; **44**: 896-906.
- 253 Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G *et al.* Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 2006; **131**: 1887-98.
- 254 Meager A, Visvalingam K, Dilger P *et al.* Biological activity of interleukins-28 and -29: comparison with type I interferons. *Cytokine* 2005; **31**: 109-18.
- 255 Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol* 2005; **79**: 3851-4.
- 256 Li Q, Kawamura K, Ma G *et al.* Interferon-lambda induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in combination with anti-cancer agents. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 180-90.
- 257 Zitzmann K, Brand S, Baehs S *et al.* Novel interferon-lambdas induce antiproliferative effects in neuroendocrine tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; **344**: 1334-41.
- 258 Wolk K, Witte E, Warszawska K *et al.* The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol* 2009; **39**: 3570-81.
- 259 Martin JC, Wolk K, Beriou G *et al.* Limited Presence of IL-22 Binding Protein, a Natural IL-22 Inhibitor, Strengthens Psoriatic Skin Inflammation. *J Immunol* 2017; **198**: 3671-8.
- 260 Wittebole X, Hahm S, Coyle SM *et al.* Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clin Exp Immunol* 2007; **147**: 28-34.
- 261 Stadler R, Muller R, Orfanos CE. Effect of recombinant alpha A-interferon on DNA synthesis and differentiation of human keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 1986; **114**: 273-7.
- 262 Funk J, Langeland T, Schrupf E *et al.* Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991; **125**: 463-5.
- 263 Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A *et al.* Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; **202**: 135-43.
- 264 Lin FC, Young HA. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; **25**: 369-76.
- 265 Aujla SJ, Chan YR, Zheng M *et al.* IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008; **14**: 275-81.
- 266 Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM *et al.* Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008; **14**: 282-9.
- 267 Van Belle AB, de Heusch M, Lemaire MM *et al.* IL-22 is required for imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice. *J Immunol* 2012; **188**: 462-9.
- 268 Wolk K, Haugen HS, Xu W *et al.* IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)* 2009; **87**: 523-36.
- 269 Witte E, Kokolakis G, Witte K *et al.* Interleukin-29 induces epithelial production of CXCR3A ligands and T-cell infiltration. *J Mol Med (Berl)* 2016; **94**: 391-400.
- 270 Saunte DM, Mrowietz U, Puig L *et al.* Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017; **177**: 47-62.

Danksagung

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift beschriebenen Ergebnisse sind im Rahmen meiner Forschungstätigkeit in der interdisziplinären Arbeitsgruppe Molekulare Immunpathologie bzw. des später daraus entstandenen Psoriasis Forschungs- und BehandlungsCentrums des Instituts für Medizinische Immunologie und der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Berlin entstanden. Die finanzielle Grundlage dafür wurde zu einem großen Teil durch den Leiter der Gruppe, Dr. Robert Sabat, das Rahel-Hirsch-Stipendium der Charité und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (WO 1567/1-1/2) gelegt. Für diese unabdingbare Unterstützung möchte ich herzlich danken.

Weitere Voraussetzung für das Gelingen dieser Arbeit war die Zusammenarbeit und Hilfe seitens einer Vielzahl von Personen, die ich an dieser Stelle benennen möchte:

Mein größter Dank gilt Dr. Robert Sabat, an dessen Seite ich die vielen Jahre voll spannender Forschungsarbeit verbringen durfte. Als Leiter unseres Zentrums hat er all seine Kraft in die Sicherung der Finanzierung, die räumliche und personelle Stabilität, die Qualität und die enge Verknüpfung von Grundlagen- und klinischer Forschung gesetzt. Mit seiner großen fachlichen Begeisterung und Kompetenz sowie seinem Pragmatismus hat er eine besondere Diskussionskultur und gleichzeitig die Zielorientiertheit im täglichen Forschungsleben gefördert. Ich bin sehr dankbar für die großartige Unterstützung sowie die Freundschaft, die mir durch Dr. Sabat zuteilwurde.

Von ganzem Herzen danke ich Prof. Hans-Dieter Volk, welcher mich seit meinen Arbeiten zur Promotion in herzlicher und wertschätzender Weise begleitet und unterstützt hat und von dessen enormen Fachwissen ich profitieren durfte. Als Schirmherr stand und steht er unserem Zentrum in guten wie in schwierigen Zeiten immer zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Sterry als dem zweiten Schirmherren unseres interdisziplinären Zentrums für seine fortwährende Unterstützung.

Ein ganz besonders herzliches Dankeschön richte ich an die Mitglieder unseres Grundlagenforschungsteams, welche als Studenten, Diplomanden, Doktoranden und später teilweise auch als Postdocs über viele Jahre an den in dieser Schrift vorgestellten Arbeiten mitwirkten und deren akademische Laufbahn ich vielfach betreuen durfte. Hier steht als erstes Dr. Ellen Witte, welche maßgeblich zu unseren Erkenntnissen insbesondere zu IL-22 beitrug und welche mit großer Fachkompetenz die Voraussetzungen für das Gelingen der tierexperimentellen Studien schaffte. Ihr danke ich an dieser Stelle für ihre exzellente Arbeit, ihre Verlässlichkeit, ihr Vertrauen, ihren unerschöpflichen Optimismus und nicht zuletzt ihre unschlagbare Herzlichkeit. Dr. Katrin Witte danke ich für die großartige Arbeit zur Biologie von IL-29, ihre Engagiertheit und fachliche Begeisterung sowie ihre Unerschrockenheit gegenüber neuen Herausforderungen. Weiterhin danke ich Dr. Stefanie Kunz für die fröhliche Mitarbeit bei der initialen Aufklärung grundlegender Fragen der Biologie der neuen IL-10-IFN-Familienmitglieder. Katarzyna Warszawska und Stefan Kirsch danke ich für ihr kompetentes Mitwirken bei den *in vivo*-Studien und Melanie Gonsior für die Mitarbeit bei der T_H-Zellsortierung. Auch Annette Buss und Brigitte Ketel, unsere sehr engagierten technischen Mitarbeiterinnen, danke ich für ihre verlässliche Arbeitsweise, ihre Flexibilität und Voraussicht über die vielen Jahre sowie ihr Verständnis für den häufigen Projektdruck. Sie haben bei jeder der in dieser Arbeit vorgestellten Studien maßgeblich mitgewirkt. Mein Dank gilt außerdem Beate Pust für ihre technische Unterstützung. Der englischen Muttersprachlerin Elizabeth Wallace danke ich für das Korrekturlesen mehrerer Manuskripte.

Beim klinischen Team unseres interdisziplinären Zentrums möchte ich mich sehr herzlich für die Bereitstellung der Proben von Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis bedanken, welche unerlässliche Grundlage der in dieser Schrift vorgestellten Arbeiten waren. Nennen möchte ich hier insbesondere Dr. Markus Friedrich und Dr. Sandra Philipp, aber auch Dr. Durdana Gross, Dr. Ruth

Holzmann und Stefanie Kreutzer. Auch Dr. Georgios Kokolakis danke ich für die Biopsienahmen, seine Hilfe bei vielen klinischen Fragen und seine herzlich-charmante Umgangsart.

Als *Acne inversa*-Spezialistin und ehemalige Chirurgin der dermatologischen Klinik der Charité sei weiterhin PD Dr. Sylke Schneider-Burrus für die Bereitstellung der Proben und Daten von AI-Patienten herzlich gedankt. PD Dr. S. Gellrich, PD Dr. Marc Beyer und Dr. Daniel Humme danke ich für die Bereitstellung der CTCL-Patientenproben. Dr. Hans-Joachim Röwert und Markus Krause danke ich für die Herstellung der histologischen Präparate der *Acne inversa*-Läsionen und Ansgar Lukowsky für seinen Beitrag zu den genotypischen Aussagen zu diesen Patienten.

Aus dem Institut für Medizinische Immunologie gilt mein besonderer Dank PD Dr. Gerald Grütz, welcher uns bei der Klonierung der löslichen IL-28R1-Rezeptorvariante unterstützte und immer für spannende Fachdiskussionen offen war. Weiterhin danke ich Christa Liebenthal für die langjährige Sicherstellung des für die Immunzellkultivierung minimalen Endotoxingehalts und die Hilfe bei den Immulite-Messungen sowie PD Dr. Martina Seifert, welche mir beim Einstieg in die Arbeit mit Keratinozyten behilflich war.

Für die exzellente technische Unterstützung während meiner Postdoc-Zeit bei der Bayer/Schering AG möchte ich Kerstin Folgnand, Sabine Zeinert und Antje Häussler-Quade herzlich danken. Dr. Wolf-Dietrich Döcke und seiner Mitarbeiterin Michaela Nieter von der Bayer/Schering AG danke ich für die Bereitstellung von Hautproben IL-22-behandelter Versuchsmäuse.

Toralf Kaiser von der DRFZ *FACS Core facility* danke ich für die Hilfe bei der T_H-Zellsortierung. Herrn Dr. Alfred C. Looman vom Gene Analysis Service GmbH danke ich für die weit über den Sequenzanalyseservice hinausgehende Hilfe.

Mein Dank gilt weiterhin Dr. Martin Raftery, Prof. Dr. Günther Schönrich, und der viel zu früh von uns gegangenen Dr. Susanna Prösch für die hervorragenden virologischen Analysen.

Weiterhin danke ich James G. Krueger für die immunhistologische Analyse von MF-Hautproben und Marshall E. Kadin für die lehrreichen Diskussionen zu CTCL.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. Caroline Johnson-Leger von Merck-Serono (Genf) für die langjährige Interaktion zum Thema IL-22R1.

Dr. Conny Höflich danke ich für die Unterstützung beim Schreiben des in diese Arbeit eingeflossenen Manuskripts zu *Acne inversa*.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Prof. Khusru Asadullah von der Bayer/Schering AG für die fachlichen Anregungen und die Unterstützung unseres Teams.

Gern denke ich auch an die Diskussionen mit Herrn Prof. Jens M. Schröder aus Kiel über die von seinem Team entdeckten antimikrobiellen Proteine und seine ansteckende Begeisterung für diese Moleküle.

Beeinflusst hat mich ganz sicher auch das Engagement und die Begeisterung von Herrn Prof. Hans-Wolfgang Presber bei der akademischen Lehre an der Charité.

Last but not least danke ich meiner Mutter von ganzem Herzen, welche durch ihre immerwährende liebevolle Unterstützung und die Hilfe in Bezug auf meine Tochter letztendlich wesentlich zum Gelingen meiner Forschungsarbeiten beigetragen hat. Meiner Tochter Anna-Sophia danke ich, dass sie mir die vielen Stunden der Abwesenheit nicht nachträgt.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift