

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

Habilitationsschrift

**Rolle des IL-22-Rezeptors 1 in der Pathogenese
der *Psoriasis vulgaris***

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Immunologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Robert Sabat
geboren in Kielce (Polen)

Eingereicht: Juni 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

- 1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Karin Scharffetter-Kochanek, Ulm**
- 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke, Genève**

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Inhaltsverzeichnis | 2 |
| Abkürzungen | 3 |
| 1. Einleitung | 4 |
| 2. Eigene Arbeiten | |
| 2.1. <i>Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?</i> | 10 |
| 2.2. <i>Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs.</i> | 17 |
| 2.3. <i>IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis.</i> | 32 |
| 2.4. <i>IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not.</i> | 48 |
| 2.5. <i>The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis.</i> | 63 |
| 2.6. <i>Tumor necrosis factor receptor signaling in keratinocytes triggers interleukin-24-dependent psoriasis-like skin inflammation in mice.</i> | 76 |
| 2.7. <i>Limited Presence of IL-22 Binding Protein, a Natural IL-22 Inhibitor, Strengthens Psoriatic Skin Inflammation.</i> | 90 |
| 3. Diskussion | 99 |
| 4. Zusammenfassung | 109 |
| 5. Literaturangaben | 113 |
| Danksagung | 120 |
| Erklärung | 121 |

Abkürzungen

| | |
|-----------|---|
| ABP | anti-bakterielle Proteine |
| ca. | circa |
| CRF2 | Zytokinrezeptorfamilie Typ 2 |
| CyA | Cyclosporin A |
| ERK | engl. <i>extracellular signal-regulated kinases</i> |
| GvHD | engl. <i>graft-versus-host disease</i> |
| IFN | Interferon |
| IKK2 | engl. <i>inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit 2</i> |
| IL | Interleukin |
| IL-22R1 | IL-22 Rezeptor 1 |
| IL-22BP | IL-22 Bindungsprotein |
| ILC | engl. <i>innate lymphoid cell</i> |
| JNK | engl. <i>c-Jun N-terminal kinase</i> |
| K | Keratin |
| LCE | engl. <i>late cornified envelope protein</i> |
| mDZ | myeloische dendritische Zellen |
| MHC | engl. <i>major histocompatibility complex</i> |
| MMPs | Matrix-Metalloproteasen |
| NF-κB | engl. <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> |
| NK-Zellen | natürliche Killerzellen |
| o. g. | oben genannt |
| o. b. | oben beschrieben |
| PASI | engl. <i>psoriasis area and severity index</i> |
| PBMC | engl. <i>peripheral blood mononuclear cell</i> |
| pDZ | plasmazytoide dendritische Zellen |
| RAGE | engl. <i>receptor of advanced glycation end products</i> |
| RHE | rekonstruierte dreidimensionale humane Epidermis |
| sog. | sogenannt |
| SPR | engl. <i>small proline rich protein</i> |
| STAT | engl. <i>signal transducers and activators of transcription</i> |
| u. a. | unter anderem |
| Tc-Zellen | zytotoxische T-Zellen (CD8+ T-Zellen) |
| Th-Zellen | T Helfer-Zellen (CD4+ T-Zellen) |
| TAC | engl. <i>transit amplifying cells</i> |
| TGF | engl. <i>transforming growth factor</i> |
| TLR | engl. <i>toll-like receptor</i> |
| TNF | Tumor-Nekrose-Faktor |
| TNFR1 | Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor Typ 1 |
| TG | Transglutaminasen |
| v. a. | vor allem |
| z. B. | zum Beispiel |

1. Einleitung

Grundlegende Charakteristika der Psoriasis vulgaris

Psoriasis vulgaris (nachfolgend Psoriasis genannt) ist eine chronische, rezidivierende, nicht ansteckende Erkrankung mit charakteristischen makroskopischen und mikroskopischen Hautveränderungen¹⁻³. Beide Geschlechter sind von Psoriasis gleich häufig betroffen. Makroskopisch präsentieren sich die psoriatischen Läsionen als scharf begrenzte, leicht erhabene, rötliche Plaques, die typischerweise mit grob-lamellären, silbig-glänzenden Schuppen bedeckt sind (Abb. 1). Die psoriatischen Hautveränderungen treten gehäuft an den Streckseiten der Extremitäten, der Sakralregion und dem Kopf auf¹⁻³. Oftmals erscheinen zunächst kleine Läsionen, die sich im Laufe der Erkrankung insbesondere bei unbehandelten Patienten ausweiten, eine landkartenartige Form annehmen und in schweren Fällen sogar den gesamten Körper erfassen können.



Abb. 1. Typische Hautveränderungen bei Psoriasis (Aufnahmen der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité).

Die Psoriasis hat eine beträchtliche individuelle und gesundheitspolitische Signifikanz, die aus mehreren Fakten resultiert:

- Sie gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen. 2-3 % der Bevölkerung in Deutschland leiden unter Psoriasis; in der Europäischen Union und den Vereinigten Staaten von Amerika sind es insgesamt ca. 20 Millionen. Darüber hinaus scheint die Prävalenz der Psoriasis in den letzten Jahrzehnten leicht zu steigen^{1,4,5}.
- Psoriasis ist eine chronische, immer wiederkehrende Erkrankung. Die ersten Symptome erscheinen oft im frühen Erwachsenenalter und anschließend belastet die Erkrankung die Patienten für mehrere Jahrzehnte. Man soll jedoch erwähnen, dass sich Psoriasis in jedem Alter manifestieren kann und sogar ca. 0,4 % der Kinder betroffen sind¹⁻³.
- Die Erkrankung schränkt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein, deutlich stärker als andere Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis und Hauttumoren. Die permanenten, sichtbaren Hautveränderungen führen häufig zu Stigmatisierung, Rückzug aus dem aktiven Leben, Alkoholmissbrauch und Depressionen bis hin zu Suizidgedanken⁶⁻⁸.

- Psoriasis ist eine Systemerkrankung. Mehr als 20 % der Patienten weisen neben den Hautveränderungen eine entzündliche Beteiligung der Gelenke auf. Darüber hinaus betreffen die pathologischen Veränderungen häufig das endokrine, das metabolische und das kardiovaskuläre System und führen dadurch zu einer verkürzten Lebenserwartung der Patienten^{4,9-11}.

Psoriasis wird als Modellerkrankung für chronisch-entzündliche Erkrankungen wie z. B. Morbus Crohn und Spondylarthritis betrachtet^{12,13}. Dieses ist mit der Hoffnung verbunden, dass gewisse Aspekte der Pathogenese der Psoriasis auf die anderen Erkrankungen übertragbar und die für die Psoriasis entwickelten Therapieansätze auch bei den anderen Erkrankungen wirksam sind. Vorhaben zur Erforschung der Psoriasis sind vergleichsweise leicht durchführbar. Dieses resultiert einerseits aus der Erkrankungshäufigkeit und dem zumeist sehr kooperativen Verhalten der Patienten^{12,13}. Andererseits sind jegliche Veränderungen der Läsionen - sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung (zum Beispiel (z. B.) infolge erfolgreicher therapeutischer Ansätze) - direkt sichtbar und beurteilbar. Auch die Gewinnung von Biopsien aus dem entzündeten Gewebe für wissenschaftliche Untersuchungen ist bei Psoriasispatienten mit keinem erhöhten Risiko für die Teilnehmer verbunden.

Struktur der Haut und physiologischer Lebenszyklus der Keratinozyten

Ein Blick durch das Mikroskop auf histologische, z. B. mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Hautschnitte offenbart massive mikroskopische Unterschiede zwischen gesunder Haut und psoriatischen Läsionen. Um diese Unterschiede verständlich darzustellen, wird im Folgenden zuerst die Struktur und die Physiologie der gesunden Haut beschrieben.

Die menschliche Haut besteht aus drei Gewebsschichten: der Epidermis, der Dermis und der Subkutis^{14,15}. Die Epidermis bildet die Grenzschicht zwischen der Umwelt und dem Organismus, ist gefäßlos und haftet auf der unterliegenden Basalmembran. Die Fläche zwischen Epidermis und der Dermis ist nicht glatt, sondern beachtlich verzahnt, was für die Dehnbarkeit der Haut von großer Wichtigkeit ist. Die Ausstülpungen von Epidermis in die Dermis werden Reteleisten genannt^{14,15}. Die Bereiche der Dermis zwischen den Reteleisten, sog. dermalen Papillen, beinhalten zahlreiche Kapillaren, welche für die Versorgung der Epidermis (Sauerstoffzufuhr, Ernährung und Abtransport von toxischen Produkten) von entscheidender Bedeutung sind^{14,15}. Die Epidermis wird wiederum in vier Schichten unterteilt: dem *Stratum basale*, dem *Stratum spinosum*, dem *Stratum granulosum* und dem *Stratum corneum*^{14,15}. Die häufigsten Zellen der Epidermis sind die Keratinozyten. Außerdem beinhaltet die gesunde Epidermis Melanozyten, Merkel-Zellen und einigen Immunzellen wie Langerhans-Zellen (CD1a+, CD207+) und interepidermalen T-Zellen (CD3+)¹⁴⁻¹⁸. Die Dermis ist ein gut hydriertes Bindegewebe mit Kollagen- und elastischen Fasern. Neben Blutgefäßen beinhaltet sie u. a. ein Netzwerk von Lymphgefäßen, Nerven sowie freie Nervenendigungen und Mechanorezeptoren^{14,15}. Zu den wichtigsten Zellen der Dermis gehören Fibroblasten und Immunzellen, letztere umfassen Makrophagen (CD11c+, CD14+, CD68+), Mastzellen (CD117+, Tryptase+), unreife myeloische dendritische Zellen (mDZ; CD1c+, CD11c+, CD14-), plasmazytoide dendritische Zellen (pDZ; CD11c-, CD123+) und einige T-Zellen (CD3+)¹⁴⁻¹⁸. Die unter der Dermis liegende Subkutis spielt eine wichtige Rolle bei der Temperaturisolation und Protektion der darunter liegenden Organe gegen mechanische Einwirkungen^{14,15}. Sie beinhaltet auch einige Hautanhangsgebilde wie ekkrine Drüsen. Die Subkutis besteht vor allem (v. a.) aus der durch Septen getrennten, vaskularisierten Fettgewebsläppchen^{14,15}. Entsprechend dem sind die Adipozyten die zahlenmäßig dominanten Zellen der Subkutis. Sie scheinen sich jedoch in einer ständigen

Kommunikation mit den Fibroblasten, Makrophagen und *innate lymphoid cells* (ILC) der Subkutis zu befinden¹⁹⁻²¹.

Die Epidermis ist ein hochregeneratives Gewebe. Unter normalen Bedingungen existiert ein Gleichgewicht zwischen der Proliferation der Keratinozyten, der zu abgestorbenen Keratinozyten (sog. Korneozyten) führenden terminalen Differenzierung und der Abschilferung der Korneozyten an der Hautoberfläche^{14,15}. Die Proliferation der Keratinozyten findet in der gesunden Haut im *Stratum basale* statt, welches die interfollikulären Stammzellen beinhaltet. Diese Zellen teilen sich jedoch selten und erst ihre Nachkommen, die sog. *transit amplifying cells* (TAC), unterliegen beachtlicher Proliferation²². Jede Teilung einer TAC ergibt eine neue TAC und einen Keratinozyt, welcher die Expression von β 1-Integrin und damit die Adhärenz zur Basalmembran verliert und das Programm der terminalen Differenzierung startet. Während der terminalen Differenzierung ändert sich die Zusammensetzung der Proteine der Keratinozyten sowie ihre Form und Ausrichtung^{15,23,24}. So nimmt im *Stratum spinosum* die Expression der basalen Keratine (K)5, K14 und K15 in den Keratinozyten ab und wird durch K1 und K10 ersetzt^{15,23,24}. K1 und K10 gewährleisten die mechanische Belastbarkeit der Epidermis. Diese Änderung ist mit einer Volumenzunahme der Keratinozyten sowie einer Änderung ihrer Achse in eine horizontale Richtung verbunden. Nachfolgend werden im Zytoplasma der Keratinozyten die Keratohyalin-Granula gebildet, welche das Präkursor-Protein Profilaggrin enthalten und für das *Stratum granulosum* charakteristisch sind^{15,23}. Profilaggrin wird enzymatisch in ein N-terminales Peptid und eine Vielzahl von Filaggrin Molekülen gespalten. Die freigesetzten Filaggrin-Moleküle bündeln die K1/K10-Filamente, was zu weiterer Abflachung der Form der Zellen führt^{15,23}. Darüber hinaus kommt es zur Neusynthese von Proteinen wie Involucrin, Loricrin, sog. *small proline rich proteins* (SRPs) und *late cornified envelope proteins* (LCEs)^{15,23}. Die Steigerung der Kalziumionen-Konzentration in den differenzierenden Keratinozyten induziert wahrscheinlich dann eine Vernetzung der Involucrin-Moleküle untereinander, die an die innere Zellmembran gebunden werden. Anschließend werden v. a. Loricrin, SRPs und LCEs durch Transglutaminasen (TG) kovalent an dem Grundgerüst aus Involucrin-Molekülen gebunden^{15,23}. So entsteht eine an der inneren Seite der Zellmembran Proteinhülle, das sog. *cornified envelope*. Daran werden anschließend die K1/K10-Filaggrin-Filamente unter Einwirkung von TG3 vernetzt^{15,23}. Im Weiteren werden spezifische Lipide, insbesondere Ceramide, Cholesterol und freie Fettsäuren, als Vorstufen synthetisiert und innerhalb sogenannter Laminarkörper in der Zelle gelagert^{15,23-25}. Diese werden dann zusammen mit den sie prozessierenden Enzymen in den Extrazellulärraum im oberen *Stratum granulosum* ausgeschüttet, wo sie letztendlich die zwischen Korneozyten lokalisierten Lipidlamellen bilden. Zusätzlich werden lange Hydroxyceramide kovalent am *cornified envelope* gebunden und formen das sog. *lipid envelope* der Korneocyten. Es kommt zur Auflösung des Zellkerns mit Hilfe des aus dem Profilaggrin stammenden N-terminale Peptids^{15,23}. Mit dem Auflösen der weiteren Zellorganellen und Bildung der Korneodesmosomen zwischen den Korneozyten ist die Generierung der abgestorbenen, abgeflachten, von oben hexagonalen Korneozyten vollendet. Die spätere Wiederauflösung der Korneodesmosomen der obersten Korneozyten durch spezifische Enzyme wie Kallikrein und einige Cathepsine ermöglicht die physiologische Abschilferung dieser Zellen, die Desquamation^{15,25}. Es wird geschätzt, dass ein gesunder Mensch ca. 50 Milliarden Korneozyten täglich abstößt¹⁴. Interessanterweise befinden sich die Gene sowohl für die Strukturproteine als auch die Enzyme, die an dem oben beschriebenen Differenzierungsprozess beteiligt sind, an einer Stelle im humanen Genom (Chromosom 1, Region 1q21)^{23,26,27}. Diese Genfamilie wird als epidermaler Differenzierungskomplex bezeichnet.

Mikroskopische Veränderungen der psoriatischen Läsionen

Die chronischen Läsionen der Patienten mit Psoriasis unterscheiden sich wesentlich von der gesunden Haut. Das *Stratum spinosum* der Läsionen ist deutlich verdickt (Akanthose) und die Reteleisten sind beträchtlich verlängert^{3,15,28}. Das *Stratum granulosum* fehlt in der läsionalen Haut^{3,15,28}. Das *Stratum corneum* ist ebenfalls verdickt (Hyperkeratose) und besteht nicht wie in der gesunden Haut aus kernlosen, kompakten, hexagonalen Korneozyten, sondern aus Konstrukten mit Zellkernresten (Parakeratose)^{3,15,28}. Das *Stratum corneum* der Läsionen erscheint auch eher locker, was die Entstehung von großen, sichtbaren Schuppen ermöglicht¹⁵. Die Verdickung des *Stratum spinosum* und *corneum* ist mitverantwortlich für die makroskopisch sichtbare Erhebung der psoriatischen Plaques. Die psoriatische Epidermis beinhaltet außerdem deutlich mehr Immunzellen im Vergleich zur gesunden Haut^{3,15,16,18,28,29}. Das sind unter anderem (u. a.) neutrophile Granulozyten sowie - in der Epidermis eher gleichmäßig verteilte - epidermale inflammatorische mDZs (CD1a+, CD207-) und zytotoxische T-Zellen (Tc-Zellen). Die neutrophilen Granulozyten befinden sich v. a. in sterilen Ansammlungen im *Stratum corneum*, die für die Psoriasis pathognomonisch sind und Munro's Mikroabszesse genannt werden.

Die epidermalen Veränderungen der psoriatischen Läsionen haben zwei Ursachen: die deutlich erhöhte Proliferation der basalen Keratinozyten und ihre gehemmte und z. T. gestörte terminale Differenzierung^{12,30,31}. In der Tat teilt sich eine Vielzahl der basalen Keratinozyten der psoriatischen Läsionen, wie histologische Färbungen mit Ki-67 beweisen. Die somit verstärkte Bildung neuer Keratinozyten ist verantwortlich für die Verdickung des *Stratum spinosum*. Die Hemmung der terminalen Differenzierung der Keratinozyten führt zur schwächeren Expression von K1 und K10 durch diese Zellen. Anstatt dessen exprimieren sie K16, ein Marker, welcher den regenerativen Status der Zellen anzeigt^{32,33}. Eine weitere Folge der gehemmten terminalen Differenzierung ist die Abwesenheit von Keratohyalin-Granula und damit das Ausbleiben des *Stratum granulosum* in psoriatischen Läsionen. Letztendlich sind die psoriatischen Keratinozyten nicht in der Lage, die terminale Differenzierung vollständig durchzuführen. Vielmehr behalten sie im *Stratum corneum* ihre Kerne, flachen nicht ab und verwandeln sich nicht in kompakte Korneozyten. Auch sind in der psoriatischen Läsionen die physiologische Spaltung der Korneodesmosomen und damit die Desquamation gestört. Dieses verursacht einerseits die deutliche Verdickung des *Stratum corneum*, andererseits die groblamelläre Natur der abgeschilferten Hautschuppen.

Zu den dermalen Veränderungen der chronischen psoriatischen Läsionen gehört die deutliche Verlängerung der dermalen Papillen, welche aus der Verlängerung der Reteleisten resultiert¹⁵. In den dermalen Papillen sind die Kapillaren dilatiert und zahlenmäßig erhöht. Dieses ist für die sichtbare Rötung der psoriatischen Plaques verantwortlich. Ein weiteres Charakteristikum der psoriatischen Dermis ist die ausgeprägte Infiltration mit Immunzellen^{3,15,16,18,28,29}. Die Infiltrate bestehen aus verschiedenen Populationen der T Helfer-Zellen (Th-Zellen), aus Tc-Zellen, ILCs, dermalen inflammatorische mDCs (CD11c+) sowie Makrophagen und Monozyten.

Pathogenese der Psoriasis vulgaris

Die älteste „Beschreibung“ der Psoriasis befindet sich in dem Alten Testament, im dritten Buch Mose¹². Es ist daher anzunehmend, dass Menschen sich seit über dreitausend Jahren mit der Entstehung der Psoriasis beschäftigen. Eine systematische Beschreibung der zellulären und molekularen Veränderungen der psoriatischen Läsionen und die Erforschung der Ursachen und

Mechanismen, die diesen Veränderungen zu Grunde liegen, begann jedoch erst in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts¹². Weil die deutlichsten Unterschiede zwischen psoriatischer und gesunder Haut die Epidermis betreffen, konzentrierte sich die Forschung zuerst v. a. auf die Keratinozyten. Auch wenn die Hypothesen aus dieser Zeit über die Entstehung der Psoriasis heute kaum bekannt sind, führten diese Arbeiten zu einem beachtlichen Wissensgewinn und tiefen Verständnis der Biologie der Keratinozyten und deren Störung bei der Psoriasis (rezensiert im Detail in unserem Übersichtsartikel: Sabat *et al.*: „*Three decades of psoriasis research: where has it led us?*“; *Clinics in dermatology*¹²).

Vier Beobachtungen, z. T. aus den späteren 90er Jahren, rückten einen neuen Zelltyp in den Fokus der Psoriasisforschung. Man stellte eine Besserung der psoriatischen Hautveränderungen bei Patienten fest, die auf Grund einer erfolgten Nierentransplantation mit Cyclosporin A (CyA) behandelt wurden³⁴. CyA interagiert mit dem intrazellulären Cyclophilin A, der entstehende Komplex bindet und inhibiert die Phosphatase Calcineurin. Durch diese Inhibition werden intrazelluläre Signalwege blockiert. Zu diesem Zeitpunkt dachte man, dass CyA exklusiv die Proliferation und Zytokinproduktion der T-Zellen hemmt. Im Weiteren wurde eine Besserung der psoriatischen Läsionen beobachtet, wenn Patienten mit T-Zell-modulierenden Biologika wie anti-CD4-Antikörper behandelt wurden^{35,36}. Das klinische Bild der Psoriasis verbesserte sich auch, wenn Patienten eine Transplantation von Knochenmark von gesunden Spendern aus vitalen Indikationen erhalten haben³⁷. Andererseits führte die Transplantation von Knochenmark der Psoriasispatienten zur „Übertragung“ der Psoriasis³⁸. Letztendlich lieferten auch tierexperimentelle Daten einen Hinweis auf die Bedeutung der Immunzellen für die Psoriasispathogenese^{3,12}. So entstanden psoriatische Veränderungen in nicht-läsionaler Haut von Psoriasispatienten, wenn diese Hautareale auf Mäuse ohne funktionierendes Immunsystem transplantiert und diesen Tiere aktivierte Blutimmunzellen des Psoriasispatienten verabreicht wurden^{39,40}. All diese Beobachtungen stellten die Wichtigkeit der Immunzellen in der Psoriasispathogenese heraus^{12,41,42}. Sie führten auch zu der Annahme, dass Psoriasis eine durch sog. Th1-Zellen vermittelte (Auto-)Immunerkrankung ist. Entsprechend dieser Hypothese sollte die Psoriasispathogenese im Wesentlichen folgende Ereignisse umfassen: (a) Einwanderung von Th-Zellen in die Haut, (b) Aktivierung dieser Zellen [möglicherweise unter Beteiligung von Autoantigen(en)] und Prägung eines Th1-Profiles, (c) Sekretion von Zytokinen wie IFN- γ durch diese Zellen und (d) Zytokin-induzierte Änderung der Biologie der Keratinozyten, die im Auftreten der psoriatischen Läsionen resultiert.

Der IL-22-Rezeptor 1

Zum Zeitpunkt der Kreierung der Hypothese der Th1-Zell-vermittelten Psoriasispathogenese identifizierte meine Arbeitsgruppe zusammen mit Kooperationspartnern drei neue Proteine, die zur Zytokinrezeptorfamilie Typ 2 (CRF2) gehörten. Die CRF2 beinhaltet Rezeptorketten für Zytokine wie Interleukin-10 (IL-10), Interferon- γ (IFN- γ) und Typ-I-IFNs^{43,44}. Charakteristisch für Mitglieder dieser Familie ist, dass der extrazelluläre Teil der Rezeptorketten ca. 210 Aminosäuren umfasst und zwei Fibronectin-Typ-III-Domänen besteht^{43,44}. Jede dieser Domänen beinhaltet sieben anti-parallelen β -Faltblättern und konservierten Schleifen. Die membranständigen Rezeptorketten bestehen außerdem aus einem kurzen transmembranären Teil und einem unterschiedlich langen intrazellulären Teil, der mit sog. Janus-Kinasen (Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2) assoziiert ist^{43,44}. Rezeptorketten mit einem längeren intrazellulären Teil beinhalten zusätzlich Bindungsstellen für *signal transducers and activators of transcription* (STAT)-Moleküle⁴³⁻⁴⁵. Sie werden R1-Ketten

genannt und den R2-Ketten mit kurzem intrazellulären Teil gegenübergestellt. Funktionelle Rezeptorkomplexe bestehen aus zwei Rezeptorketten – einer R1- und einer R2-Kette⁴³⁻⁴⁵. Klassischerweise binden Zytokine die R1-Rezeptorkette zuerst. Diese Interaktion führt zur Konformationsänderung des Zytokins und zur sterischen Zugänglichkeit von *bis dato* verborgenen Strukturbereichen des Zytokins. Mit diesen Bereichen interagiert anschließend die R2-Rezeptorkette. Die durch die Bindung des Zytokins induzierte räumliche Nähe der R1- und R2-Rezeptorketten und damit die räumliche Nähe der o. g. Janus-Kinasen führt zu einer gegenseitigen Aktivierung der Kinasen und zur Phosphorylierung der Bindungsstellen der STAT-Moleküle an den längeren Rezeptorketten⁴³⁻⁴⁵. An diesen können die STAT-Moleküle andocken und werden anschließend durch Janus-Kinasen aktiviert. Es entstehen Homo- und Heterodimere von STAT Molekülen, die in den Zellkern wandern und die Transkription regulieren.

Nach der Identifizierung der neuen Mitglieder der CRF2 begannen wir mit deren detaillierter Charakterisierung. Infolge dessen gehören wir zu den Erstbeschreibern des humanem IL-22-Bindungsproteins (IL-22BP), einem spezifischen, löslichen Rezeptor für IL-22⁴⁶⁻⁴⁹. Anschließend identifizierten wir dieses Molekül auch in der Maus und der Ratte und beschrieben sowohl die Charakteristika seiner Interaktion mit IL-22 als auch die Regulierung seiner Expression^{50,51}. Bei der Beschreibung der anderen neuen Rezeptorketten waren uns andere wissenschaftliche Arbeitsgruppen zeitlich überlegen. Bei einer dieser Rezeptorketten handelte sich um den IL-22-Rezeptor 1 (IL-22R1)⁵². Im Komplex mit IL-10R2 stellt IL-22R1 den funktionellen Rezeptor für IL-22 dar⁵³⁻⁵⁵. Darüber hinaus bildet IL-22R1 im Komplex mit IL-20R2 den Rezeptor für IL-20 und IL-24^{56,57}. Weil wir bereits in unseren initialen Analysen eine sehr deutliche Expression sowohl von IL-22 als auch von IL-20 und IL-24 in psoriatischen Läsionen fanden, hatten wir uns **als Ziel für die nächsten Arbeiten** die Erweiterung des Wissens über dieses Zytokin-Zytokinrezeptor-System insbesondere im Kontext der Psoriasis gesetzt. Dafür wollten wir uns den Fragen widmen, (a) welche Zellen IL-22, IL-20 bzw. IL-24 produzieren und ob es weitere Mechanismen gibt, die die biologische Verfügbarkeit von IL-22 regulieren, (b) welche Zellen den IL-22R1 exprimieren und damit die Zielzellen dieser Zytokine sind und (c) welche Effekte IL-22R1 in diesen Zielzellen vermittelt. Die entsprechenden Projekte sollten translationalen Charakter aufweisen und nach Möglichkeit sowohl *in-vitro*-Experimente als auch Maus-basierte Versuche und Analysen der Patientenproben beinhalten.

2. Eigene Arbeiten

2.1.

Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?

J Immunol. 2002 Jun 1;168(11):5397-402. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5397>

Wolk K, Kunz S, Asadullah K, Sabat R.

Unsere initialen Analysen offenbarten sehr hohe Expressionen der Zytokine IL-22, IL-20 und IL-24 in Hautläsionen der Patienten mit Psoriasis im Vergleich zur Haut der Kontrollprobanden. IL-22, IL-20 und IL-24 waren kurz zuvor entdeckte Proteine, denen die Nutzung der Rezeptorkette IL-22R1 gemeinsam war und über deren Biologie kaum Erkenntnisse vorlagen. Wir stellten uns deshalb zuerst die Frage, welche Immunzellpopulationen diese Zytokine produzieren. Mittels entsprechender Experimente und Analysen, die in dem eingefügten Manuskript im Detail beschrieben sind, fanden wir heraus, dass IL-22 nur durch ausgewählte lymphozytäre Zellen gebildet wird. Tatsächlich fanden wir die höchsten Level dieses Zytokin in aktivierten Gedächtnis-Th-Zellen, darüber hinaus exprimierten sowohl stimulierte Tc- als auch NK-Zellen IL-22. Eine T1-Polarisierung verstärkte die IL-22-Expression in T-Zellen, währenddessen eine T2-Polarisierung diese reduzierte. Im Gegensatz zu IL-22 wurde IL-20 selektiv durch Monozyten gebildet. Seine Expression war besonders bei frühesten Zeitpunkten nach der Aktivierung ausgeprägt. Bezüglich der zellulären Quellen schien IL-24 eine Sonderposition einzunehmen. Dieser Mediator war durch T-Zellen und insbesondere durch Monozyten zu späteren Aktivierungszeitpunkten exprimiert. Im Weiteren waren die IL-24-Level in naiven Th-Zellen höher als in Gedächtnis-Th-Zellen. Weder Polarisierung der T-Zellen in die T1- noch in T2-Richtung hatte einen nennenswerten Einfluss auf die Expression von IL-24. Interessanterweise stellten wir fest, dass ruhende Monozyten, T-, B- und NK-Zellen die IL-22R1-Rezeptorkette nicht exprimieren.

Zusammenfassend zeigen diese Arbeiten, dass drei Zytokine, welche die IL-22R1-Rezeptorkette nutzen, interessanterweise durch unterschiedliche Populationen der Immunzellen mit unterschiedlichen Kinetiken exprimiert werden. Damit besitzt das Immunsystem die Fähigkeit, bei zahlreichen Situationen die IL-22R1-Rezeptorkette zu aktivieren. Darüber hinaus legten sie mit der Identifizierung der Th- und NK-Zellen als zelluläre Quellen von IL-22 die Grundlage für die in den nachfolgenden Jahren erfolgte Charakterisierung weiterer Th- und ILC-Zellsubpopulationen, welche IL-22 produzieren.

2.2.

Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs.

Exp Dermatol. 2006 Dec;15(12):991-1004. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00516.x>

Kunz S, Wolk K, Witte E, Witte K, Doecke WD, Volk HD, Sterry W, Asadullah K, Sabat R.

Nachdem wir jeweils spezifische Immunzellpopulationen als Produzenten von IL-22, IL-20 und IL-24 identifiziert hatten, stellten wir uns die Frage, ob Keratinozyten, die zahlenmäßig dominanten Zellen der Epidermis, ebenfalls in der Lage sind, diese Zytokine zu produzieren. Daher untersuchten wir die primären humanen Keratinozyten und analysierten Proben aus zwei murinen Entzündungsmodellen. Wie das eingefügte Manuskript demonstriert, exprimieren humane Keratinozyten insbesondere nach Aktivierung mit pro-inflammatorischen Zytokinen hohe Level an IL-20 und IL-24. Passend dazu detektierten wir eine deutliche Expression von IL-24 in betroffener Haut in einem subchronischen Hautentzündungsmodell. Es sei erwähnt, dass im Gegensatz zu IL-20 und IL-24 das Zytokin IL-22 nicht durch Keratinozyten gebildet wird, wie wir in einem weiteren Manuskript zeigten⁵⁸. Wir stellten uns nachfolgend die Frage, welche Zellen die IL-22R1-beinhaltenden Rezeptorkomplexe (IL-22R1/IL-10R2 als Rezeptorkomplex für IL-22, IL-22R1/IL-20R2 als Rezeptorkomplex für IL-20 und IL-24) tragen. Bei der Vervollständigung der im Kapitel 2.1. beschriebenen Daten zu ruhenden Immunzellpopulationen entdeckten wir, dass auch aktivierte Monozyten, Makrophagen, DZ, T-, B- oder NK-Zellen die IL-22R1-Rezeptorkette nicht exprimieren und damit keine Zielzellen für IL-22, IL-20 und IL-24 sein können⁵⁸. Dagegen fanden wir in Haut, Pankreas, Leber und Dünndarm und passend dazu auch in Keratinozyten eine deutliche und simultane Expression von IL-22R1 und IL-10R2, welche diese Organe/Zellen als Zielzellen für IL-22 präzisier⁵⁸. Das eingefügte Manuskript zeigt in Ergänzung dessen, dass die Haut (und folglich die Keratinozyten) und die Leber die Organe mit der höchsten IL-22R1/IL-20R2 Ko-Expression sind, und damit auch Zielorgane/Zielzellen für IL-20 und IL-24 darstellen. Weil IL-20 und IL-24 zusätzlich durch einen weiteren Rezeptorkomplex bestehend aus IL-20R1 und IL-20R2 wirken können, analysieren wir im Weiteren die IL-20R1-Expression in Keratinozyten. Dabei stellten wir fest, dass die Expression der IL-22R1-Rezeptorkette in ruhenden Keratinozyten ca. 10-mal höher als die der IL-20R1-Rezeptorkette war und die T1-Bedingungen diesen Expressionsunterschied verstärken. Dieses dürfte als Hinweis für die Wichtigkeit der IL-22R1-Rezeptorkette bei der Vermittlung der Wirkung von IL-20 und IL-24 in Keratinozyten verstanden werden. Letztendlich beobachteten wir nach Stimulation mit IL-20 und IL-24 eine klare Aktivierung von STAT3 in Keratinozyten, nicht jedoch in Immunzellen.

Mit dem beigefügten Manuskript vervollständigten wir die Kenntnisse zu den zellulären Quellen von IL-22, IL-20 und IL-24 (IL-22: ausschließlich durch T-Zellen und ILCs, IL-20: durch Monozyten und Keratinozyten, IL-24: durch Monozyten, T-Zellen und Keratinozyten) und identifizierten Organe und speziell die Keratinozyten als wichtige Zielzellen sowohl von IL-22 als auch IL-20 und IL-24.

2.3.

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 May;36(5):1309-23. <https://doi.org/10.1002/eji.200535503>

Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R.

Nachdem wir Keratinozyten als Zellen mit einer deutlichen IL-22R1-Expression herausgestellt hatten, war unser nächstes Ziel die Identifizierung der Effekte, die durch IL-22R1 in Keratinozyten vermittelt werden können. Für entsprechende Untersuchungen, die in dem eingefügten Manuskript dargestellt sind, wählten wir IL-22, weil dieses Zytokin nur einen Rezeptorkomplex (IL-22R1/IL-10R2) aktivieren kann, sowie IFN- γ als Vergleich, da diesem Zytokin die zentrale Rolle in der Psoriasispathogenese zu diesem Zeitpunkt zugeschrieben wurde. Um ein möglichst breites Spektrum an Effekten zu erfassen, analysierten wir entsprechend aktivierte humane Keratinozyten mittels eines Genarrays. Die Genprodukte, deren Expression durch IL-22 verändert wurden, konnten funktionell in drei Gruppen zusammengefasst werden: a) anti-bakterielle Proteine (ABPs) wie S100A7, deren Expression durch IL-22 gesteigert wurde, b) Proteine, die in die terminale Differenzierung der Keratinozyten involviert sind wie Profilaggrin und K10, deren Expression durch IL-22 reduziert wurde, und c) Matrix-Metalloproteasen (MMPs) wie MMP1, deren Expression durch IL-22 gesteigert wurde. IFN- γ regulierte dagegen die Expression einer Vielzahl von Molekülen, welche v. a. a) MHC Klasse I und II, b) Chemokine, c) Adhäsionsmoleküle und d) Elemente der Signaltransduktionswege umfassten. Die Ursache für die deutlich unterschiedliche Anzahl und Art der durch IL-22- bzw. IFN- γ -regulierten Genprodukte liegt wahrscheinlich in der Aktivierung von unterschiedlichen Signaltransduktionswegen. In der Tat beobachteten wir, dass IL-22 eine deutliche Tyrosin-Phosphorylierung von STAT3 bei weitgehend abwesender Aktivierung von STAT1 und STAT5 induzierte. Dagegen war die Stimulation der Keratinozyten mit IFN- γ bekanntermaßen mit einer starken Aktivierung von STAT1 und einer geringeren, obgleich durchaus deutlichen Aktivierung von STAT3 und STAT5 verbunden. Die Charakterisierung ausgewählter IL-22-Effekte zeigte, dass diese unabhängig vom Differenzierungszustand der Keratinozyten, jedoch abhängig von der Dauer der Stimulation und den verwendeten IL-22-Dosen waren. Die Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen hinter den IL-22-Effekten deckten auf, dass diese transkriptionell und in den meisten Fällen direkt (unabhängig von *de novo* Proteinsynthese bzw. Proteinsekretion) reguliert waren. Das eingefügte Manuskript zeigt im Weiteren, dass die durch IL-22 in Keratinozyten induzierten Veränderungen in gleicher Weise in den Läsionen von Psoriasispatienten zu finden waren. Interessanterweise war IL-22 nicht nur in psoriatischen Läsionen verstärkt exprimiert. Erhöhte Spiegel dieses Zytokins waren auch im Blut der Patienten zu finden, was bei z. B. IFN- γ nicht der Fall war. Diese IL-22-Blut-Spiegel korrelierten stark und positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung quantifiziert mittels *psoriasis area and severity index* (PASI). Eine erfolgreiche Behandlung der Psoriasispatienten führte zur Reduktion der Expression von IL-22 und seinen Target-Molekülen in psoriatischen Läsionen sowie zur Abnahme der systemischen IL-22-Spiegel.

Zusammenfassend identifizierte dieses Manuskript die Veränderungen der Keratinozyten infolge einer IL-22R1-Aktivierung und lässt eine wichtige Rolle von IL-22R1 bei der Entstehung der psoriatischen Hautveränderungen vermuten.

2.4.

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. 2009 May;87(5):523-36. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0457-0>

Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggle K, Anderson M, Vom Baur E, Witte K, Warszawska K, Philipp S, Johnson-Leger C, Volk HD, Sterry W, Sabat R.

Ziel unserer nächsten Versuche war, die Auswirkungen einer Aktivierung des IL-22R1 in komplexeren experimentellen Systemen, die der *in vivo* Situation der humanen Haut ähneln, zu charakterisieren. Deshalb stimulierten wir rekonstruierte dreidimensionale humane Epidermis (RHE) mit IL-22R1-Liganden. Wie das eingefügte Manuskript demonstriert, führte die Behandlung mit IL-22 und - in geringerem Maße - auch mit IL-20 zur Reduktion der Expression von zahlreichen Molekülen, wie K1, K10, *calmodulin like 5*, *desmocollin 1*, die für die terminale Differenzierung der Keratinozyten essentiell sind. Diese Hemmung der terminalen Differenzierung mündete in eindrucksvollen morphologischen Veränderungen der RHE. Es zeigte sich eine deutliche Verdickung der lebenden Keratinozytenschicht (konform mit der Akanthose der psoriatischen Läsionen) und eine Abnahme der Anzahl der Keratohyalin-Granula (konform mit dem Verlust des *Stratum granulosum* der psoriatischen Läsionen). Der Vergleich von IL-22/IL-20 mit anderen Psoriasis-relevanten Zytokinen offenbarte, dass weder IL-17A noch IFN- γ die Expression der o. g. Moleküle minimierte und entsprechende morphologische Veränderungen induzierte. Interessanterweise war TNF- α in der Lage, die IL-22-induzierte Akanthose und Hypogranularität zu verstärken. Als ein möglicher Mechanismus hinter dieser Beobachtung wurde die Fähigkeit von TNF- α aufgezeigt, die Komponenten des IL-22-Rezeptors sowie das Signalmolekül STAT3 in ihrer Expression zu steigern. Passend dazu demonstrierten wir, dass STAT3 für die IL-22-induzierte Hemmung der terminalen Differenzierung essentiell ist. Im Gegensatz zur Beeinflussung der terminalen Differenzierung detektierten wir keinen IL-22-Einfluss auf die Proliferation und Apoptoseneigung der Keratinozyten. Bei den weiteren Untersuchungen der RHE beobachteten wir IL-22-Effekte, welche wir bei Nutzung der klassischen zweidimensionalen Keratinozytenkulturen nicht detektiert hatten (Kapitel 2.3.). Dazu zählt u. a. die Induktion von Chemokinen, welche neutrophile Granulozyten in die Haut attrahieren. Bei diesen Versuchen stellten wir jedoch auch fest, dass IL-17A, IFN- γ und TNF- α deutlich potentere Chemokininduktoren als IL-22 und IL-20 waren. IL-17A induzierte Chemokine, welche spezifisch für Th17-Zellen und neutrophile Granulozyten waren, IFN- γ führte zur Produktion von v. a. T1-Zellen-anlockenden Chemokinen, und TNF- α bewirkte die Bildung eines sehr breiten Chemokinspektrums. Die o. g. Auswirkungen einer IL-22R1-Aktivierung stimmten mit den kutanen Veränderungen der in dem eingefügten Manuskript erstmalig beschriebenen, IL-22-überexprimierenden Mäusen überein. Diese transgenen Tiere zeigten eine nur minimale Einwanderung von Immunzellen in die Haut bei deutlichen Psoriasis-typischen epidermalen Veränderungen wie Akanthose und Hypogranularität.

Das beigefügte Manuskript demonstriert somit, dass mehrere Immunmediatoren einen potenten Einfluss auf die Epidermis haben, jedoch scheinen nur die IL-22R1-Liganden eine direkte Rolle in der Entstehung der Psoriasis-sichtbaren epidermalen Veränderungen zu spielen.

2.5.

The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis.

Eur J Immunol. 2009 Dec;39(12):3570-81. <https://doi.org/10.1002/eji.200939687>

Wolk K, Witte E, Warszawska K, Schulze-Tanzil G, Witte K, Philipp S, Kunz S, Döcke WD, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R.

Unsere vorangegangenen Arbeiten zeigten, dass die IL-22R1-Liganden IL-22 und IL-20, welche in den psoriatischen Läsionen stark exprimiert sind, jedoch von völlig unterschiedlichen Zellen produziert werden, sehr ähnliche Wirkungen auf Keratinozyten ausüben und für die sichtbaren Veränderungen der Epidermis der Psoriasispatienten verantwortlich zu sein scheinen. Ziel der Experimente, die in dem eingefügten Manuskript dargestellt sind, war die Erforschung der möglichen Interaktionen zwischen diesen beiden Zytokinen, mit dem Wunsch das Zytokinnetzwerk der Psoriasis besser zu verstehen. Den direkten Anstoß für diese Untersuchungen gab unsere Beobachtung, dass die mRNA-Level von IL-22 und IL-20 in den psoriatischen Läsionen stark positiv miteinander korrelieren. Die Analyse der möglichen gegenseitigen Induktionen beider Zytokine zeigte, dass IL-22 die mRNA-Expression und Proteinproduktion von IL-20 in humanen Keratinozyten steigerte. Dieser Effekt war nicht durch eine experimentelle Hemmung der Transkription verhinderbar, was mechanistisch eine IL-22-induzierte Steigerung der Stabilität der IL-20-mRNA vermuten lässt. Eine Induktion von IL-20 durch IL-22 war ebenfalls in RHE und in der Haut von Versuchsmäusen nach einer intraperitonealen Applikation des Zytokins zu beobachten. IL-17 und TNF- α waren ebenfalls in der Lage, die IL-20-Produktion in Keratinozyten zu steigern und wirkten diesbezüglich synergistisch mit IL-22. Auch die Expression dieser Zytokine zeigte eine Korrelation mit den IL-20-Expressionlevel in den psoriatischen Läsionen, obgleich die statistische Signifikanz derer geringer als der von IL-22 war. Interessanterweise stellten wir auch fest, dass IL-20-Level bei Patienten mit Psoriasis nicht nur in den kutanen Läsionen erhöht waren, sondern auch erhöhte Blutspiegel dieses Zytokins vorlagen. Wie bei IL-22 korrelierten diese systemischen Spiegel mit der Schwere der Erkrankung, wenngleich mit geringer statistischer Signifikanz. Der Fakt, dass IL-22 ein Zytokin mit sehr ähnlicher Wirkung auf Keratinozyten induziert, implizierte die Frage, in wieweit IL-20 die Wirkung von IL-22 auf diese Zellen vermittelt. Ergebnisse entsprechender Versuche zeigten, dass es zu einem früheren Zeitpunkt der Stimulation keinen Beitrag von IL-20 zur Wirkung von IL-22 gab. Jedoch waren die meisten der untersuchten IL-22-Effekte zu einem späteren Zeitpunkt der Stimulation zum Teil durch IL-20 vermittelt.

Das beigefügte Manuskript skizziert eine neue Art pathogenetische Kaskade, welche wahrscheinlich bei vielen chronisch-entzündlichen immunvermittelten Erkrankungen eine wichtige Rolle in deren chronischer Phase spielt. Ein Zytokin (IL-22), welches durch eine definierte Immunzellpopulation produziert wird, induziert in zahlenmäßig häufigen Gewebszellen ein sekundäres Zytokin, welches sehr ähnliche Effekte verursacht und die Wirkung des ersten Mediators verlängert bzw. verstärkt.

2.6.

Tumor necrosis factor receptor signaling in keratinocytes triggers interleukin-24-dependent psoriasis-like skin inflammation in mice.

Immunity. 2013 Nov 14;39(5):899-911. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.009>

Kumari S, Bonnet MC, Ulvmar MH, Wolk K, Karagianni N, Witte E, Uthoff-Hachenberg C, Renauld JC, Kollias G, Toftgard R, Sabat R*, Pasparakis M*, Haase I*.

*These authors contributed equally to this work and are co-last authors

Das Ziel unserer nächsten Forschungstätigkeiten war die Testung, ob IL-22R1 in einem Mausmodell der psoriatischen Hautentzündung eine Rolle spielt. Mit dieser Absicht untersuchten wir das Modell, bei welchem in Keratinozyten das Molekül *inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit 2* (IKK2) deletiert ist. Diese Mäuse entwickeln wenige Tage nach der Geburt eine Hautentzündung, die mikroskopisch und makroskopisch an die Psoriasis erinnert und die TNF- α abhängig ist⁵⁹. Das eingefügte Manuskript demonstriert, dass eine erhöhte Expression von IL-24 in den Keratinozyten der Mäuse bereits am ersten Tag nach Geburt und damit vor dem Erscheinen der mikroskopischen Hautveränderung zu beobachten war. Passend dazu stellten wir fest, dass die Hemmung von IKK2 auch in humanen Keratinozyten *in vitro* zu einer erhöhten IL-24-Produktion infolge einer TNF- α -Stimulation führte. Im Weiteren fanden wir, dass eine anti-TNF- α -Therapie zur deutlichen Reduktion der erhöhten IL-24-Level in erkrankter Haut der Patienten mit Psoriasis führte. Die *in vitro* Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen hinter der erhöhten IL-24-Produktion durch die IKK2-defizienten Keratinozyten skizzierten eine pathogenetische Kaskade, welche TNF- α , TNF-Rezeptor Typ 1 (TNFR1), reaktive Sauerstoffspezies, *extracellular signal-regulated kinases* (ERK) und IL-24 umfasst. Die erhöhte Präsenz von IL-24 in der Epidermis der IKK2-Keratinozyten-defizienten Mäusen war durch eine gleichzeitige Aktivierung dessen Signalmoleküls STAT3 in Keratinozyten gekennzeichnet. Die zusätzliche Deletion von IL-22R1 in den IKK2-Keratinozyten-defizienten Tieren minimierte drastisch die Hautentzündung, was die Schlüsselrolle der Interaktion IL-24-IL-22R1 für die Entstehung der Psoriasis-ähnlichen Hautveränderungen in diesem Model bewies.

Zusammenfassend demonstriert das beigefügte Manuskript, dass zumindest in diesem Mausmodell der psoriatischen Hautentzündung IL-22R1 eine essentielle Rolle bei den pathogenetischen Effekten von TNF- α spielt. Damit können die IL-22R1-Liganden nicht nur in der fortgeschrittenen Phase der Psoriasispathogenese bei der Induktion der sichtbaren epidermalen Veränderungen relevant sein, wie unsere vorherigen Manuskripte belegten, sondern sie können auch eine entscheidende Rolle bei der Initiierung der Hautentzündung spielen.

2.7.

Limited Presence of IL-22 Binding Protein, a Natural IL-22 Inhibitor, Strengthens Psoriatic Skin Inflammation.

J Immunol. 2017 May 1;198(9):3671-3678. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700021>

Martin JC, Wolk K, Bériou G, Abidi A, Witte-Händel E, Louvet C, Kokolakis G, Drujont L, Dumoutier L, Renauld JC, Sabat R*, Josien R*.

*contributed equally to this work and are colast authors

Die biologische Verfügbarkeit von IL-22 kann, durch das IL-22BP, einem durch ein separates Gen kodierten löslichen Rezeptor, reguliert werden^{45,52}. Daher war unser nächstes Ziel, die Rolle von IL-22BP in der Hautentzündung zu beleuchten. Bereits bei den initialen Analysen stellten wir überraschenderweise fest, dass die Levels von IL-22BP in nichtbetroffener Haut der Psoriasispatienten niedriger als in der Haut der gesunden Kontrollen waren. Um die Bedeutung einer relativen Defizienz von IL-22BP für die Hautentzündung aufzuzeichnen, führten wir zwei sich ergänzende Versuchsansätze durch: die durch Imiquimod induzierte Hautentzündung a) in Kontroll- und IL-22BP-defizienten Ratten und b) in Mäusen, die entweder mit Kontroll- oder anti-IL-22BP-Antikörper behandelt wurden. In beiden Ansätzen beobachteten wir sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch eine deutlich stärkere Ausprägung der Hautentzündung, wenn das IL-22BP fehlte bzw. mit Antikörper blockiert wurde. Bei weiteren Analysen stellten wir fest, dass das Aufkommen der psoriatischen Läsionen in den Psoriasispatienten mit einer deutlichen Steigerung der IL-22-Expression bei gleichzeitiger minimaler Erhöhung der IL-22BP-Expression verbunden war. So lag die IL-22/IL-22BP-Ratio der psoriatischen Läsionen deutlich über 1. Diese Ratio korrelierte positiv mit den Leveln von zahlreichen pathogenetischen Molekülen in den psoriatischen Läsionen. Wir stellten auch eine positive Korrelation zwischen der IL-22/IL-22BP-Ratio und den IL-24-Leveln fest. *In vitro* Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen hinter dieser Assoziation offenbarten, dass IL-22 in Keratinozyten IL-24 induzierte. Auch IL-17A war in der Lage, die IL-24-Expression in diesen Zellen zu steigern und wirkte diesbezüglich synergistisch mit IL-22. Im letzten Teil der Analysen quantifizierten wir die IL-22BP-Spiegel im Blut der Psoriasispatienten und stellten auch eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der IL-22/IL-22BP-Ratio und dem Schweregrad der Psoriasis fest, was die Bedeutung von IL-22BP für die Regulierung der Aktivität von IL-22 und damit für das Ausmaß der Hautveränderungen untermauerte.

Zusammenfassend legt das beigefügte Manuskript nahe, dass bereits in der nichtbetroffenen Haut der Psoriasispatienten eine relative Defizienz von IL-22BP existiert, die eine pathogenetische Aktion von IL-22 erleichtert. Darüber hinaus liegt ein Überschuss an IL-22 gegenüber IL-22BP in den psoriatischen Läsionen vor. Dennoch scheint die IL-22/IL-22BP-Ratio am besten die biologische Aktivität des IL-22 in den psoriatischen Läsionen und die Effekte bzw. Auswirkungen dieses Zytokins zu beschreiben. Das beigefügte Manuskript vervollständigt damit die Erkenntnisse über die Biologie von IL-22, einem wichtigen IL-22R1-Liganden, in der psoriatischen Entzündung.

3. Diskussion

Zytokine sind kleine Proteine bzw. Glykoproteine (5–20 kDa), die eine entscheidende Rolle in der interzellulären Kommunikation spielen⁶⁰. Sie werden in der Regel nach Zellaktivierung exprimiert und sezerniert und entfalten ihre Wirkung durch die Bindung am extrazellulären Teil von spezifischen transmembranären Rezeptoren. Die Interaktion zwischen Zytokin und seinem Rezeptor führt zu einer Serie von koordinierten intrazellulären Ereignissen, welche v. a. die Expression bestimmter Gene, die Organisation des Zytoskeletts und die Sekretion von Vesikeln verändern⁴⁴. Folglich regulieren Zytokine maßgeblich die Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und Mobilität von Zellen und spielen damit eine wesentliche Rolle in der Entwicklung von multi-zellulären Organismen, der Regenerierung, der Infektionsabwehr aber auch in der Pathogenese von zahlreichen Erkrankungen. Zytokine werden häufig in fünf Hauptgruppen unterteilt: Interferone, Interleukine, koloniestimulierende Faktoren, Chemokine und die Gruppe weiterer Zytokine wie TNFs und *transforming growth factors* (TGFs)⁶⁰. Als Interleukine werden Zytokine bezeichnet, die klassischerweise durch Immunzellen (Leukozyten) produziert werden und auch auf solche Zellen wirken (*inter* lateinisch = zwischen; *leukos* griechisch = weiß)⁴⁴. In den Jahren 2000 und 2001 wurden eine Reihe neuer Zytokine entdeckt⁶¹⁻⁶⁴, die später mit dem bereits lange bekannten IL-10 zur sog. IL-10-Zytokinfamilie zusammengefasst wurden. Alle Mitglieder der IL-10 Familie – IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 und IL-26 - weisen folgende gemeinsame Eigenschaften auf: a) Clustering der kodierenden Gene in Genom, b) ähnliche Struktur der kodierenden Gene, c) ähnliche primäre und sekundäre Proteinstruktur und d) Nutzung von Rezeptorkomplexen, welche aus zwei unterschiedlichen Mitgliedern der CRF2 bestehen⁴⁴. Zusammen mit Kooperationspartnern identifizierte meine Arbeitsgruppe in dieser Zeit drei neue Mitglieder der CRF2, darunter IL-22R1. Auch wenn andere wissenschaftliche Gruppen uns bei der Beschreibung des IL-22R1 zeitlich überlegen waren, blieben wir mit Begeisterung bei diesem Themenkomplex, da unsere initialen Arbeiten u. a. massiv erhöhte Expressionen einiger IL-10-Zytokinfamilienmitglieder in erkrankter Haut von Patienten mit Psoriasis aufdeckten. In den nachfolgenden Jahren bemühten wir uns, durch translationales Vorgehen zur Aufklärung der Biologie dieser neuen Zytokine beizutragen.

Psoriasis ist eine sehr häufige Erkrankung mit typischen Hautveränderungen. Unbehandelt persistieren die Hautläsionen für Jahrzehnte¹⁻³. Oft sind sie schmerzhaft und juckend. Für Uneingeweihte sind die psoriatischen Läsionen häufig erschreckend und führen zur Stigmatisierung der Patienten. Dies ist vielfach mit einem Rückzug der Betroffenen aus dem aktiven Leben, depressiver Verstimmung, Alkoholmissbrauch und Suizidgedanken verbunden⁶⁻⁸. Zusätzlich leiden viele Psoriasispatienten an einer entzündlichen Beteiligung der Gelenke, metabolischen Störungen und pathologischen Veränderungen des kardiovaskulären Systems^{4,9-11}. All diese Fakten bewirken, dass Psoriasis eine individuelle und gesundheitspolitische hohe Relevanz besitzt^{1,6,65}. Darüber hinaus wird Psoriasis als eine Modellerkrankung angesehen^{12,13}. Die Häufigkeit und das relativ geringe Risiko sowie die geringe Belastung der Patienten bei der Gewinnung von Probenmaterial erlaubt es, chronisch-entzündliche Prozesse mit Hilfe von Psoriasis detailliert zu studieren¹³. Das Ziel der Arbeiten, welche die Grundlage meiner Habilitationsschrift bilden, war es, die Rolle von IL-22R1 bei der psoriatischen Hautentzündung zu beleuchten. Weil zum Zeitpunkt des Beginns unserer Forschungsaktivitäten zu diesem Thema kaum Daten sowohl über diese Rezeptorkette als auch über ihre Liganden, also IL-22, IL-20 und IL-24 vorlagen, bot sich uns die erfreuliche Möglichkeit, das Thema systematisch anzugehen. Dabei haben wir drei Themenkomplexen betrachtet:

- zelluläre Quellen von IL-22, IL-20 und IL-24,
- IL-22R1-exprimierende Zellen,
- IL-22R1-vermittelte Effekte in Keratinozyten und ihre Bedeutung in der kutanen Entzündung.

Die Untersuchungen der zellulären Quellen von IL-22, IL-20 und IL-24 deckten ein komplexes Bild auf. So offenbarten die Analysen von humanen primären Zellen, dass IL-22 durch aktivierte T-Zellen und ILCs (z. B. NK-Zellen)^{66,67}, nicht jedoch durch B-Zellen⁶⁶, Monozyten⁶⁶, Makrophagen⁶⁸, DC⁶⁸, oder Gewebszellen wie z. B. Keratinozyten^{58,67} produziert wird. Humane Th-Zellen exprimieren höhere IL-22-Level als Tc-Zellen, und die IL-22-Expression in Gedächtnis-Th-Zellen ist höher als in naiven Th-Zellen⁶⁶. Interessanterweise steigert die T1-Polarisierung der Th-Zellen die IL-22-Expression, wohingegen eine T2-Polarisierung diese reduziert⁶⁶. Obgleich das durch uns aufgezeichnete Bild einer selektiven IL-22-Produktion durch einzelne T-Zell- und ILC-Subpopulationen in den nachfolgenden Jahren verfeinert wurde, hat es bis heute nichts an seiner Gültigkeit verloren^{45,69}. So wurde die IL-22-Produktion von weiteren T-Zell- und ILC-Subpopulationen demonstriert, nämlich durch Th17-Zellen^{70,71}, Th22-Zellen⁷²⁻⁷⁴ und ILC3⁷⁵. Interessanterweise ist die Produktion von IL-22 und IL-17 in den Th17-Zellen unterschiedlich reguliert⁴⁴. TGF- β , ein Zytokin, welches die IL-17-Produktion von in Th17-Zellen steigert, hemmt die Expression von IL-22 dieser Zellen⁷⁶. Somit ist die Regulation der IL-22-Expression ähnlicher der von IFN- γ als der von IL-17⁷⁶. Passend zur induzierbaren Produktion in definierten Immunzellpopulationen fanden wir und andere wissenschaftliche Gruppen eine deutliche Expression von IL-22 in experimentellen Mausmodellen der Hautentzündung⁷⁷⁻⁸⁰. Welche der o. b. Zellpopulationen in den konkreten Situationen die dominanten IL-22-Produzenten darstellen, scheint Modell- und Zeitpunkt-abhängig zu sein^{45,69}. Unsere weiteren Untersuchungen zu diesem Themenkomplex offenbarten, dass sich das Muster der zellulären Quellen von IL-20 und IL-24 klar von dem Muster der IL-22-Produzenten unterscheidet. So stellten wir fest, dass sowohl IL-20 als auch IL-24 durch Gewebszellen wie z. B. Keratinozyten produziert werden kann⁸¹⁻⁸⁴. Die potentesten Induktoren scheinen dabei IL-1 β , TNF- α , IL-17A und IL-22 zu sein. Unter den humanen Immunzellen werden IL-20 und IL-24 durch aktivierte Monozyten/Makrophagen (IL-20 und IL-24), DC (IL-20) und T-Zellen (IL-24) exprimiert^{66,68}. Wir wissen heute, dass auch Mastzellen nach Stimulation mit durch aktivierte T-Zellen freigesetzte Mikrovesikel IL-24 produzieren können⁸⁵. Interessanterweise ist die Kinetik der IL-20- und IL-24-Produktion durch aktivierte Monozyten unterschiedlich. Während das Maximum der IL-20-Expression innerhalb der ersten 2 Stunden auftrat, war die Expression von IL-24 auch bei späteren Zeitpunkten klar detektierbar⁶⁶. Es soll erwähnt werden, dass einige Unterschiede hinsichtlich der IL-24-Produzenten zwischen dem humanen System und dem der Mäuser bestehen. So scheint beispielsweise die Polarisierung von humanen Th-Zellen keinen relevanten Einfluss auf die IL-24-Expression zu haben. Passend dazu ist die IL-24-Expression in aktivierten naiven Th-Zellen sogar höher als in Gedächtnis-Th-Zellen⁶⁶. Dagegen zeigte sich, dass IL-24 unter den murinen T-Zellen selektiv durch die Th2-Zellen^{86,87} und zusätzlich noch durch NK-Zellen produziert wird⁸⁸.

Die Expression der IL-22R1-Liganden ist in den psoriatischen Läsionen im Vergleich zur Haut der Kontrollprobanden, wie wir und andere wissenschaftliche Gruppen demonstrierten, deutlich erhöht^{58,82,89,90}. Sowohl in der Epidermis als auch in der Dermis der psoriatischen Läsionen scheinen die T-Zellen die zahlenmäßig dominanten IL-22-Produzenten zu sein^{91,92}. In der Tat sind ca. 20 % aller läsionalen CD4+ T-Zellen und CD8+ T-Zellen in der Lage, dieses Zytokin zu bilden⁹³. Viele

dieser T-Zellen exprimieren gleichzeitig auch andere Zytokine wie IL-17A, IFN- γ und TNF- α . Interessanterweise besitzen viele T-Zellen, die nach monatelanger anti-psoriatischer Therapie mit z. B. anti-TNF- α -Antikörpern die morphologisch gesunde Haut weiterhin besiedeln, die Fähigkeit zur IL-22-Produktion^{94,95}. Möglicherweise trägt dies zu dem schnellen Wiederauftreten der kutanen Symptome bei einer Unterbrechung der entsprechenden Therapie bei. IL-20 wird in den psoriatischen Läsionen durch die basalen und suprabasalen Keratinozyten der suprapapillaren Epidermis exprimiert⁹⁶. IL-24 wird dagegen vornehmlich durch vereinzelte mononukleäre Zellen, welche in den dermalen Papillen und subpapillaren Dermis lokalisiert sind, gebildet⁹⁶.

Die oben beschriebene Produktion der unterschiedlichen IL-22R1-Liganden durch ganz unterschiedliche Zelltypen – v. a. Monozyten/Makrophagen (IL-20/IL-24,) T-Zell- und ILC-Subpopulationen (IL-22), Gewebszellen (IL-20/IL-24) lässt folgenden biologischen Sinn vermuten. Sie ermöglicht es dem Organismus, auf ganz unterschiedliche Reize mit der Produktion von IL-22R1-Liganden zu reagieren. Wenn jedoch für längere Zeit alle Liganden gleichzeitig produziert werden, wie es der Fall bei Psoriasis ist, dürfte dieses auf eine schnelle und zeitlich begrenzte Protektion ausgerichtete System, zu einer dauerhaften IL-22R1-Aktivierung führen und somit in einen überschießenden pathologischen Zustand münden. Interessanterweise sind die kodierenden Gene der Zytokine, die durch ähnliche Zellen (infolge Aktivierung ähnlicher Signaltransduktionswege) produziert werden, im Genom benachbart lokalisiert⁴⁴. So befinden sich die Gene für IL-20 und IL-24 in einem Cluster auf Chromosom 1 (1q32)⁴⁴. Das Gen für IL-22 liegt dagegen auf einem Abschnitt des Chromosoms 12 (12q15) in direkter Nachbarschaft des Gens für IL-26, einem weiteren Zytokin, welches durch Th1- und Th17-Zellen produziert wird, und in der Nähe des Gens für IFN- γ ^{44,97}. Die Gene, welche IL-22, IL-26 und IFN- γ kodieren, haben interessanterweise die gleiche transkriptionelle Orientierung. Es wird vermutet, dass Gene im gleichen Cluster durch übergeordnete Elemente gemeinsam reguliert werden und/oder ähnliche Promotoren besitzen (z. B. in Folge einer Duplikation von)⁴⁴.

Die Identifizierung der IL-22R1-exprimierenden Zelltypen ist ein wesentlicher Schritt zur Aufklärung der Biologie dieses Rezeptors, da nur diese Zellen in ihrer Funktion infolge der Interaktion mit IL-22/IL-20/IL-24 beeinflussbar sind. Zu Beginn entsprechender Untersuchungen erwarteten wir jedoch keine spektakulären Ergebnisse. IL-22R1 als ein Rezeptor für Interleukine und damit ein Rezeptor, welcher v. a. die Kommunikation zwischen Immunzellen vermitteln sollte, also durch Immunzell-Subpopulationen exprimiert werden sollte. Umso größer war unsere Überraschung, als wir entdeckten, dass weder ruhende⁶⁶ noch aktivierte humane T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und DC^{58,68} IL-22R1 exprimieren. Passend dazu stellten wir fest, dass weder IL-22 noch IL-20 und IL-24 in der Lage waren, in *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) STAT-Moleküle zu aktivieren^{58,82}. Wir beobachteten auch weder *in vitro* noch *in vivo* eine Beeinflussung der zahlreichen untersuchten Funktionen der Immunzellen durch IL-22⁵⁸. Dementsprechend fand die Gruppe um Broxmeyer keine Änderung der Blutspiegel von u. a. IL-1 β , IL-10, TNF- α , IFN- γ oder GM-CSF infolge einer 10-tägigen Applikation von IL-20 in Versuchsmäuse⁹⁸. Aus diesem Grunde analysierten wir im nächsten Schritt die Expression von IL-22R1 in 25 verschiedenen menschlichen Geweben/Organen und fanden eine deutliche Expression dieser Rezeptorkette in solchen, die den menschlichen Organismus gegenüber der Umwelt abgrenzen bzw. viele epitheliale Zellen beinhalten, wie die Haut, der Magen-Darm-Trakt, die Lunge, die Niere, der Pankreas und die Leber⁵⁸. Die anschließenden detaillierten Analysen der einzelnen

Zellpopulationen der humanen Haut offenbarten, dass Keratinozyten die höchste IL-22R1-Expression aufweisen⁹⁹. Fibroblasten exprimieren diese Rezeptorkette nur minimal; in mikrovaskulären Endothelzellen, Melanozyten und Adipozyten war IL-22R1 nicht nachweisbar. Die Nachweisgrenze der durch uns verwendeten Methode lag umgerechnet bei durchschnittlich ca. 0,5 Rezeptorketten pro Zelle^{44,82}. Dieses schließt nicht völlig aus, dass einzelne Zellen der bei unseren Analysen als IL-22R1-negativ beschriebene Zelltypen doch durch IL-22R1-Liganden (z. B. bei Einsatz derer in sehr hohen, unphysiologischen Konzentrationen) aktiviert werden können, macht jedoch eine solche Reaktion eher unwahrscheinlich.

Tabelle 1. Mögliche Zusammensetzungen der ausgewählten Mitglieder der CRF2⁴⁴.

| | IL-22R1 | IL-10R1 | IL-20R1 | IL-28R1 |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|
| IL-10R2 | IL-22 | IL-10 | IL-26 | IL-28, IL-29 |
| IL-20R2 | IL-20, IL-24 | - | IL-19, IL-20, IL-24 | - |

Um die Wirkung der entsprechenden Zytokine zu vermitteln, interagiert IL-22R1 wie o. b. mit spezifischen R2-Ketten der CRF2 (Tabelle 1). So vermittelt der Rezeptorkomplex bestehend aus IL-22R1 und IL-10R2 die Effekte von IL-22⁵³⁻⁵⁵. Wir fanden deutliche IL-10R2-Expressionen in allen untersuchten Geweben und jedem bis jetzt untersuchten Zelltyp^{58,66,82,99} (und unpublizierte Beobachtungen). Damit ist eine weitere Begrenzung des Spektrums der IL-22-Zielzellen durch die IL-10R2-Expression praktisch ausgeschlossen. Die sehr breite und deutliche IL-10R2-Expression steht offensichtlich mit der Rolle dieser Rezeptorkette in weiteren Rezeptorkomplexen im Zusammenhang. So kann IL-10R2 nicht nur einen Komplex mit IL-22R1 eingehen. Es interagiert auch mit weiteren R1-Ketten, um Effekte entsprechender Zytokine zu vermitteln, nämlich mit IL-10R1 (IL-10-Effekte), mit IL-20R1 (IL-26-Effekte) und mit IL-28R (IL-28/IL-29-Effekte) (Tabelle 1). Der zweite Rezeptorkomplex, in welchem IL-22R1 involviert sein kann, besteht aus IL-22R1 und IL-20R2 und vermittelt die Effekte von IL-20 und IL-24^{56,57}. Wir detektierten IL-20R2 in zahlreichen Geweben inklusive der Haut und fanden eine sehr deutliche Expression dieser Rezeptorkette durch Keratinozyten⁸². Man soll erwähnen, dass IL-20 und IL-24 auch durch einen weiteren Rezeptorkomplex agieren können, welcher aus den Rezeptorketten IL-20R1 und IL-20R2 besteht⁴⁴. Auch wenn IL-20R1 ein etwas anderes Gewebsexpressionsmuster zeigt als IL-22R1, ist IL-20R1 ebenso in der Haut und durch Keratinozyten exprimiert⁸². Interessanterweise führt die Aktivierung der Keratinozyten sowohl mit TNF- α als auch mit IFN- γ zur Erhöhung der Expression von IL-22R1 und IL-10R2 und gleichzeitig zu einer Reduktion der IL-20R1-Expression, während die IL-20R2-Expression unverändert bleibt^{58,82,99}. Es scheint somit unter inflammatorischen und T1-Bedingungen eine erhöhte Empfindlichkeit der Keratinozyten gegenüber IL-22- und eine v. a. IL-22R1-vermittelte IL-20 und IL-24-Antwort zu geben.

Der intrazelluläre Abschnitt des IL-22R1 beinhaltet vier sog. *cytokine receptor box-3* Motive, welche potentielle Bindungsstellen für STAT-Moleküle darstellen⁵⁵. Passend zu den o. g. Fakten über IL-22R1-exprimierende Zellen beobachteten wir eine Aktivierung von STAT-Molekülen in Keratinozyten in Folge einer Stimulation dieser Zellen mit IL-22R1-Liganden^{58,82,99}. Anschließende detaillierte Untersuchungen zeigten, dass IL-22 in primären humanen Keratinozyten eine deutliche

Tyrosin-Phosphorylierung von STAT3 bei fehlender oder nur minimaler Aktivierung von STAT1 und STAT5 bewirkt⁶⁷. Darüber hinaus beobachteten wir bei einigen Spendern eine Aktivierung von ERK1/2 und *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), nicht jedoch der p38-Kinase oder des NF-κB-Pathways⁶⁷. Es soll erwähnt werden, dass andere wissenschaftliche Gruppen in anderen Gewebszellen eine Aktivierung der p38-Kinase und des NF-κB-Pathways infolge einer IL-22-Stimulation beschrieben haben⁴⁴. Es bleibt jedoch bis heute ungeklärt, ob diese Diskrepanz durch die unterschiedlichen untersuchten Zelltypen oder durch Unterschiede in den verwendeten IL-22-Dosen (10 ng/ml in unseren Experimenten *versus* 100-200 ng/ml in Experimenten der anderen Gruppen) verursacht wurde⁴⁴. Die Aktivierung von STAT3 führt in Keratinozyten u. a. zu einer Translokation von Bcl-3 und NF-κB p50 in den Zellkern, wie kürzlich die Gruppe um Sayama aufgedeckt hat¹⁰⁰. Bcl-3 scheint für die Vermittlung einiger IL-22 Effekte in diesen Zellen essentiell zu sein¹⁰⁰.

Der oben beschriebene, durch unsere Gruppe entdeckte Fakt, dass einzelne Gewebszelltypen wie epithelialen Zellen und nicht die Immunzellen die direkten Hauptzielzellen der IL-22R1-nutzenden Zytokine sind, scheint aus zwei Gründen bedeutsam zu sein. Dieses Erkenntnis fokussierte die nachfolgende Forschungstätigkeit zu den Effekten dieser Zytokine auf entsprechende Gewebszellen und ermöglichte damit eine effizientere Generierung von Erkenntnissen. Darüber hinaus zeigt es die Existenz eines neuen Typs von Interleukinen, nämlich solche, die durch Immunzellen produziert werden, jedoch ausschließlich auf Gewebszellen wirken.

Um Effekte zu identifizieren, die durch IL-22R1 vermittelt werden, haben wir unterschiedliche experimentelle Ansätze unter Verwendung von zweidimensionalen Kulturen primärer humaner Keratinozyten, RHE und transgenen Tiere verfolgt. Zusammenfassend stellten wir fest, dass die Aktivierung des IL-22R1 mittels IL-22 im Vergleich z. B. zur Wirkung von IFN-γ nur wenige Funktionen der Keratinozyten beeinflusst. IL-22: a) verstärkt bzw. induziert die Expression von ABP, b) hemmt die Expression von Molekülen der terminalen Differenzierung der Keratinozyten, c) induziert einige Chemokine und MMPs, d) verstärkt die Expression von STAT3 und e) induziert einige Zytokine^{58,67,83,84,99}. Im Weiteren beobachteten wir, dass IL-20 und IL-24 die Funktion der Keratinozyten in einer sehr ähnlichen Weise wie IL-22 verändern^{81,84,99}.

Im Kontext der Psoriasispathogenese verdient der Einfluss der IL-22R1-Liganden auf die terminale Differenzierung der Keratinozyten eine besondere Aufmerksamkeit. Die terminale Differenzierung ist ein Prozess, der zur Entstehung von Korneozyten aus den lebenden, sich teilenden Keratinozyten führt¹³. Wie im Abschnitt „Einleitung“ detailliert beschrieben, beinhaltet er u. a.: a) Synthese von spezifischen Proteinen wie K1, K10, Profilaggrin, Involucrin, Loricrin, SPR und LCE, die anschließend durch TG zu einem unlöslichen Konstrukt bestehend aus K1/K10-Filaggrin-Filamenten und dem *cornified envelope* kovalent miteinander vernetzt werden, b) die Auflösung des Zellkerns und weiterer Zellorganellen und c) die Ausbildung von inter-korneozytären Verbindungen, sog. Korneodesmosomen^{13,101}. Die IL-22R1-Liganden scheinen allesamt diese Prozesse zu hemmen. In der Tat minimieren IL-22 und IL-20 die Expression von K1, K10, Profilaggrin, Involucrin, Loricrin, LCE1B^{67,99,102}. Die Reduktion der Profilaggrin-Expression führt sehr wahrscheinlich auch zur Abnahme des aus Profilaggrin stammendem N-terminalen Peptides, das bei der Auflösung des Zellkerns eine entscheidende Rolle spielt. Im Weiteren beobachteten wir eine Reduktion der Expression von *calmodulin like 5* (ein Ca-abhängiger Ko-Faktor der TG) und *desmocollin 1* (ein Bestandteil der Korneodesmosomen). Interessanterweise erhöhen die IL-22R1-Liganden gleichzeitig die Expression von K16⁹⁹, einem Keratin, das den regenerativen Status der Zellen anzeigt^{32,33}. Die

Hemmung der terminalen Differenzierung auf molekularer Ebene infolge der IL-22R1-Aktivierung ist von einer deutlichen morphologischen Veränderung der mit den entsprechenden Zytokinen behandelten RHE begleitet. Sowohl IL-22- als auch IL-20- und IL-24-behandelte RHE zeigten eine Verdickung der lebenden Keratinozytenschicht, welche Ausdruck dieses gestörten Prozesses ist^{81,99,102,103}. Bedeutender Weise beeinflussen IL-17A und IFN- γ weder die terminale Differenzierung der Keratinozyten auf molekularer Ebene, noch induzieren sie entsprechende morphologische Veränderungen der RHE⁹⁹. Ähnliches beobachteten wir bei transgenen, IL-22-überexprimierenden Mäusen, welche mit dem Phänotyp der durch andere wissenschaftliche Gruppen generierten IL-20- und IL-24-überexprimierenden Tiere ähneln. Diese zeigen eine Verdickung der lebenden Keratinozyten-Schicht der Haut (Akanthose), eine Abnahme der Zahl der Keratohyalin-Granula und die Präsenz von Konstrukten mit Zellkernresten (Parakeratose) in der oberen Epidermis^{62,99,104}. Eine Akanthose, Verlust des *Stratum granulosum* und Parakeratose sind sehr typische histologische Zeichen der erkrankten Haut bei Patienten mit Psoriasis.

Des Weiteren veranlassen IL-22R1-Liganden die Keratinozyten zur Produktion einzelner Chemokine^{81,99,102,103}. In der Tat detektierten wir in IL-22-, IL-20- und IL-24-behandelten RHE eine erhöhte Expression von neutrophilen Granulozyten-anlockenden Chemokinen, nämlich CXCL1, CXCL5 und CXCL8^{81,99}. Diese Wirkung der IL-22R1-Liganden ist damit möglicherweise für die Präsenz der sog. Munro's Mikroabszesse im *Stratum corneum* psoriatischer Läsionen mitverantwortlich. In der Haut der IL-22- und IL-24-überexprimierenden Mäusen wurde darüber hinaus eine erhöhte Anzahl an Makrophagen gefunden^{99,104}. Man sollte jedoch erwähnen, dass unsere vergleichenden Untersuchungen darauf hindeuten, dass v. a. TNF- α aber auch IL-17A und IFN- γ potentere Chemokininduktoren als IL-22R1-Liganden darstellen⁹⁹. Interessanterweise scheint jedes dieser Zytokine ein etwas anderes Spektrum an Chemokinen in Keratinozyten zu induzieren (TNF- α : extrem breites Spektrum an Chemokinen; IL-17A: Chemokine für neutrophile Granulozyten, mD- und Th17-Zellen; IFN- γ : Chemokine für T1-Zellen- und ILC1)^{13,99}.

Ein weiterer Effekt der IL-22R1-Liganden mit potentieller Bedeutung für die Psoriasispathogenese ist die Steigerung der STAT3-Expression in Keratinozyten^{99,103}. STAT3 ist für die IL-22-induzierte Beeinflussung der o. g. Moleküle mit Rolle in der terminalen Differenzierung essentiell. Gleichzeitig konnten wir zeigen, dass weder IL-17A noch IFN- γ in der Lage ist, die Expression von STAT3 in RHE zu verändern⁹⁹. Die STAT3-Level sind in den psoriatischen Läsionen auch höher als in der nicht betroffenen Haut⁹⁹. Passend dazu demonstrierte die Gruppe um J. DiGiovanni eindrucksvoll, dass eine transgene Überexpression von konstitutiv aktivem STAT3 in Keratinozyten zur Entstehung Psoriasis-ähnlicher Hautveränderungen in der Maus führt¹⁰⁵.

Wie bereits erwähnt, steigert IL-22 auch die Produktion von IL-20 in Keratinozyten^{83,103}. Entsprechend stellten wir eine erhöhte kutane IL-20-Expression in Versuchstieren nach einer intraperitonealen IL-22-Applikation und eine positive Korrelation zwischen den IL-22- und den IL-20-Expressionsleveln in der erkrankten Haut der Psoriasispatienten fest⁸³. Im Weiteren fanden wir, dass die IL-22-induzierte Steigerung von IL-20-mRNA-Level nicht transkriptionell reguliert ist⁸³. Einige Jahre später klärte die Gruppe um Le Gallic den zu Grunde liegenden Mechanismus auf¹⁰⁶. Die Autoren fanden, dass das Hur-Protein, ein Protein, welches spezifische Motive der mRNA am 3'-Ende bindet und die Stabilität dieser erhöht, für die gesteigerte IL-20-Produktion in Keratinozyten *in vitro* und in den psoriatischen Läsionen verantwortlich ist¹⁰⁶. Im Weiteren beobachteten wir, dass einige IL-22-Effekte auf die Keratinozyten bei späteren Stimulationszeitpunkten teilweise durch IL-20-neutralisierende Antikörper präventierbar sind⁸³. Damit haben wir erstmalig einen neuen Typ

immunologischer Kaskaden beschrieben: ein Zytokin, das nur durch wenige Immunzellsubtypen produziert wird induziert in zahlenmäßig dominanten Gewebszellen einen sekundären Mediator, der seine Wirkung verstärkt und verlängert⁸³. Eine solche Kaskade kann zur Chronifizierung immunologischer Reaktionen führen und dadurch sehr bedeutsam bei chronischen immunvermittelten Erkrankungen sein. Die Induktion des IL-20 durch IL-22 ist nicht das einzige Beispiel für eine solche neuartige Kaskade: auch IL-24 wird in Keratinozyten durch IL-22 induziert⁸⁴. Im Weiteren entdeckten wir, dass IL-17A in Keratinozyten IL-19 induziert, ein mit den IL-22R1-nutzenden Zytokinen eng verwandter Mediator, welcher auch primär auf Gewebszellen wirkt und hier die IL-17A-Effekte amplifiziert¹⁰⁷.

Um die Bedeutung der IL-22R1-Liganden für die Hautentzündung *in vivo* zu charakterisieren, untersuchten wir mit Kooperationspartnern zwei unterschiedliche Tiermodelle: Mäuse mit Keratinozyten-spezifischer IKK2-Deletion und Ratten sowie Mäuse nach mehrmaliger kutaner Imiquimod-Applikation. Es war bekannt, dass in dem ersten durch uns verwendeten Modell die Tiere auf Grund der Störung des TNF- α -Signalweges wenige Tage nach der Geburt eine Hautentzündung entwickeln, die mikroskopisch und makroskopisch an Psoriasis erinnert und von TNF- α und Makrophagen, jedoch nicht von $\alpha\beta$ -T-Zellen abhängig ist^{59,108}. Zu unserer Überraschung stellten wir bei den Analysen fest, dass eines der frühesten detektierbaren Ereignisse in der Entstehung der Hautentzündung in diesem Modell die erhöhten Spiegel von IL-24 in der Haut und eine deutliche STAT3-Aktivierung in den Keratinozyten sind⁸¹. Passend dazu beobachteten wir, dass die Hemmung der IKK2 in humanen primären Keratinozyten zu einer erhöhten TNF- α -induzierten Produktion von IL-24 führt. Im Weiteren war die Entstehung der Hautentzündung in Mäusen, die zusätzlich zur IKK2-Defizienz eine IL-22R1-Defizienz aufwiesen, deutlich abgeschwächt und verzögert⁸¹. Die generierten Daten legen nahe, dass IL-24 nach der Aktivierung von STAT3 in Keratinozyten Chemokine induziert, die v. a. Makrophagen anlocken, und gleichzeitig die terminale Differenzierung der Keratinozyten hemmt, was zur Störung der Hautbarriere führt und die Aktivierung der eingewanderten Makrophagen erleichtert und die inflammatorische Kaskade starten lässt. Interessanterweise suggeriert dieses Modell auch, dass die Keratinozyten die wichtigsten Zielzellen der pathogenetischen Aktion von TNF- α bei der psoriatischen Entzündung sind. Im Einklang mit unseren Daten aus dem IKK2-Hautentzündungsmodell stellte die Gruppe um Voorhees fest, dass bereits eine Woche Therapie mit dem TNF- α -Antagonisten Etanercept eine Reduktion der Expression von IL-24, IL-19 und IL-20 in erkrankter Haut der Psoriasispatienten bewirkt¹⁰⁹. Zum gleichen Zeitpunkt nahm auch die Expression von Chemokinen, die durch Keratinozyten produziert werden, ab. Die Autoren beobachteten weiterhin, dass eine Abnahme der pathologischen epidermalen Veränderungen erst nach zwei Wochen und die Reduktion der Expression von solchen Zytokinen wie IL-17A, IL-22 und IL-23 p19 erst nach vier Wochen der Therapie stattfindet¹⁰⁹.

In dem zweiten durch uns verwendeten Modell entsteht die kutane Entzündung in Folge der mehrmaligen Applikation von Imiquimod, einem *toll-like receptor* (TLR)7/8-Aktivator. Die Gruppe um Jean-Christophe Renault hatte eindrucksvoll gezeigt, dass die Entstehung der Hautentzündung in diesem Modell, insbesondere die Akanthose, Parakeratose und die Präsenz von Pusteln in der oberen Epidermis, IL-22 abhängig ist⁷⁷. Daher untersuchten wir nun unter Verwendung von IL-22BP-defizienten Ratten sowie Mäusen, denen neutralisierende anti-IL-22BP-Antikörper appliziert wurden, die Bedeutung der Interaktion zwischen IL-22 und IL-22BP für die Hautentzündung. IL-22BP ist ein spezifischer, löslicher Rezeptor für IL-22, welcher durch ein separates Gen kodiert wird^{46-50,110}. Bei

der Untersuchung stellten wir fest, dass das Fehlen bzw. die reduzierte funktionelle Verfügbarkeit von IL-22BP zu einer deutlich ausgeprägten Hautentzündung führt⁸⁴. Passend zu unseren Daten beobachtete auch die Gruppe um Olsson, dass IL-22BP-defiziente Mäuse eine verstärkte Hautentzündung im Imiquimod-Modell aufweisen¹¹¹.

Was tragen die durch uns gewonnenen Erkenntnisse zum Verständnis der Psoriasispathogenese bei? Als wir unsere Arbeiten über die IL-22R1-Liganden begannen, ging der Großteil der wissenschaftlichen Gemeinschaft von einer dominanten Rolle der T1-Zellen und ihres Schlüsselzytokins IFN- γ in der Entstehung und Persistenz der psoriatischen Läsionen aus^{41,42}. Mittelweile führten diverse wissenschaftliche Erkenntnisse eine Änderung dieser Meinung herbei. Zu diesen Erkenntnissen gehören u. a.:

- der begrenzte Erfolg von Therapieansätzen, welche auf die Hemmung der T1-Zellen bzw. ihres Schlüsselzytokins ausgerichtet waren¹¹²⁻¹¹⁴,
- die Identifizierung neuer Zelltypen (wie Th17-Zellen und ILC3) und die Charakterisierung deren Rolle bei der Hautentzündung^{115,116},
- unsere eigenen Arbeiten über die Rolle von IL-22R1-Liganden in der Psoriasispathogenese,
- die hohe Wirksamkeit von Therapieansätzen wie anti-TNF- α , anti-IL-17A und anti-p19, welche die T1-Zellen primär nicht maßgeblich beeinflussen¹¹⁵⁻¹²⁰.

Heute wird die Psoriasispathogenese als eine Kaskade gesehen, bei welcher viele unterschiedliche Zelltypen (nicht nur T-Zellen, sondern auch Monozyten/Makrophagen, DC, Keratinozyten und möglicherweise auch neutrophile Granulozyten) beteiligt sind, die mittels unterschiedlicher Mediatoren die Biologie der Gewebszellen verändern¹²¹. Zu den pathogenetisch-relevanten Zytokinen zählen TNF- α , IL-23, IL-17A und – wie unsere Arbeiten zeigen - sehr wahrscheinlich auch die IL-22R1-Liganden. In diesem Kontext erscheinen zwei Beobachtungen wichtig: a) In den ausgebildeten psoriatischen Läsionen sind all diese Mediatoren präsent, sie werden sogar oft durch identische Zelle gleichzeitig produziert⁹³, b) Es existiert ein starker Synergismus zwischen diesen Mediatoren bezüglich ihrer Effekte^{70,83,99,122}. Dennoch kann man davon ausgehen, dass jeder dieser Mediatoren in gewissen Maße für ein spezifisches Spektrum an Effekten/Veränderungen verantwortlich ist^{13,123}.

Ich sehe die Rolle von TNF- α , welcher einerseits bereits bei leichten Traumata zügig durch aktivierte Makrophagen und Mastzellen produziert wird und andererseits einen sehr potenten Aktivator der Endothelzellen und Induktor von unterschiedliche Zelltypen-anlockende Chemokinen darstellt, zuerst bei der Entstehung der Läsionen^{3,13}. Möglicherweise spielt in dieser Phase auch die TNF- α -induzierte Produktion von IL-24 (siehe unsere Beobachtungen in den IKK2-Mäusen⁸¹) eine Rolle. Gewiss besitzt TNF- α auch eine wichtige pathogenetische Bedeutung in ausgebildeten Läsionen. In dieser Phase dürften v. a. seine Chemokin-induzierenden Eigenschaften und die Amplifikation von IL-17A- und IL-22-Effekten (durch Steigerung der Expression von IL-22R1 und STAT3) eine wichtige Funktion haben. In der Tat gehört die Abnahme von IL-24- und Chemokin-Expression zu den frühesten molekularen Veränderungen, die in den psoriatischen Läsionen infolge einer anti-TNF- α -Therapie zu beobachten sind¹⁰⁹.

Die Ergebnisse unserer und weiterer Arbeitsgruppen legen eine essentielle Rolle der IL-22R1-Liganden in der Entstehung und Persistenz der typischen epidermalen Veränderungen der psoriatischen Läsionen nahe. Die IL-22R1-Liganden bewirken direkt die Hemmung der terminalen Differenzierung von Keratinozyten, welche in epidermaler Akanthose, Hypogranulose und

Parakeratose mündet^{67,99}. Interessanterweise sind das Effekte, die weder IL-17 oder IFN- γ direkt ausüben⁹⁹. Wahrscheinlich wird IL-22R1 durch seine unterschiedlichen Liganden zeitabhängig aktiviert. Wie oben beschrieben dürfte IL-24 bei der Entstehung der Läsionen die Rolle des IL-22R1-Aktivatoren zuerst übernehmen. Zu einem späteren Zeitpunkt dominiert wahrscheinlich das durch die unterschiedlichen Populationen der T-Zellen- und einige ILC3-produzierte IL-22. Interessanterweise scheint die nicht betroffene Haut der Psoriasispatienten ein Defizit an IL-22BP, dem natürlichen Inhibitor von IL-22, aufzuweisen, was deutliche Effekt von sogar kleinen Mengen an IL-22 nahelegt⁸⁴. Anschließend scheinen sich die IL-22-Effekte durch die Induktion von STAT3 und IL-20 in Gewebszellen zu chronifizieren^{83,99}. Es sei außerdem zu erwähnen, dass die IL-22R1-Liganden potente Induktoren der ABP in Keratinozyten/der Epidermis sind^{52,58}, welche gewährleisten, dass trotz der stark geschädigten Barriere die psoriatischen Läsionen so gut wie nie bakteriell infiziert werden. Interessanterweise können ausgewählte ABP (S100A7/S100A15) unter Einbeziehung von *receptor of advanced glycation end products* (RAGE) die Hautentzündung verstärken¹²⁴. Für die Bedeutung der IL-22R1-Liganden für die Entstehung und Persistenz der typischen epidermalen Veränderungen der psoriatischen Läsionen sprechen nicht nur erhöhte Level dieser Zytokine in der erkrankten Haut^{58,82,89,90}. Vielmehr werden entsprechende Veränderungen auf molekularer und mikroskopischer Ebene in Keratinozyten, RHE, transgenen Tieren spezifisch durch diese Mediatoren induziert^{62,67,99,102-104}. Darüber hinaus führt das Fehlen bzw. die Minimierung der IL-22R1-Aktivierung in experimentellen Haut-Entzündungsmodellen zu Reduktion der kutanen Psoriasis-ähnlichen Veränderungen^{77,79,81,84,125}. Im Weiteren korrelieren die Level der Zytokine bzw. die Höhe der IL-22/IL-22BP-Ratio mit den Leveln deren Targetmolekülen in der erkrankten Haut der Psoriasispatienten^{67,83,84}. Letztendlich spricht für die Bedeutung der IL-22R1-Liganden auch die positive Korrelation zwischen den Blut-Spiegel dieser Zytokine und der Schwere der Erkrankung gemessen am PASI, einem Krankheitsscore, welcher u. a. die Verdickung und Schuppung der Haut berücksichtigt^{67,83}.

IL-23 und sein Effektorzytokin IL-17 besitzen wahrscheinlich die größte Bedeutung in ausgebildeten psoriatischen Läsionen. IL-17 induziert in Keratinozyten neutrophile Granulozyten-, mDC- und Th17-Zellen-anlockende Chemokine⁹⁹. Außerdem induziert IL-17 - ähnlich den IL-22R1-Liganden – eine Reihe von ABP. Man soll erwähnen, dass diesbezüglich das IL-17 und die IL-22R1-Liganden stark synergistisch agieren⁷⁰. Interessanterweise veranlasst IL-17 die Keratinozyten auch zur Produktion von Zytokinen wie IL-19¹⁰⁷, das die IL-17-Wirkung verstärkt, sowie von IL-20, das über die Aktivierung von IL-22R1 die terminale Differenzierung der Keratinozyten hemmt^{83,99}.

Dieses relativ klare Bild der Rolle einzelner Zytokine soll nicht dabei hinwegtäuschen, dass einige Aspekte der Psoriasispathogenese weiterhin unbekannt sind bzw. durch unterschiedliche Wissenschaftler unterschiedlich ausgelegt werden. Dies betrifft u. a. den Entstehungsprozess der psoriatischen Läsionen und umfasst dabei folgende Aspekte: den Wirkmechanismus der Umweltfaktoren und den Zeitpunkt der Generierung der pathogenetischen Effektor-T-Zellen^{13,126-128}, deren Antigen-Spezifität¹²⁹⁻¹³² sowie die Bedeutung von LL37-DNA/RNA-Komplexen, pDC und Typ-I-IFNs¹³³⁻¹³⁶.

Am Ende stellt sich die Frage nach der möglichen therapeutischen Nutzung unserer Ergebnisse. In erster Linie würde man dabei an die Neutralisierung der IL-22R1-Liganden mit dem Ziel der Besserung der kutanen Symptome bei Psoriasispatienten denken. Man sollte jedoch im Auge behalten, dass in ausgebildeten Läsionen hohe Level sowohl an IL-22, IL-20 und IL-24 vorhanden sind und die Neutralisierung einzelner dieser Zytokine ggfs. nicht ausreichend ist. Um einen spürbaren therapeutischen Effekt zu erreichen, wäre aus meiner Sicht die Nutzung von z. B. anti-IL-

22R1-Antikörpern zur Verhinderung der Wirkung aller Liganden vorteilhaft. Auf Grund der sehr begrenzten Anzahl an Zelltypen, die diese Rezeptorkette tragen, dürfte solcher Ansatz mit nur wenigen unerwünschten Reaktionen verbunden sein und damit gewisse Vorteile gegenüber Therapien wie anti-TNF- α , anti-IL-17A und anti-p19 besitzen. Dennoch glaube ich nicht, dass demnächst eine anti-IL-22R1-Therapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen entwickelt wird. In Fall von Kinder und Jugendlichen dürfte die Situation jedoch entscheidend anderes sein. Eine jahrelang andauernde Applikation von anti-p19-Antikörpern bei Kindern könnte zu Störungen in der Entwicklung der protektiven Immunität führen, so dass eine alternative Therapie ohne direkten Einfluss auf das Immunsystem sehr sinnvoll erscheint. In diesem Kontext ist es wichtig zu erwähnen, dass IL-22 bei jüngeren Psoriasispatienten eine besonders wichtige pathogenetische Rolle zu spielen scheint^{137,138}. So zeigte die Gruppe um Stähle eine statistische positive Assoziation von bestimmten Elementen im IL-22-Promotor mit dem Auftreten der Psoriasis vor der Pubertät¹³⁸. Nachfolgende experimentelle Untersuchungen demonstrierten eine erhöhte Produktion von IL-22 *in vitro* durch Zellen mit dieser besonderen IL-22-Promotorvariante¹³⁸. Darüber hinaus fand die Gruppe um Rosenblum eine höhere Anzahl von IL-22-produzierenden T-Zellen in der erkrankten Haut der pädiatrischen im Vergleich zu erwachsenen Patienten¹³⁷. Durch ihre Aussage, dass die IL-22R1-Liganden die Differenzierung der epithelialen Zellen hemmen und diese Zellen in einen regenerativen Zustand überführen ohne gleichzeitig Entzündung zu induzieren, eröffnen die der Habilitationsschrift beigefügten Manuskripte eine weitere potentielle therapeutische Nutzung des Wissens über das IL-22R1-System. Sie legen eine Verwendung der IL-22R1-Aktivierung zur Förderung der Regeneration der epithelialen Zellen nahe. Solche Anwendung wurde durch unsere weiteren Arbeiten^{122,139,140} sowie die exzellenten Arbeiten v. a. aus den Gruppen um Gao und van den Brink¹⁴¹⁻¹⁵⁰ unterstützt, welche zeigten, dass IL-22 als prototypischer IL-22R1-Ligand der Schädigung der epithelialen Zellen - verursacht durch unterschiedliche Noxen - vorbeugt und die Regeneration fördert. Die therapeutische IL-22R1-Aktivierung könnte insbesondere erwünscht sein, wenn die Organschädigung durch Bakterien verursacht bzw. mit einer erhöhten Neigung zu bakteriellen Infektionen verbunden ist. Dabei würde man nicht nur den Effekt der IL-22R1-Liganden auf die Differenzierung / Regeneration sondern auch ihre starke ABP-Induktion ausnutzen. Mögliche Indikationen für die therapeutische IL-22R1-Aktivierung wären somit z. B. Leberschädigung, *graft-versus-host disease* (GvHD), chronische kutane Wunden und Pankreas-/Nieren-Transplantation (im Detail beschrieben in unserem Review: Sabat *et al.*: „*Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system*“; *Nature reviews. Drug discovery*.⁴⁵). Eine entsprechende IL-22R1-Aktivierung könnte durch eine systemische Applikation von IL-22 erreicht werden¹⁵¹. In der Tat wird aktuell eine Phase-IIa-Studie mit therapeutischer Applikation eines IL-22-Fc-Konstrukts bei akuter gastrointestinaler GvHD durchgeführt (NCT02406651).

4. Zusammenfassung

Psoriasis vulgaris ist eine chronische Erkrankung mit charakteristischen Hautveränderungen, unter welcher in Deutschland ca. 3 % der Bevölkerung leidet. Die typischen psoriatischen Hautveränderungen präsentieren sich als scharf begrenzte, leicht erhabene, rötliche Läsionen, die mit silbrig glänzenden Schuppen bedeckt sind. Diese schmerzhaften und juckenden Läsionen erschrecken oft Uneingeweihte und führen zur Stigmatisierung der Patienten. Dieses ist häufig mit Arbeitsplatzverlust, depressiver Verstimmung, Rückzug aus dem aktiven Leben, sozialem Abstieg, Alkoholmissbrauch und Suizidgedanken verbunden. Als Konsequenz hat Psoriasis vulgaris einen enormen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und - angesichts der verursachten direkten und indirekten Kosten - eine enorme gesellschaftspolitische Bedeutung.

Mikroskopisch unterscheiden sich die psoriatischen Läsionen wesentlich von der gesunden Haut, insbesondere im Bereich der Epidermis. So ist das *Stratum spinosum* der psoriatischen Läsionen deutlich verdickt (Akanthose) und die Reteleisten sind beträchtlich verlängert. Im Weiteren fehlt das *Stratum granulosum* und das *Stratum corneum* besteht nicht - wie in der gesunden Haut - aus kernlosen, kompakten, hexagonalen Korneozyten, sondern aus Strukturen mit Zellkernresten (Parakeratose) und ist ebenfalls verdickt (Hyperkeratose). Sowohl in der Epidermis als auch Dermis der psoriatischen Läsionen ist eine ausgeprägte Infiltration mit Immunzellen vorzufinden. Die oben beschriebenen epidermalen Veränderungen werden unmittelbar durch zwei Prozesse hervorgerufen: eine deutlich gesteigerte Proliferation der basalen Keratinozyten und eine gehemmte und gestörte terminale Differenzierung der Keratinozyten. Die terminale Differenzierung ist ein Prozess, der zur Entstehung von Korneozyten aus den lebenden, sich ursprünglich teilenden Keratinozyten führt. Er beinhaltet unter anderem: a) die Synthese von spezifischen Proteinen wie Keratin (K)1, K10, Profilaggrin und *late cornified envelope protein* (LCEs), die anschließend zu einem unlöslichen Konstrukt bestehend aus den K1/K10-Filaggrin-Filamenten und dem *cornified envelope* durch Transglutaminasen vernetzt werden, b) die Auflösung des Zellkerns und c) die Ausbildung von interkorneozytären Verbindungen, sog. Korneodesmosomen.

Als wir unsere Arbeiten begannen, wurde vermutet, dass sowohl die Steigerung der Proliferation als auch die Hemmung/Störung der terminalen Differenzierung der Keratinozyten durch Zytokine verursacht wird, die durch die in psoriatische Haut eingewanderten Immunzellen sezerniert werden. Die dafür konkret verantwortlichen Mediatoren waren jedoch nicht bekannt. Unsere translationalen Arbeiten, die Grundlage meiner Habilitationsschrift darstellen, legen nahe, dass die Hemmung/Störung der terminalen Differenzierung der psoriatischen Keratinozyten das Resultat der Aktivierung des IL-22R1 ist. IL-22R1 ist eine transmembranäre Rezeptorkette. Im Komplex mit IL-10R2 oder mit IL-20R2 interagiert sie mit den Zytokinen IL-22 bzw. IL-20/IL-24 und wird aktiviert.

Im Detail zeigen unsere Arbeiten, dass die IL-22R1-Aktivierung zur Reduktion der Expression von K1, K10, Profilaggrin und LCE1B in primären humanen Keratinozyten führt. Die Reduktion der Profilaggrin-Expression bewirkt sehr wahrscheinlich auch die Abnahme des aus Profilaggrin stammendem N-terminalen Peptides, das bei der Auflösung des Zellkerns eine entscheidende Rolle spielt. Im Weiteren beobachteten wir eine Minimierung der Expression von *calmodulin like 5* (ein Ca-abhängiger Ko-Faktor der Transglutaminasen) und *desmocollin-1* (ein Bestandteil der Korneodesmosomen). Interessanterweise erhöht die IL-22R1-Aktivierung gleichzeitig die Expression von K16, einem Keratin, das den regenerativen Status der Zellen anzeigt. Die Hemmung der terminalen Differenzierung infolge der IL-22R1-Aktivierung auf molekularer Ebene ist von einer

deutlichen morphologischen Veränderung der mit den entsprechenden Zytokinen behandelten rekonstruierten dreidimensionalen humanen Epidermis (RHE) begleitet. So zeigen sowohl IL-22- als auch IL-20- und IL-24-behandelte RHE z. B. eine Verdickung der lebenden Keratinozytenschicht. Dagegen beeinflussen IL-17A und IFN- γ weder die terminale Differenzierung der Keratinozyten auf molekularer Ebene, noch induzieren sie entsprechende morphologische Veränderungen der RHE. Im Weiteren fanden wir bei transgenen, IL-22-überexprimierenden Mäusen und andere Gruppen bei IL-20- und IL-24-überexprimierenden Tieren Psoriasis-ähnliche Hautveränderungen. Diese umfassen epidermale Akanthose, eine Abnahme der Zahl der Keratohyalin-Granula und Parakeratose. Darüber hinaus führt das Fehlen bzw. die Minimierung der IL-22R1-Aktivierung in experimentellen Hautentzündungsmodellen zur Reduktion der Psoriasis-ähnlichen Hautveränderungen, wie wir mit Kooperationspartnern mittels IKK2-defizienten Mäusen demonstrierten.

Im Kontext der Psoriasispathogenese verdienen mindestens zwei weitere Effekte von IL-22R1-Liganden Aufmerksamkeit. Zum einen führt die IL-22R1-Aktivierung zur Steigerung der STAT3-Expression in Keratinozyten. Wiederum beobachteten wir, dass weder IL-17A noch IFN- γ in der Lage ist, die keratinozytäre STAT3-Expression zu beeinflussen. Im Weiteren stellten wir fest, dass die STAT3-Level in den psoriatischen Läsionen höher als in der nicht betroffenen Haut sind und STAT3 für die IL-22-induzierte Beeinflussung der Moleküle der terminalen Differenzierung essentiell ist. Diese Daten deuten darauf hin, dass es sich bei der durch IL-22R1-Liganden herbeigeführten STAT3-Induktion um einen Verstärkungsmechanismus handelt. Eine ähnliche biologische Bedeutung dürfte ein weiterer IL-22-Effekt haben, nämlich die Induktion von IL-20 in Keratinozyten. In diesem Kontext fanden wir, dass der IL-22-Einfluss auf die Moleküle der terminalen Differenzierung bei späteren Stimulationszeitpunkten teilweise durch IL-20-neutralisierende Antikörper präventierbar ist. Damit haben wir erstmalig einen neuen Typ immunologischer Kaskaden beschrieben: ein Zytokin, das nur durch wenige Zellen produziert wird, induziert in zahlenmäßig dominanten Gewebszellen einen sekundären Mediator, der seine Wirkung verstärkt und verlängert. Eine solche Kaskade kann zur Chronifizierung immunologischer Reaktionen führen.

Es sei weiterhin zu erwähnen, dass die IL-22R1-Liganden potente Induktoren von anti-bakteriellen Proteinen (ABP) sind. *De facto* wurden die ersten Ergebnisse weltweit, die eine Verbindung zwischen IL-22 und Psoriasis herstellten, bereits im Jahr 2004 durch unsere Gruppe veröffentlicht und zeigten eine deutliche Expression von IL-22 in Läsionen der Patienten und die Fähigkeit von IL-22 zur ABP-Induktion in Keratinozyten. ABP gewährleisten, dass trotz stark geschädigter Barriere die psoriatischen Läsionen so gut wie nie bakteriell infiziert werden. Interessanterweise agieren bei der ABP-Induktion - im Gegensatz zur terminalen Differenzierung - das IL-17 und die IL-22R1-Liganden stark synergistisch.

IL-22R1 wird wahrscheinlich bei Psoriasis durch seine drei Liganden zeitabhängig aktiviert. IL-24 dürfte bei der Entstehung der Läsionen die Rolle des IL-22R1-Aktivators zuerst übernehmen, wie unsere Daten aus dem IKK2-Modell andeuten. Zu einem späteren Zeitpunkt dominiert wahrscheinlich IL-22. Interessanterweise weist die nicht betroffene Haut der Psoriasispatienten ein Defizit an IL-22BP auf, dem natürlichen und u. a. durch uns entdeckten Inhibitor von IL-22, was deutliche Effekte von sogar kleinen Mengen an IL-22 nahelegt. Anschließend scheint sich die IL-22-Wirkung durch die oben beschriebene Induktion von STAT3 und IL-20 in Gewebszellen zu chronifizieren.

Für die oben skizzierte Bedeutung der IL-22R1-Liganden für die Entstehung und Persistenz der epidermalen Veränderungen der psoriatischen Läsionen sprechen nicht nur die durch diese Mediatoren induzierten molekularen und mikroskopischen Veränderungen in Keratinozyten, RHE und Versuchstieren. Es korrelieren auch die Level der Zytokine bzw. die Höhe der IL-22/IL-22BP-

Ratio mit den Leveln deren Zielmolekülen in den Läsionen der Patienten. Im Weiteren fanden wir eine positive Korrelation zwischen den Blutspiegeln dieser Zytokine und der Erkrankungsschwere.

Bei der Beleuchtung der Rolle von IL-22R1 in der Psoriasispathogenese sind wir zu einigen grundlegenden Erkenntnissen über die Biologie des IL-22R1-Liganden-Systems gelangt, insbesondere hinsichtlich der zellulären Produzenten der Liganden und ihrer Zielzellen. So entdeckten wir, dass IL-22 durch einzelne T-Zell- und ILC-Subpopulationen, nicht jedoch durch zahlreiche andere Immunzelltypen oder Gewebszellen produziert wird. Die höchste IL-22-Expression fanden wir in den Gedächtnis-Th-Zellen. Das durch uns aufgezeichnete Bild wurde in den nachfolgenden Jahren vertieft, hat jedoch bis heute nichts an seiner generellen Gültigkeit verloren. So wurden weitere T-Zell- und ILC-Subpopulationen identifiziert, die IL-22 produzieren können. Im Weiteren stellten wir fest, dass IL-20 und IL-24 - im Gegensatz zu IL-22 - sowohl durch Gewebszellen wie Keratinozyten als auch einige Immunzellpopulationen produziert werden können. Unter den humanen Immunzellen werden diese zwei Zytokine durch aktivierte dendritische Zellen (IL-20), Monozyten/Makrophagen (IL-20 und IL-24), und naive T-Zellen (IL-24) gebildet. Der Fakt, dass jedes dieser Zytokine durch ein begrenztes Spektrum an Produzenten exprimiert wird, das sich jedoch zwischen den drei Zytokinen unterscheidet, könnte biologisch sehr bedeutend sein. Es ermöglicht dem Immunsystem auf sehr unterschiedliche Reize mit der Produktion eines IL-22R1-Liganden zu antworten.

Die Expression des IL-22R1 definiert, welche Zellen durch entsprechende Rezeptorkomplexe aktiviert werden können. Bei Beginn entsprechender Untersuchungen erwarteten wir eine Expression von IL-22R1 durch einige bzw. mehrere unterschiedliche Immunzellenpopulationen. Zu unserer Überraschung stellten wir jedoch fest, dass die Vielzahl der durch uns untersuchten Immunzelltypen weder im ruhenden noch im aktivierten Zustand IL-22R1 exprimieren. Passend dazu beeinflusste IL-22 die analysierten Funktionen der Immunzellen weder *in vitro* noch *in vivo*. Bei den nachfolgenden Analysen entdeckten wir eine deutliche IL-22R1-Expression in Geweben, die den menschlichen Organismus gegenüber der Umwelt abgrenzen bzw. viele epitheliale Zellen beinhalten. Dazu gehören vor allen die Haut, der Magen-Darm-Trakt, die Lunge, die Niere, der Pankreas und die Leber. Die anschließenden detaillierten Analysen der einzelnen Zellpopulationen der Haut offenbarten, dass Keratinozyten die höchste IL-22R1-Expression aufweisen. Untersuchungen zu IL-10R2 und IL-20R2, die wie oben beschrieben mit IL-22R1 zur Vermittlung der Effekte von IL-22 bzw. IL-20/IL-24 interagieren, sind ebenfalls stark in der Haut und durch Keratinozyten exprimiert. Unsere Entdeckung, dass einzelne Gewebszelltypen wie die epithelialen Zellen und nicht die Immunzellen die IL-22R1-exprimierenden Zellen sind, scheint rückblickend insbesondere aus zwei Gründen bedeutsam zu sein. Diese Erkenntnis fokussierte die nachfolgende Forschungstätigkeit zu den Effekten dieser Zytokine auf entsprechende Gewebszellen und ermöglichte damit eine schnellere und effizientere Generierung von Erkenntnissen. Darüber hinaus beschrieben wir damit die Existenz eines neuen Typs von Interleukinen: Interleukine, die durch Immunzellen produziert werden, jedoch scheinbar ausschließlich auf Gewebszellen wirken.

Die durch uns und andere Gruppen generierten Daten zeigen an, dass es sich bei IL-22R1 um ein vielversprechendes therapeutisches Zielmolekül handelt. Einerseits dürfte die Minimierung seiner Aktivität (z. B. durch anti-IL-22R1-Antikörper, welche die Interaktion zwischen dieser Rezeptorkette und ihren drei Liganden verhindern) zu direkter Reduktion der psoriatischen epidermalen Veränderungen führen. Bedeutend dürfte in diesem Kontext die oben beschriebene, durch uns

entdeckte begrenzte Anzahl an Zelltypen, die diese Rezeptorkette tragen, insbesondere seine fehlende Expression durch Immunzellen, sein. Damit wäre ein solcher Ansatz mit wenigen unerwünschten Reaktionen verbunden und liefert damit gewisse Vorteile gegenüber Therapien wie anti-TNF- α , anti-IL-17A und anti-p19. Dennoch glaube ich nicht, dass eine anti-IL-22R1-Therapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen demnächst entwickelt wird. Im Fall von Kindern und Jugendlichen dürfte dies jedoch anders sein. Bei diesen besteht bei jahrelanger Applikation von z. B. anti-p19-Antikörpern die Gefahr einer gestörten Entwicklung der protektiven Immunität, wodurch eine Alternative ohne Einfluss auf das Immunsystem sinnvoll erscheint.

Die andere Möglichkeit der therapeutischen Nutzung der Erkenntnisse zu IL-22R1 wäre die Stimulierung dieses Rezeptors, um die Regeneration von epithelialen Geweben zu fördern. Tatsächlich ist die IL-22R1-vermittelte Hemmung der Differenzierung der epithelialen Zellen mit einer Überführung dieser Zellen in einen regenerativen Zustand verbunden. Auch demonstrieren einige unserer weiteren Arbeiten und spannende Arbeiten anderer Gruppen, dass IL-22 die Schädigung epithelialer Zellen unabhängig der konkreten Noxen deutlich minimiert. Mögliche Indikationen für die therapeutische IL-22R1-Aktivierung wären somit beispielsweise Leberschädigung, *graft-versus-host disease* (GvHD), chronische kutane Wunden und Pankreas-/Nieren-Transplantation (im Detail beschrieben in unserem Review: Sabat *et al.*: „*Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system*“; *Nature reviews. Drug discovery*). Eine entsprechende IL-22R1-Aktivierung könnte durch eine systemische Applikation von IL-22 erreicht werden. In der Tat wird aktuell eine Phase-IIa-Studie mit therapeutischer Applikation von IL-22 bei akuter gastrointestinaler GvHD durchgeführt.

5. Literaturangaben

1. Boehncke, W.H. & Schon, M.P. Psoriasis. *Lancet* **386**, 983-994 (2015).
2. Greb, J.E., *et al.* Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16082 (2016).
3. Sabat, R., *et al.* Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* **16**, 779-798 (2007).
4. Radtke, M.A., Schafer, I., Glaeske, G., Jacobi, A. & Augustin, M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**, 151-157 (2017).
5. Kurd, S.K. & Gelfand, J.M. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* **60**, 218-224 (2009).
6. Bhosle, M.J., Kulkarni, A., Feldman, S.R. & Balkrishnan, R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes* **4**, 35 (2006).
7. Bohm, D., *et al.* Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27**, 220-226 (2013).
8. Griffiths, C.E.M., *et al.* A multidimensional assessment of the burden of psoriasis: results from a multinational dermatologist and patient survey. *Br J Dermatol* (2018).
9. Zachariae, H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* **4**, 441-447 (2003).
10. Singh, S., Young, P. & Armstrong, A.W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One* **12**, e0181039 (2017).
11. Boehncke, W.H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol* **9**, 579 (2018).
12. Sabat, R., Sterry, W., Philipp, S. & Wolk, K. Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clin Dermatol* **25**, 504-509 (2007).
13. Sabat, R. & Wolk, K. Research in practice: IL-22 and IL-20: significance for epithelial homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* **9**, 518-523 (2011).
14. Sterry, W., Burgdorf, W. & Paus, R. *Checkliste Dermatologie: Venerologie, Allergologie, Phlebologie, Andrologie*, (Georg Thieme Verlag, 2010).
15. Sterry, W., Sabat, R. & Philipp, S. *Psoriasis: Diagnosis and Management*, (Wiley-Blackwell, 2014).
16. Guttman-Yassky, E., *et al.* Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* **119**, 1210-1217 (2007).
17. Bos, J.D., *et al.* The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol* **88**, 569-573 (1987).
18. Korenfeld, D., *et al.* A type of human skin dendritic cell marked by CD5 is associated with the development of inflammatory skin disease. *JCI Insight* **2**(2017).
19. Brestoff, J.R., *et al.* Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* **519**, 242-246 (2015).
20. Lee, M.W., *et al.* Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell* **160**, 74-87 (2015).
21. Boulouvar, S., *et al.* Adipose Type One Innate Lymphoid Cells Regulate Macrophage Homeostasis through Targeted Cytotoxicity. *Immunity* **46**, 273-286 (2017).
22. Rangel-Huerta, E. & Maldonado, E. Transit-Amplifying Cells in the Fast Lane from Stem Cells towards Differentiation. *Stem Cells Int* **2017**, 7602951 (2017).
23. Candi, E., Schmidt, R. & Melino, G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**, 328-340 (2005).
24. Wolk, K., Witte, K. & Sabat, R. Interleukin-28 and interleukin-29: novel regulators of skin biology. *J Interferon Cytokine Res* **30**, 617-628 (2010).
25. Madison, K.C. Barrier function of the skin: "la raison d'etre" of the epidermis. *J Invest Dermatol* **121**, 231-241 (2003).
26. Fuchs, E. Epidermal differentiation: the bare essentials. *J Cell Biol* **111**, 2807-2814 (1990).
27. Abhishek, S. & Palamadai Krishnan, S. Epidermal Differentiation Complex: A Review on Its Epigenetic Regulation and Potential Drug Targets. *Cell J* **18**, 1-6 (2016).

28. Ragaz, A. & Ackerman, A.B. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am J Dermatopathol* **1**, 199-214 (1979).
29. Bos, J.D., Hulsebosch, H.J., Krieg, S.R., Bakker, P.M. & Cormane, R.H. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* **275**, 181-189 (1983).
30. Weinstein, G.D. & Frost, P. Abnormal cell proliferation in psoriasis. *J Invest Dermatol* **50**, 254-259 (1968).
31. Voorhees, J.J. Regulation of epidermal proliferation and differentiation in psoriasis. *J Dermatol* **5**, 241-255 (1978).
32. Takahashi, K., Folmer, J. & Coulombe, P.A. Increased expression of keratin 16 causes anomalies in cytoarchitecture and keratinization in transgenic mouse skin. *J Cell Biol* **127**, 505-520 (1994).
33. Paladini, R.D., Takahashi, K., Bravo, N.S. & Coulombe, P.A. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol* **132**, 381-397 (1996).
34. Mueller, W. & Herrmann, B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* **301**, 555 (1979).
35. Nicolas, J.F., *et al.* CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* **338**, 321 (1991).
36. Prinz, J., *et al.* Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* **338**, 320-321 (1991).
37. Eedy, D.J., Burrows, D., Bridges, J.M. & Jones, F.G. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* **300**, 908 (1990).
38. Gardembas-Pain, M., *et al.* Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* **126**, 1523 (1990).
39. Boehncke, W.H., Dressel, D., Zollner, T.M. & Kaufmann, R. Pulling the trigger on psoriasis. *Nature* **379**, 777 (1996).
40. Nickoloff, B.J., Kunkel, S.L., Burdick, M. & Strieter, R.M. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am J Pathol* **146**, 580-588 (1995).
41. Griffiths, C.E. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **17 Suppl 2**, 1-5 (2003).
42. Lowes, M.A., Lew, W. & Krueger, J.G. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* **22**, 349-369, vii (2004).
43. Langer, J.A., Cutrone, E.C. & Kotenko, S. The Class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptor-ligand interactions. *Cytokine Growth Factor Rev* **15**, 33-48 (2004).
44. Sabat, R. IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* **21**, 315-324 (2010).
45. Sabat, R., Ouyang, W. & Wolk, K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* **13**, 21-38 (2014).
46. Dumoutier, L., Lejeune, D., Colau, D. & Renault, J.C. Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22. *J Immunol* **166**, 7090-7095 (2001).
47. Gruenberg, B.H., *et al.* A novel, soluble homologue of the human IL-10 receptor with preferential expression in placenta. *Genes Immun* **2**, 329-334 (2001).
48. Kotenko, S.V., *et al.* Identification, cloning, and characterization of a novel soluble receptor that binds IL-22 and neutralizes its activity. *J Immunol* **166**, 7096-7103 (2001).
49. Xu, W., *et al.* A soluble class II cytokine receptor, IL-22RA2, is a naturally occurring IL-22 antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 9511-9516 (2001).
50. Weiss, B., *et al.* Cloning of murine IL-22 receptor alpha 2 and comparison with its human counterpart. *Genes Immun* **5**, 330-336 (2004).
51. Wolk, K., *et al.* IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn's disease. *J Immunol* **178**, 5973-5981 (2007).
52. Wolk, K. & Sabat, R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* **17**, 367-380 (2006).

53. Dumoutier, L., Van Roost, E., Colau, D. & Renauld, J.C. 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* **97**, 10144-10149 (2000).
54. Xie, M.H., *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* **275**, 31335-31339 (2000).
55. Kotenko, S.V., *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* **276**, 2725-2732 (2001).
56. Dumoutier, L., Leemans, C., Lejeune, D., Kotenko, S.V. & Renauld, J.C. Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. *J Immunol* **167**, 3545-3549 (2001).
57. Parrish-Novak, J., *et al.* Interleukins 19, 20, and 24 signal through two distinct receptor complexes. Differences in receptor-ligand interactions mediate unique biological functions. *J Biol Chem* **277**, 47517-47523 (2002).
58. Wolk, K., *et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* **21**, 241-254 (2004).
59. Pasparakis, M., *et al.* TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature* **417**, 861-866 (2002).
60. Male, D., Brostoff, J., Roth, B.D. & Roitt, I. *Immunology*, (Elsevier, 2006).
61. Gallagher, G., *et al.* Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes Immun* **1**, 442-450 (2000).
62. Blumberg, H., *et al.* Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell* **104**, 9-19 (2001).
63. Dumoutier, L., Louahed, J. & Renauld, J.C. 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* **164**, 1814-1819 (2000).
64. Knappe, A., Hor, S., Wittmann, S. & Fickenscher, H. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri. *J Virol* **74**, 3881-3887 (2000).
65. Jungen, D., *et al.* Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, 174-180 (2018).
66. Wolk, K., Kunz, S., Asadullah, K. & Sabat, R. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J Immunol* **168**, 5397-5402 (2002).
67. Wolk, K., *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* **36**, 1309-1323 (2006).
68. Wolk, K., *et al.* Maturing dendritic cells are an important source of IL-29 and IL-20 that may cooperatively increase the innate immunity of keratinocytes. *J Leukoc Biol* **83**, 1181-1193 (2008).
69. Ahlfors, H., *et al.* IL-22 fate reporter reveals origin and control of IL-22 production in homeostasis and infection. *J Immunol* **193**, 4602-4613 (2014).
70. Liang, S.C., *et al.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* **203**, 2271-2279 (2006).
71. Chung, Y., *et al.* Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes. *Cell Res* **16**, 902-907 (2006).
72. Duhon, T., Geiger, R., Jarrossay, D., Lanzavecchia, A. & Sallusto, F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* **10**, 857-863 (2009).
73. Trifari, S., Kaplan, C.D., Tran, E.H., Crellin, N.K. & Spits, H. 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* **10**, 864-871 (2009).
74. Eyerich, S., *et al.* Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* **119**, 3573-3585 (2009).

75. Cupedo, T., *et al.* Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. *Nat Immunol* **10**, 66-74 (2009).
76. Volpe, E., *et al.* Multiparametric analysis of cytokine-driven human Th17 differentiation reveals a differential regulation of IL-17 and IL-22 production. *Blood* **114**, 3610-3614 (2009).
77. Van Belle, A.B., *et al.* IL-22 is required for imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice. *J Immunol* **188**, 462-469 (2012).
78. Zheng, Y., *et al.* Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* **445**, 648-651 (2007).
79. Ma, H.L., *et al.* IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* **118**, 597-607 (2008).
80. Wolk, K., *et al.* Is there an interaction between interleukin-10 and interleukin-22? *Genes Immun* **6**, 8-18 (2005).
81. Kumari, S., *et al.* Tumor necrosis factor receptor signaling in keratinocytes triggers interleukin-24-dependent psoriasis-like skin inflammation in mice. *Immunity* **39**, 899-911 (2013).
82. Kunz, S., *et al.* Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs. *Exp Dermatol* **15**, 991-1004 (2006).
83. Wolk, 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* **39**, 3570-3581 (2009).
84. Martin, J.C., *et al.* Limited Presence of IL-22 Binding Protein, a Natural IL-22 Inhibitor, Strengthens Psoriatic Skin Inflammation. *J Immunol* **198**, 3671-3678 (2017).
85. Shefler, I., Pasmanik-Chor, M., Kidron, D., Mekori, Y.A. & Hershko, A.Y. T cell-derived microvesicles induce mast cell production of IL-24: relevance to inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* **133**, 217-224 e211-213 (2014).
86. Schaefer, G., Venkataraman, C. & Schindler, U. Cutting edge: FISP (IL-4-induced secreted protein), a novel cytokine-like molecule secreted by Th2 cells. *J Immunol* **166**, 5859-5863 (2001).
87. Sahoo, A., *et al.* Stat6 and c-Jun mediate Th2 cell-specific IL-24 gene expression. *J Immunol* **186**, 4098-4109 (2011).
88. Dabitao, D., Hedrich, C.M., Wang, F., Vacharathit, V. & Bream, J.H. Cell-Specific Requirements for STAT Proteins and Type I IFN Receptor Signaling Discretely Regulate IL-24 and IL-10 Expression in NK Cells and Macrophages. *J Immunol* **200**, 2154-2164 (2018).
89. Wei, C.C., *et al.* Detection of IL-20 and its receptors on psoriatic skin. *Clin Immunol* **117**, 65-72 (2005).
90. Chan, J.R., *et al.* IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* **203**, 2577-2587 (2006).
91. Villanova, F., *et al.* Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* **134**, 984-991 (2014).
92. Teunissen, M.B.M., *et al.* Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol* **134**, 2351-2360 (2014).
93. Hijnen, D., *et al.* CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN-gamma, IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol* **133**, 973-979 (2013).
94. Cheuk, S., *et al.* Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol* **192**, 3111-3120 (2014).
95. Matos, T.R., *et al.* Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing alpha T cell clones. *J Clin Invest* **127**, 4031-4041 (2017).
96. Romer, J., *et al.* Epidermal overexpression of interleukin-19 and -20 mRNA in psoriatic skin disappears after short-term treatment with cyclosporine a or calcipotriol. *J Invest Dermatol* **121**, 1306-1311 (2003).
97. Wolk, K., Witte, E., Witte, K., Warszawska, K. & Sabat, R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* **32**, 17-31 (2010).
98. Liu, L., *et al.* Selective enhancement of multipotential hematopoietic progenitors in vitro and in vivo by IL-20. *Blood* **102**, 3206-3209 (2003).

99. Wolk, K., *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)* **87**, 523-536 (2009).
100. Tohyama, M., *et al.* Bcl-3 induced by IL-22 via STAT3 activation acts as a potentiator of psoriasis-related gene expression in epidermal keratinocytes. *Eur J Immunol* **48**, 168-179 (2018).
101. Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., Sabat, R. & Wolk, K. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection. *Cytokine Growth Factor Rev* **21**, 365-379 (2010).
102. Boniface, K., *et al.* IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* **174**, 3695-3702 (2005).
103. Sa, S.M., *et al.* The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J Immunol* **178**, 2229-2240 (2007).
104. He, M. & Liang, P. IL-24 transgenic mice: in vivo evidence of overlapping functions for IL-20, IL-22, and IL-24 in the epidermis. *J Immunol* **184**, 1793-1798 (2010).
105. Sano, S., *et al.* Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* **11**, 43-49 (2005).
106. Garcin, G., *et al.* AMPK/HuR-Driven IL-20 Post-Transcriptional Regulation in Psoriatic Skin. *J Invest Dermatol* **135**, 2732-2741 (2015).
107. Witte, E., *et al.* IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. *J Invest Dermatol* **134**, 2757-2767 (2014).
108. Stratis, A., *et al.* Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* **116**, 2094-2104 (2006).
109. Wang, F., *et al.* Etanercept suppresses regenerative hyperplasia in psoriasis by acutely downregulating epidermal expression of interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24. *Br J Dermatol* **167**, 92-102 (2012).
110. Wei, C.C., Ho, T.W., Liang, W.G., Chen, G.Y. & Chang, M.S. Cloning and characterization of mouse IL-22 binding protein. *Genes Immun* **4**, 204-211 (2003).
111. Lindahl, H., *et al.* IL-22 binding protein regulates murine skin inflammation. *Exp Dermatol* **26**, 444-446 (2017).
112. Harden, J.L., *et al.* Humanized anti-IFN-gamma (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* **135**, 553-556 (2015).
113. Lebwohl, M., *et al.* An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* **139**, 719-727 (2003).
114. Philipp, S., *et al.* The evaluation of psoriasis therapy with biologics leads to a revision of the current view of the pathogenesis of this disorder. *Expert Opin Ther Targets* **10**, 817-831 (2006).
115. Blauvelt, A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* **128**, 1064-1067 (2008).
116. Melo-Gonzalez, F. & Hepworth, M.R. Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells. *Immunology* **150**, 265-275 (2017).
117. Papp, K., *et al.* Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* **390**, 40-49 (2017).
118. Langley, R.G., *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* **371**, 326-338 (2014).
119. Lebwohl, M., *et al.* Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* **373**, 1318-1328 (2015).
120. Papp, K.A., *et al.* Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* **376**, 1551-1560 (2017).
121. Chiricozzi, A., Romanelli, P., Volpe, E., Borsellino, G. & Romanelli, M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* **19**(2018).
122. Wolk, K., *et al.* Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* **186**, 1228-1239 (2011).

123. Hawkes, J.E., Chan, T.C. & Krueger, J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* **140**, 645-653 (2017).
124. Wolf, R., *et al.* Gene from a psoriasis susceptibility locus primes the skin for inflammation. *Sci Transl Med* **2**, 61ra90 (2010).
125. Stenderup, K., *et al.* Interleukin-20 plays a critical role in maintenance and development of psoriasis in the human xenograft transplantation model. *Br J Dermatol* **160**, 284-296 (2009).
126. Zanvit, P., *et al.* Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis. *Nat Commun* **6**, 8424 (2015).
127. Kanemaru, K., Matsuyuki, A., Nakamura, Y. & Fukami, K. Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin-17 and interleukin-22 production in mice. *Exp Dermatol* **24**, 436-442 (2015).
128. Higashi, Y., *et al.* High-fat diet exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice. *Exp Dermatol* **27**, 178-184 (2018).
129. Cheung, K.L., *et al.* Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med* **213**, 2399-2412 (2016).
130. Arakawa, A., *et al.* Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med* **212**, 2203-2212 (2015).
131. Lande, R., *et al.* The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* **5**, 5621 (2014).
132. Kim, J.H., *et al.* CD1a on Langerhans cells controls inflammatory skin disease. *Nat Immunol* **17**, 1159-1166 (2016).
133. Lande, R., *et al.* Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol* **45**, 203-213 (2015).
134. Meller, S., *et al.* T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol* **16**, 970-979 (2015).
135. Bissonnette, R., *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon-alfa monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **62**, 427-436 (2010).
136. Witte, E., *et al.* Interleukin-29 induces epithelial production of CXCR3A ligands and T-cell infiltration. *J Mol Med (Berl)* **94**, 391-400 (2016).
137. Cordoro, K.M., *et al.* Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **77**, 417-424 (2017).
138. Nikamo, P., *et al.* Genetic variants of the IL22 promoter associate to onset of psoriasis before puberty and increased IL-22 production in T cells. *J Invest Dermatol* **134**, 1535-1541 (2014).
139. Chestovich, P.J., *et al.* Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* **93**, 485-492 (2012).
140. Schulz, S.M., *et al.* Protective immunity to systemic infection with attenuated *Salmonella enterica* serovar enteritidis in the absence of IL-12 is associated with IL-23-dependent IL-22, but not IL-17. *J Immunol* **181**, 7891-7901 (2008).
141. Radaeva, S., Sun, R., Pan, H.N., Hong, F. & Gao, B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* **39**, 1332-1342 (2004).
142. Ki, S.H., *et al.* Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* **52**, 1291-1300 (2010).
143. Xu, M.J., *et al.* IL-22 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by targeting proximal tubule epithelium. *J Am Soc Nephrol* **25**, 967-977 (2014).
144. Feng, D., *et al.* Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sci* **8**, 249-257 (2012).
145. Hanash, A.M., *et al.* Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* **37**, 339-350 (2012).
146. Dudakov, J.A., *et al.* Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice. *Science* **336**, 91-95 (2012).

147. Kulkarni, O.P., *et al.* Toll-like receptor 4-induced IL-22 accelerates kidney regeneration. *J Am Soc Nephrol* **25**, 978-989 (2014).
148. Geng, H., *et al.* In Inflamed Intestinal Tissues and Epithelial Cells, Interleukin 22 Signaling Increases Expression of H19 Long Noncoding RNA, Which Promotes Mucosal Regeneration. *Gastroenterology* (2018).
149. Lindemans, C.A., *et al.* Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature* **528**, 560-564 (2015).
150. Hammer, A.M., *et al.* Interleukin-22 Prevents Microbial Dysbiosis and Promotes Intestinal Barrier Regeneration Following Acute Injury. *Shock* **48**, 657-665 (2017).
151. Tang, K.Y., *et al.* Safety, pharmacokinetics, and biomarkers of F-652, a recombinant human interleukin-22 dimer, in healthy subjects. *Cell Mol Immunol* (2018).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.-D. Volk und Herrn Prof. Dr. med. W. Sterry bin ich für die Möglichkeit, aus ihrem enormen Wissen zu schöpfen, sowie für Lehren, Forschungsfragen translational zu bearbeiten, zu großem Dank verpflichtet. Ich möchte ihnen auch sehr für die Möglichkeit, unseren interdisziplinären Bereich aufzubauen und zu leiten als auch für das mir geschenkte Vertrauen und die Unterstützung sehr herzlichst danken. Ohne Sie wäre die Durchführung der Arbeiten nicht möglich gewesen.

Frau Dr. rer. nat. K. Wolk bin ich für die zahlreichen Diskussionen, die für die Durchführung der Projekte enorm wichtig waren, die Mitbetreuung vieler Arbeiten und die Durchführung einiger Experimente und Analysen in tiefem Dank verbunden.

Herrn Prof. Dr. med. K. Asadullah gilt mein Dank für die konstruktiven Hinweise, Diskussionsbereitschaft, Unterstützung und für alles, was ich von ihm gelernt habe.

Frau Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi danke ich sehr für den motivierenden Einfluss.

Frau Dr. rer. nat. E. Witte-Händel möchte ich für ihr großes Engagement und den Einsatz bei vielen, in meiner Habilitationsschrift beschriebenen Arbeiten, die persönliche Wärme und ihren Optimismus herzlich danken. Für die Durchführung der entsprechenden Experimente und Analysen, die Unterstützung und die ausgesprochen freundliche Arbeitsatmosphäre danke ich allen Mitgliedern meiner Arbeitsgruppen – hier stellvertretend sollen Frau Dr. rer. nat. S. Kunz, Frau Dr. rer. nat. K. Witte, Frau Dr. med. S. Philipp, Herr Dr. med. G. Kokolakis, Frau K. Warszawska, Frau B. Ketel, Frau A. Buss, Frau B. Pust, Frau A. Schulze genannt werden. Die Mitglieder meiner Arbeitsgruppen sind entsprechend in jedem der Manuskripte, die die Grundlage meiner Habilitationsschrift bilden, als Autoren bzw. in der Danksagung benannt.

Weiterhin danke ich allen, in diesen Manuskripten genannten Kooperationspartnern für die sehr angenehme Zusammenarbeit, insbesondere den Kolleginnen und Kollegen von ZymoGenetics Inc, Merck Serono S.A., der Universität Köln, der *Université Catholique de Louvain* in Brüssel und der *Université de Nantes*.

Für die sprachliche Unterstützung und Korrekturen möchte ich Frau Dr. rer. nat. K. Wolk, Herrn Dr. med. G. Kokolakis und Frau Dr. rer. nat. E. Witte-Händel besonders danken.

Für die finanzielle Unterstützung der Arbeiten möchte ich allen Förderern, die entsprechend in jedem in diese Arbeit eingeflossenen Manuskript aufgelistet sind, herzlich danken.

Erklärung

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