

Experimentelle Forschung an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Experimental Research at the Clinic and Polyclinic for Dermatology and Venereology

Autoren

L. Boeckmann, T. Bernhardt, M. Schäfer, M. L. Semmler, A. Glatzel, M. C. Martens, M. Ulrich, A. Thiem, J. Tietze, O. Jung, R. Panzer, T. Fischer, S. Emmert

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1147-5015> |

Akt Dermatol 2020; 46: 370–374

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Lars Boeckmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Stempelstraße 13, 18057 Rostock
lars.boeckmann@med.uni-rostock.de

ZUSAMMENFASSUNG

Seit Antritt von Prof. Dr. med. Steffen Emmert als Ordinarius der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie im Jahr 2015 konnte das dermatologische Forschungslabor sukzessive aufgebaut und erweitert werden. Im Einklang mit dem onkologischen Schwerpunkt der Universitätsmedizin Rostock sowie dem von der Landesregierung forcierten „Gesundheitsland Mecklenburg-Vorpommern“ wird grundlagenorientierten und translationalen Projekten nachgegangen. Das vorwiegend drittmittelfinanzierte und stetig wachsende Forschungsteam bearbeitet diverse Fragestellungen in den Bereichen der Dermato-Onkologie, Plasmamedizin und seltenen Hauterkrankungen. Inzwischen auf einem soliden Fundament stehend, befindet sich der For-

schungsbereich weiterhin in einem dynamischen Entwicklungsprozess. Nicht nur personell, sondern auch thematisch und methodisch wird er derzeit durch die Integration weiterer Arbeitsgruppen unter der Leitung von Ärzten aus der Klinik ergänzt und ausgebaut. Diverse Kollaborationen an der Universitätsmedizin Rostock und im Land zeugen von einem freundlichen, unterstützenden und kollegialen Umfeld, das die Integration am Standort befördert hat.

ABSTRACT

Since Prof. Dr. Steffen Emmert became chair of the Clinic and Polyclinic for Dermatology and Venereology in 2015, the research laboratory has been established and grown steadily. In line with the oncological focus of the University Medical Center Rostock as well as with the promoted „Gesundheitsland Mecklenburg-Vorpommern“ basic and translational research projects are being conducted. The primarily third-party funded and steadily growing team pursues a variety of projects in the fields of dermato-oncology, plasma medicine, and rare skin diseases. Meanwhile based on solid ground, the research lab is still undergoing a dynamic development process and is currently being complemented through the integration of additional research teams led by physicians of the clinic. These teams not only bring more people to the lab but also complement it with novel research topics as well as with their expertise and technical skills. Multiple collaborations within the University Medical Center Rostock and beyond are an indication for a supportive, fruitful and collegial environment which allowed a smooth and easy integration.

Einleitung

Im Forschungslabor der Hautklinik wird im Einklang mit dem onkologischen Schwerpunkt an der Medizinischen Fakultät sowie dem von der Landesregierung forcierten „Gesundheitsland Mecklenburg-Vorpommern“ grundlagenorientierten und translationalen Projekten nachgegangen.

Mit Antritt von Herrn Prof. Dr. med. Steffen Emmert als Ordinarius der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie 2015 haben die damalige Laborleiterin Frau Dr. rer. nat.

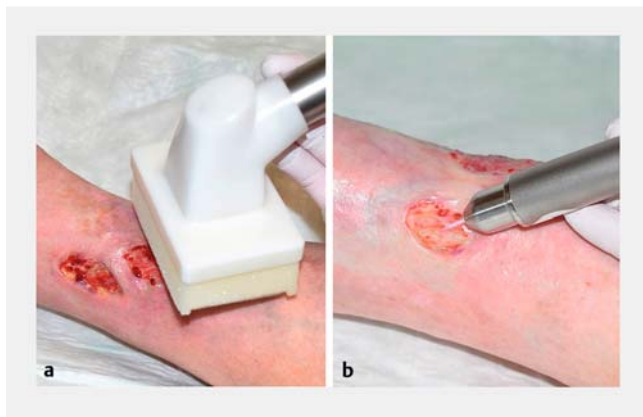
Christina Seebode und die damalige Doktorandin Frau Dr. rer. nat. Janin Lehmann das Forschungslabor über etwa 2 Jahre neu aufgebaut. Im Jahre 2018 hat Dr. rer. nat. Lars Böckmann die Leitung des Forschungslabors übernommen. Auch dank der guten Vorarbeiten der vorherigen Laborleiterin konnte zügig ein vorwiegend drittmittelfinanziertes und stetig wachsendes Forschungsteam aufgebaut werden, welches diverse grundlagenorientierte und translationale Fragestellungen in den Bereichen der Dermato-Onkologie, Plasmamedizin und seltenen Hauter-

krankungen bearbeitet. Das Forschungslabor befindet sich in einem dynamischen Entwicklungsprozess und wird derzeit durch die Integration weiterer Forschungsgruppen unter Leitung von Prof. Dr. med. Julia Tietze, Dr. med. Alexander Thiem, Dr. med. Rüdiger Panzer und Dr. med. Ole Jung nicht nur personell, sondern auch thematisch und methodisch ergänzt und ausgebaut.

Aktuelle Forschungsprojekte

Plasmamedizin

Mit diversen Anwendungsmöglichkeiten insbesondere in der Dermatologie hat sich die Plasmamedizin zu einem attraktiven und innovativen Forschungsfeld entwickelt [1]. Kalte Atmosphärendruckplasmen (KAP) sind ionisierte Gasgemische, die sowohl verschiedene reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS und RNS) als auch geladene Atome und Moleküle (Ionen), Elektronen, UV-Strahlung, sichtbares Licht und elektrische Felder enthalten. Diese Komponenten können zum Teil synergistisch auf das zu behandelnde Material oder Gewebe wirken, wodurch bspw. antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde Effekte erzielt werden [2]. Von früh an hat die Arbeitsgruppe um Prof. Emmert – damals noch in Göttingen – die Forschung zur Anwendung von KAP zur Desinfektion und zur Behandlung chronischer Wunden aktiv mit vorangetrieben. Resultierend aus diesen Anstrengungen wurde 2013 erstmalig eine DBD-Plasmaquelle (DBD = engl. Dielectric Barrier Discharge = dielektrische Barriereentladung) für die Behandlung chronischer Wunden CE-zertifiziert und für die klinische Anwendung zugelassen. Die wissenschaftlichen Aktivitäten im Bereich Plasma wurden mit dem Innovationspreis des Landkreises Göttingen 2014 und dem Innovationspreis der Stiftung Familie Klee sowie dem renommierten Fraunhofer-Preis ‚Technik für den Menschen‘ im Jahre 2015 ausgezeichnet. Inzwischen ist die Plasmatherapie schon integrativer Bestandteil einer multimodalen Wundbehandlung an der Rostocker Universitäts-Hautklinik (► **Abb. 1**). In diesem Rahmen wird die Wirkung von KAP bei der Wundbehandlung unter anderem in einer Registerstudie weiter untersucht. Des Weiteren werden eine Pilotstudie



► **Abb. 1** Behandlung chronischer Wunden mit kaltem Atmosphärendruckplasma unter Verwendung zertifizierter Plasmaquellen. **a** PlasmaDerm VU-2010. **b** kINPen MED.

zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines neuartigen „Plasma-pflasters“ sowie Analysen von Wundexsudaten vor und nach KAP-Behandlung durchgeführt.

Motiviert durch die positiven Ergebnisse bei der Wundbehandlung wurde ein von der „Damp Stiftung“ gefördertes Projekt zur Behandlung und Analyse der Pathomechanismen einer Strahlendermatitis am Mausmodell initiiert. Ein erhebliche Anzahl Patienten, die sich im Rahmen einer Krebsbehandlung einer Strahlentherapie unterziehen müssen, entwickeln als Folge der Bestrahlung eine Strahlendermatitis. Diese äußert sich durch das Auftreten von Erythemen, Ödemen, feuchten Desquamationen und Ulzerationen sowie Haarverlust. Diese Symptome werden i. d. R. von starken Schmerzen und Juckreiz begleitet, was zu einer Unterbrechung, oder – in schweren Fällen – gar zum Abbruch der Strahlentherapie führen kann. Um die zugrundeliegenden Pathomechanismen einer Strahlendermatitis sowie deren Modulation durch eine Behandlung mit KAP besser verstehen zu können, wurde in einer Dosisfindungsstudie zunächst die optimale Strahlendosis zur Induktion einer mittelschweren Strahlendermatitis am Mausmodell ermittelt. Diese Dosis wird nun in einer KAP-Behandlungsstudie angewendet und der Verlauf der Erkrankung mit und ohne Behandlung mittels objektiver bildgebender Verfahren dokumentiert und verglichen. Hautbiopsien werden für molekulare Analysen herangezogen. Ziel ist es, die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie mittels einer KAP-Behandlung zu reduzieren, um eine ununterbrochene Krebstherapie zu ermöglichen.

Neben der Anwendungsmöglichkeit von KAP auf dem Gebiet der Desinfektion und Wundheilung sowie zur Linderung von Schmerz und Juckreiz gibt es auch vielversprechende Ansätze für die Anwendung von KAP zur Krebsbehandlung. Dies spiegelt sich auch in der steigenden kumulativen Anzahl an entsprechenden Publikationen wider [3]. Bspw. konnte in einer Studie am Mausmodell nach KAP-Behandlung in 66% der Fälle ein kompletter Rückgang der induzierten Tumoren beobachtet werden, während die Tumoren in allen unbehandelten Mäusen kontinuierlich wuchsen [4, 5]. Während sich die meisten Studien bisher mit KAP als Monotherapie befassten, gibt es inzwischen auch vereinzelte In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen, die KAP erfolgreich in Kombination mit anderen Substanzen getestet haben [6–8]. Im Rahmen eines aus der Hautklinik Rostock durch Prof. Emmert koordinierten Verbundprojektes werden derzeit ebenfalls mögliche Kombinationen von KAP mit neu synthetisierten pharmakologisch wirksamen *small molecules* untersucht. In diesem Verbund „ONKOTHER-H“ arbeiten interdisziplinär und transinstitutionell 6 Projektpartner bestehend aus 8 Arbeitsgruppen aus 2 Universitäten und einer außeruniversitären Forschungseinrichtung in Mecklenburg-Vorpommern zusammen (► **Abb. 2**). Ziel ist, eine translationale Entwicklungsplattform für innovative Krebstherapien zu etablieren. Am Beispiel der Krebsentitäten kutanes Melanom und Plattenepithelkarzinom der Haut werden *small molecules* und KAP sowie deren Kombination von der Zellkultur bis in die In-vivo-Situation hinein evaluiert. Unser Teilprojekt „DNA Toxizität und Reparatur“ befasst sich mit der Toxizität, Mutagenität, dem Mutationsspektrum sowie der Bestimmung diverser DNA-Läsionen, die möglicherweise durch die Behandlung mit den innovativen



► **Abb. 2** Vertreter des ONKOTHER-H Konsortiums bei der 15. Nationalen Branchenkonferenz Gesundheitswirtschaft. Quelle: Dr. Uwe Selig/Projektträger Jülich.

Therapieansätzen entstehen. Dazu kommen zunächst geeignete Zellkulturmodelle für das Plattenepithelkarzinom sowie für das kutane Melanom zum Einsatz. Anschließend werden die Ergebnisse in der In-vivo-Situation am Mausmodell validiert.

Neben dem Verbund „ONKOTHER-H“ werden in dieser Förderperiode noch 4 weitere Verbünde im Rahmen des Wettbewerbsaufrufs Gesundheitsforschung des Exzellenzforschungsprogramms des Landes Mecklenburg-Vorpommerns gefördert. Im Mittelpunkt dieser Förderung sollen die Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler stehen. Um diesen wichtigen Aspekt zu unterstreichen, war es ein Vorschlag der Gutachter und folglich ein Anliegen des Projektträgers, eine alle 5 Verbünde umfassende Graduiertenakademie zu entwickeln und aufzubauen. Zur Umsetzung dieser Aufgabe konnten wir Herrn Dr. rer. medic. Tobias Fischer gewinnen, der neben der Entwicklung und Umsetzung dieser neuen Graduiertenverbundakademie (GVA) auch den Verbund „ONKOTHER-H“ managt.

Seltene kongenitale Hauterkrankungen

Die Hautklinik Rostock ist lokal, national und auf europäischer Ebene mit den Schwerpunkten *Xeroderma pigmentosum* und Ichthyosen in Netzwerken für seltene Erkrankungen vertreten. Lokal ist sie Gründungsmitglied des *Zentrums für Seltene Erkrankungen* an der Universitätsmedizin Rostock, welches Teil des nationalen *Forums für seltene Hauterkrankungen* der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ist [9]. International engagieren wir uns im Europäischen Referenznetzwerk für seltene Hauterkrankungen (ERN-Skin).

Die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung *Xeroderma pigmentosum* ist seit vielen Jahren ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe um Prof. Emmert, der selbst schon zu diesem Thema promoviert hat. Wie im Artikel von Martens et al. [10] beschrieben, führen Mutationen in Genen der Nukleoid-Exzisions-Reparatur (NER) zu einer deutlich geminderten Reparatur UV-induzierter DNA-Läsionen, die wiederum eine Akkumulation von UV-Signatur-Mutationen im Erbgut zur Folge haben und für die Symptome von *Xeroderma pigmentosum*-Patienten verantwortlich gemacht werden. An über 40 Publikationen zu *Xeroderma pigmentosum* war Prof. Emmert bisher beteiligt. Zuletzt konnte in unserer Arbeitsgruppe eine *XPF*-Knockout-Zelllinie mittels CRISPR/Cas9-Technologie generiert werden [11]. Im Vergleich mit Wildtyp-Zellen wurden anschließend spontane mRNA-Splice-Varianten der beiden Endonukleasen *XPF* und *XPG* an dieser *XPF*-Knockout-Zelllinie und an primären Fibroblasten von einem *XPG*-Patienten analysiert [12]. Dabei wurden Splice-Varianten ohne Reparaturkapazität, mit einer residualen Reparaturkapazität und Varianten mit einem inhibitorischen Effekt auf die NER identifiziert. Darüber hinaus zeigten sich interindividuelle Unterschiede in den Expressionsmustern der Splice-Varianten in gesunden Spendern und in verschiedenen Geweben. Funktionell relevante spontane Splice-Varianten von *XPF* und *XPG* stellen interessante potenzielle prognostische Biomarker-Kandidaten für das individuelle Krebsrisiko, den Krankheitsverlauf oder Therapieerfolg dar [12]. Diese müssen jedoch noch in weiteren Untersuchungen und klinischen Studien validiert werden.

Über die Grundlagenforschung hinaus, aber noch im Forschungskontext, führen wir auch funktionelle Untersuchungen an Bioproben von Patienten mit Verdacht auf *Xeroderma pig-*

mentosum durch, um das betroffene Gen und die zugrundeliegende Mutation zu identifizieren und dadurch eine genaue Diagnose bez. der XP-Komplementationsgruppe zu ermöglichen.

Als zweite autosomal-rezessiv vererbte Hauterkrankung befassen wir uns mit dem CEDNIK-Syndrom (engl. **Cerebral Dysgenesis, Neuropathy, Ichthyosis, Palmoplantar Keratoderma**). Durch Mutationen im *SNAP29*-Gen, welches für ein SNARE-Protein kodiert und damit eine wichtige Rolle beim Andocken und bei der Fusion von Vesikelmembranen an die Zielmembran spielt, kommt es bei den Patienten zu einer abnormalen Entwicklung des Nervensystems und zu einer atypischen Differenzierung der Epidermis. Im Artikel von Martens et al. [10] gehen wir näher auf das CEDNIK-Syndrom ein.

Nach erstmaliger Beschreibung des Syndroms durch Eli Sprecher und Kollegen im Jahr 2005 konnte unsere Arbeitsgruppe in einer deutsch-israelischen Kollaboration erstmalig 2 *SNAP29*-Knockout-Mausmodelle generieren [13–15]. Diese Mäuse zeigen ähnliche Symptome, wie sie für CEDNIK-Patienten beschrieben wurden. Bei den Mäusen wurde eine epidermale Hyperproliferation, abnormale Keratinozyten-Differenzierung, gestörte epidermale Barriere-Funktion und eine reduzierte Körpergröße beobachtet [14]. Allerdings sind diese Mäuse im Gegensatz zum Menschen nicht überlebensfähig und sterben wenige Stunden nach ihrer Geburt. Um die Rolle von *SNAP29* auch an menschlichen Zellen weiter charakterisieren zu können, haben wir schließlich mittels der CRISPR/Cas9-Technologie eine humane *SNAP29*-Knockout-Zelllinie generiert [10]. Diese bildet nun eine wichtige Komponente für unsere weiteren Forschungsarbeiten zum CEDNIK-Syndrom.

Zielgerichtete Tumorthherapie unter Ausnutzung synthetisch letaler Interaktionen

Aufbauend auf Forschungsarbeiten, die Laborleiter Dr. Böckmann während seiner Zeit als Postdoktorand am *National Cancer Institute* in den USA durchgeführt hat, verfolgen wir in diesem Projekt zunächst das Ziel, Zellkulturen sowohl aus Tumormaterial als auch aus gesundem Gewebe des selben Organs eines Patienten zu etablieren, um damit ein ideales Modell unter anderem zur Identifizierung von synthetisch letalen Interaktionen zu generieren. Ausgezeichnet mit einem Forschungspreis der Dermatologischen Gesellschaft Mecklenburg-Vorpommern und gefördert durch das Nachwuchsförderprogramm FORUM der Universitätsmedizin Rostock soll das Projekt eine individualisierte und zielgerichtete Tumorthherapie z.B. durch Ausnutzung synthetisch letaler Interaktionen vorantreiben.

Seneszenz

Als assoziierter Partner des von Prof. Dr. Georg Füllen, Direktor des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung (IBIMA), koordinierten SASKit-Konsortiums etablieren wir die *Ex-Vivo*-Behandlung von Hautstanzen von Patienten und gesunden Probanden sowie die Analyse von Seneszenz-Markern in diesen Proben.

Optische Biopsie

Für die Diagnostik des kutanen Melanoms ist derzeit eine histopathologische Analyse einer Gewebeprobe unerlässlich. Nur so kann bei auffälligen Pigmentmalen sicher zwischen einem gutartigen Muttermal und einem Melanom differenziert und ggf. das Tumorstadium bestimmt werden. Eine verlässliche, frühzeitige und nichtinvasive Diagnostik, die Dignität und Invasions-tiefe gleichzeitig bestimmt, ist derzeit nicht möglich. Um dies zu erreichen, kooperieren wir mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Bernhard Roth vom Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien. Ziel ist die Entwicklung eines neuen Gerätes, mit dem erstmalig die Invasions-tiefe und die Dignität von Läsionen präoperativ bestimmt werden kann, sodass eine verlässliche Diagnose ermöglicht wird. Dabei sollen in einem multimodalen Ansatz verschiedene optische Modalitäten kombiniert werden und intelligente automatisierte Auswerteverfahren erst implementiert und dann im klinischen Umfeld validiert werden.

Ergänzung und Ausbau des Forschungslabors durch Integration weiterer Arbeitsgruppen

Erfreulicherweise konnte die Klinik Ende 2019 Frau Prof. Dr. Julia Tietze aus München für sich gewinnen. Sie besetzt die W2-Professur für Dermato-Immunologie und wird neben der klinischen Tätigkeit auch ihre Forschungsinteressen in Rostock weiterverfolgen. Ihr Fokus liegt dabei im Bereich der translationalen Forschung der immunologischen Dermato-Onkologie. In einem ihrer Forschungsprojekte wird die Anwendung einer neuartigen Chemotherapie zur intraläsionalen Therapie von subkutanen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen und Melanomen getestet. Weiterhin ist eine nationale Studie zur Bestimmung von serologischen Parametern zur Erklärung des sekundären Therapieversagens bei der Anwendung von PD-1-Antikörpern bei malignen Tumoren geplant.

Bereits im Frühjahr 2019 ist Dr. med. Alexander Thiem als neuer Oberarzt zum Team der Rostocker Hautklinik gestoßen. Für seine erfolgreichen Forschungsarbeiten, die er während eines *Clinician Scientist*-Stipendiums am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt hat, wurde er auf der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) 2019 mit dem Dermato-Onkologie-Nachwuchspreis der ADF ausgezeichnet. Aufbauend auf seine bisherige Expertise und integrierend zum Thema *Xeroderma pigmentosum*, einem der Forschungsschwerpunkte unserer Klinik, hat Dr. Thiem ein spannendes Forschungsprojekt entwickelt und dafür eine Förderung durch die Hiege-Stiftung gegen Hautkrebs einwerben können. Diese Förderung ermöglicht es Dr. Thiem, eine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen und sein Projekt „Die Rolle der Nukleotid-Exzisions-Reparatur bei der Immunregulation und dem Ansprechen auf anti-PD-1-Immuntherapien“ umzusetzen. Dabei soll die Auswirkung defizitärer NER auf die Expression unterschiedlicher immunrelevanter Moleküle wie PD-L1, MHC-I oder MHC-II analysiert werden. Des Weiteren ist geplant, die Auswirkung

gen von zusätzlicher UV-Bestrahlung und Veränderungen des Tumorsuppressorproteins p53 zu überprüfen. Die Ergebnisse der Forschungsarbeiten sollen dazu beitragen, das Ansprechen auf und die Entstehung von Resistenzen gegen anti-PD-1 gerichtete Immuntherapien besser zu verstehen.

Mittlerweile seit etwa 2 Jahren als Oberarzt an der Hautklinik tätig, hat Dr. med. Rüdiger Panzer sich zunächst primär klinischen Aufgaben gewidmet und die Allergologie der Klinik neu aufgebaut. Trotz zahlreicher klinischer Aufgaben hat er die Forschung aber nie aus den Augen verloren und setzt seine Forschungsinteressen mit Schwerpunkt auf die Immunologie und die Barrierefunktion der Haut hier fort. Dies beinhaltet experimentelle Forschung zur physikalischen und immunologischen Barrierefunktion besonders vor dem Hintergrund entzündlicher Dermatosen, mit der er sich bereits seit seiner durch 2 Sonderforschungsbereiche unterstützten Dissertation beschäftigt hat. Daneben bearbeitet er auch allergologisch-immunologische Fragestellungen im klinischen Kontext.

Als junger ambitionierter Assistenzarzt mit großem Forschungsinteresse ist Dr. med. Ole Jung Ende 2019 aus Hamburg nach Rostock gekommen. Vorwiegend im Tandem mit Dr. rer. nat. Mike Barbeck konnte Dr. Jung während seiner Tätigkeit in Hamburg an der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Fördergelder für verschiedene Grundlagen- und Entwicklungsprojekte (BMW, BMBF, DFG) einwerben. Das Interesse beider Forscher bezieht sich v. a. in der Entwicklung neuer Biomaterialien für den Hart- als auch Weichgewebeersatz sowie der Immunogenität von Biomaterialien. Darüber hinaus besteht ein weiterer Schwerpunkt in der Magnesiumforschung sowie dessen potenzielle Anwendungsgebiete (z. B. als Frakturplatte, Weichgewebemembran).

Die Integration dieser Arbeitsgruppen ist eine große Bereicherung für das Forschungslabor unserer Klinik und wird nicht das Ende eines dynamischen Entwicklungsprozesses sein.

Zusammenfassend konnte seit Antritt von Prof. Emmert als Ordinarius der Hautklinik der Forschungsbereich sukzessive aufgebaut und erweitert werden. Sich nach wie vor weiter entwickelnd, wird bereits jetzt einer Vielzahl verschiedener Projekte aus diversen Bereichen der dermatologischen Forschung nachgegangen. Durch Verbundprojekte und bilaterale Kollaborationen ist die Klinik innerhalb der Universitätsmedizin Rostock, aber auch darüber hinaus regional, national und international hervorragend vernetzt – eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche interdisziplinäre, grundlagenorientierte und translationale Forschung.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Funding

Das Verbundprojekt „ONKOTHER-H“ wird durch den Europäischen Sozialfonds (ESF) mit dem Förderkennzeichen ESF/14-BM-A55-0001/18 und das Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur des Lan-

des Mecklenburg-Vorpommern gefördert. Weiterhin wird unsere Arbeit durch die Damp Stiftung, das Nachwuchsförderprogramm FORUN der Universitätsmedizin Rostock, die Dermatologische Gesellschaft Mecklenburg-Vorpommern e.V., die Deutsche Stiftung Dermatologie, die Hiege-Stiftung gegen Hautkrebs sowie die Firmen CINOGY GmbH und Diaspective Vision GmbH gefördert. Einzelne kurze Passagen des Textes wurden bereits in ähnlicher Form in anderen Publikationen unserer Arbeitsgruppe publiziert.

Literatur

- [1] Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M et al. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019; 2019: 10
- [2] Tiede R, Helmke A, Wandke D et al. PlasmaDerm: kaltes Atmosphärendruckplasma als Spitzeninnovation. *Spitzenforschung in der Dermatologie. Innovationen und Auszeichnungen*. Lampertheim: ALPHA Informations-GmbH; 2015: 70–80
- [3] Dubuc A, Monsarrat P, Virard F et al. Use of cold-atmospheric plasma in oncology: a concise systematic review. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918786475. doi:10.1177/1758835918786475
- [4] Chernets N, Kurpad DS, Alexeev V et al. Reaction Chemistry Generated by Nanosecond Pulsed Dielectric Barrier Discharge Treatment is Responsible for the Tumor Eradication in the B16 Melanoma Mouse Model. *Plasma Process Polym* 2015; 12: 1400–1409
- [5] Boeckmann L, Bernhardt T, Schafer M et al. Current indications for plasma therapy in dermatology. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2020; 71: 109–113
- [6] Gandhirajan RK, Rödder K, Bodnar Y et al. Cytochrome c oxidase inhibition and cold plasma-derived oxidants synergize in melanoma cell death induction. *Sci Rep* 2018; 8: 12734
- [7] Brulle L, Vandamme M, Ries D et al. Effects of a non thermal plasma treatment alone or in combination with gemcitabine in a MIA PaCa2-luc orthotopic pancreatic carcinoma model. *PloS one* 2012; 7: e52653
- [8] Cheng X, Murphy W, Recek N et al. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *Journal of Physics D: Applied Physics* 2014; 47: 335402
- [9] Emmert S, Iben S, Fischer J et al. Ein neues Forum für seltene Hauterkrankungen. *JDDG* 2019; 17: 672–673
- [10] Martens MC, Boeckmann L, Emmert S. Genetisch bedingte Hauterkrankungen – Xeroderma pigmentosum und das CEDNIK-Syndrom. *Pneumologie* 2020; 46: 375–378
- [11] Lehmann J, Seebode C, Smolorz S et al. XPF knockout via CRISPR/Cas9 reveals that ERCC1 is retained in the cytoplasm without its heterodimer partner XPF. *CMLS* 2017; 74: 2081–2094
- [12] Lehmann J, Schubert S, Seebode C et al. Splice variants of the endonucleases XPF and XPG contain residual DNA repair capabilities and could be a valuable tool for personalized medicine. *Oncotarget* 2018; 9: 1012–1027
- [13] Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M et al. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 242–251
- [14] Schiller SA, Seebode C, Wieser GL et al. Establishment of Two Mouse Models for CEDNIK Syndrome Reveals the Pivotal Role of SNAP29 in Epidermal Differentiation. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 672–679
- [15] Schiller SA, Seebode C, Wieser GL et al. Non-keratinocyte SNAP29 influences epidermal differentiation and hair follicle formation in mice. *Exp Dermatol* 2016; 25: 647–649