

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French

**Der Einfluss exogener Faktoren auf die Pathogenese
und Therapie in der Dermatoonkologie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benjamin Maximilian Louis Montgomery Clanner-Engelshofen

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Markus Reinholz, Ph.D., FEBDV
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian Kobold
Prof. Dr. med. Peter Bartenstein
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2021

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Der Einfluss exogener Faktoren auf die Pathogenese
und Therapie in der Dermatookologie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 8. November 2021

Benjamin Clanner-Engelshofen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
Publikationsliste	X
1. Einleitung	1
1.1. Haut.....	1
1.1.1. Aufbau.....	1
1.1.1.1. Epidermis bzw. Oberhaut.....	1
1.1.1.2. Dermis bzw. Lederhaut	1
1.1.1.3. Subkutis bzw. Unterhaut.....	2
1.1.2. Funktion	2
1.2. Inflammation.....	2
1.2.1. Kardinalzeichen einer Entzündung	2
1.2.2. Arten der Entzündung.....	3
1.2.2.1. Akute Entzündung.....	3
1.2.2.2. Chronische Entzündung	3
1.2.2.3. Vaskuläre Phase	3
1.2.2.4. Zelluläre Phase	3
1.2.3. Krebs-bedingte Entzündung.....	4
1.3. Hautkrebs.....	4
1.3.1. Vorstufen.....	4
1.3.2. Basalzellkarzinom.....	5
1.3.3. Plattenepithelkarzinom.....	5
1.3.4. Malignes Melanom	5
1.3.5. Weitere Arten	5
1.4. Ätiologie des Hautkrebses	5
1.4.1. Physikalische Ursachen	5
1.4.2. Chemische Ursachen.....	6
1.4.3. Biologische Ursachen	6
1.5. Therapie des Hautkrebses.....	6
1.5.1. Physikalische Behandlung	6
1.5.2. Chemotherapeutische Behandlung	6
1.5.3. Immuntherapie.....	7
1.6. Fazit	7

2. Veröffentlichung I.....	9
2.1. Fragestellung und Zielsetzung.....	9
2.2. Methodik	9
2.3. Ergebnisse und Diskussion	9
2.4. Arbeitsanteil	10
3. Veröffentlichung II.....	11
3.1. Fragestellung und Zielsetzung.....	11
3.2. Methodik	11
3.3. Ergebnisse und Diskussion	11
3.4. Arbeitsanteil	12
4. Ausblick	13
5. Zusammenfassung.....	14
Deutsch.....	14
English.....	14
6. Veröffentlichung I.....	16
7. Veröffentlichung II.....	18
8. Literaturverzeichnis.....	20
9. Danksagung	22

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluororacil
AK	aktinische Keratose
AUC	<i>area under the curve</i>
BCC	Basalzellkarzinom
bzw.	beziehungsweise
BRAF _i	B-Raf Inhibitor
QUI	Chininhydrochlorid
CPZ	Chlorpromazinhydrochlorid
CCPDMA	<i>complete circumferential peripheral and deep margin assessment</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
DAMP	<i>damage-associated molecular pattern</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid
bp	DNA-Basenpaar
DMEM	<i>Dulbecco's modified eagle medium</i>
EBSS	<i>Earle's balanced salt solution</i>
E6	<i>early gene 6</i> , HPV-Onkoprotein
E7	<i>early gene 7</i> , HPV-Onkoprotein
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiaminotetraessigsäure
ECACC	<i>European collection of authenticated cell cultures</i>
ERK	<i>extracellular signal-regulated kinase protein</i>
FBS	fetales Kälberserum
GSH	Glutathion
°C	Grad Celsius
g	Gramm
HSV	Herpes simplex Virus
HHV-8	humanes Herpesvirus 8
HPV	humanes Papillomvirus
IC ₅₀	inhibitorische Konzentration in 50% der Fälle
IL	Interleukin
IU	internationale Einheiten
J	Joule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CI	Konfidenzintervall

(cu)SCC	(kutanes) Plattenepithelkarzinom
l	Liter
LCD-Array	<i>low cost density-Array</i>
MM	malignes Melanom
mRNA	<i>messenger RNA</i>
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
µM	Mikromolar, µmol/Liter
mg	Milligramm
mJ	Millijoule
mm	Millimeter
mM	millimolar
mW	Milliwatt
min	Minute
B-Raf	Mitglied der Raf-Kinase-Familie
MEK	<i>mitogen-activated protein kinase extracellular signal-regulated kinase protein</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase protein</i>
M	molar, mol/Liter
n. Chr.	nach Christus
nm	Nanometer
NaPB	Natriumphosphat-Puffer
NRU assay	<i>neutral red uptake assay</i>
NR	Neutralrot
NBT	<i>nitroblue tetrazolium chloride</i>
NMSC	<i>non-melanoma skin cancer</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OCDE	<i>Organisation de coopération et de développement économiques</i>
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PAMP	<i>pathogen-associated molecular pattern</i>
PRR	<i>pattern recognition receptor</i>
PBS	Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung
PIF	<i>photo-irritation-factor</i>
RNO	p-Nitrosomethylanilin

Publikationsliste

Originalarbeiten als Erstautor

1. **Clanner-Engelshofen BM**, Ruzicka T, Reinholz M. Efficient isolation and observation of the most complex human commensal, *Demodex* spp. *Exp Appl Acarol.* 2018;76(1):71-80. JIF (2018): 1,8
2. Heppt MV*, **Clanner-Engelshofen BM***, Marsela E, Wessely A, Kammerbauer C, Przybilla B, French LE, Berking C, Reinholz M. Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36(2):126-134. JIF (2019): 2,4
*contributed equally
3. **Clanner-Engelshofen BM**, French LE, Reinholz M. *Corynebacterium kroppenstedtii* subsp. *demodicis* is the endobacterium of *Demodex folliculorum*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(5):1043-1049. JIF (2019): 5,2
4. **Clanner-Engelshofen BM**, Marsela E, Engelsberger N, Guertler A, Schaubert J, French LE, Reinholz M. *Condylomata acuminata*: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon.* 2020;6(3):e03547. JIF (2020): N/A
5. Reinholz M*, **Clanner-Engelshofen BM***, Heppt MV, Marsela E, Kawakami Y, Wiest LG, French LE, Stolz W, Gauglitz GG. Dermal fillers do not induce upregulation of NLRP3 inflammasomes or expression of inflammatory cytokines in granulomas. *J Cosmet Dermatol.* 2020 [akzeptiert, doi: 10.1111/jocd.13341]. JIF (2019): 1,6
*contributed equally
6. **Clanner-Engelshofen BM**, French LE, Reinholz M. Methods for extraction and ex-vivo experimentation with the most complex human commensal, *Demodex* spp. *Exp Appl Acarol.* 2020;80(1):59-70. JIF (2019): 1,5

Originalarbeiten als Ko-Autor

1. Aoki R, **Clanner-Engelshofen BM**, Charnowski S, Ruzicka T, Reinholz M. Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1304-1311. JIF (2019): 5,2
2. Hildebrand JA, Fischbeck AJ, Hundsdoerfer B, **Clanner-Engelshofen BM**, Marsela E, Wollenberg A, Flaig M, French LE, Reinholz M. Retrospective Analysis of alpha Human Papillomavirus (HPV) Types in Tissue Samples from Anogenital Dysplasias - Introduction of the RICH (Risk of HPV-related Carcinoma in HIV[±] patients) Score. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):377-384. JIF (2019): 5,2
3. Hoepfner A, Marsela E, **Clanner-Engelshofen BM**, Horvath ON, Sardy M, French LE, Reinholz M. Rosacea and perioral dermatitis: a single-center retrospective analysis of the clinical presentations of 1032 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;34(5):561-570. JIF (2019): 3,7
4. Alharbi R, **Clanner-Engelshofen BM**, Hildebrand JA, Schinabeck-Kühne N, Niculescu L, French, LE, Kaudewitz P, Reinholz M. Diode lasers in the treatment of genital warts. *Eur J Dermatol.* 2019;29(4):409-416. JIF (2019): 2,8

5. Guertler A, Jøntvedt NM, **Clanner-Engelshofen BM**, Cappello C, Sager A, Reinholz M. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. *J Cosmet Dermatol*. 2020 [akzeptiert, doi: 10.1111/jocd.13591]. *JIF* (2019): 1,6

Leitlinien/Reviews

1. Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W, **Clanner-Engelshofen BM**, Reinholz M. Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(3):147-154. *JIF* (2018): 1,9

Fallberichte

1. **Clanner-Engelshofen BM**, Schwaiger H, Plewig G, Wolff H, Ruzicka T and Reinholz M. Systemic Steroids, Clarithromycin and Metronidazole in the Treatment of Rosacea during Pregnancy. *J Clin Case Rep*. 2018; 8:4. *JIF* (2018): 1,5
2. Reinholz M, **Clanner-Engelshofen BM**, Heppt MV, Hirai Y, Ruzicka T, Berking C, von Braunmühl T. Successful Treatment of Genital Warts with Ingenol Mebutate Monitored with Optical Coherence Tomography and Reflectance Confocal Microscopy. *Ann Dermatol*. 2019;31(4):434-437. *JIF* (2019): 1,4
3. Ruini C*, **Clanner-Engelshofen BM***, Käser S, Sardy M, Heppt MV, French LE, Reinholz M. Cantharidin as an alternative treatment for genital warts: report of a successfully treated patient monitored by means of optical coherence tomography. *Acta Derm Venereol*. 2020 [akzeptiert]. *JIF* (2019): 4,0
* contributed equally

Poster

1. Jøntvedt NM*, **Clanner-Engelshofen BM***, Witzleb AJ, Schwaiger H, Feldner BJ, Cappello C, Sager A, Ruzicka T, Reinholz M. Anti-Aging-Effekt einer Anti-Rötungen-Gesichtspflegeserie bei Patienten mit Erythem, Couperose und Rosazea Subtyp I. 49. DDG-Tagung 2017.
*contributed equally

1. Einleitung

1.1. *Haut*

1.1.1. Aufbau

1.1.1.1. Epidermis bzw. Oberhaut

Die Epidermis besteht aus Epithelgewebe, einer der vier Grundgewebearten neben Binde-, Muskel- und Nervengewebe. Mikroskopisch ist sie aus mehrschichtig verhornendem Plattenepithel aufgebaut und kann weiter unterteilt werden (in Wachstumsrichtung von innen nach außen)²:

- Das **Stratum basale** (Basalzellschicht) sitzt auf der Basalmembran als Grenze zur Dermis und beherbergt epidermale Stammzellen, welche sich kontinuierlich teilen und damit neue Haut bilden. Zusätzlich sind hier auch Melanozyten ansässig, welche neuroektodermaler Herkunft sind und Melanin, das Hautpigment, synthetisieren.
- Das **Stratum spinosum** (Stachelzellschicht) ist neben dem variablen Stratum corneum die dickste Schicht und schuldet seinen Namen der stachelartigen Morphologie der Keratinozyten von histologisch aufbereiteten Hautschnitten. In vivo haften die Keratinozyten über Desmosomen zusammen und akkumulieren Zytokeratin – ein Verhornungsprozess, der als Keratinisierung bezeichnet wird. Auch Langerhans-Zellen befinden sich im Stratum spinosum, wo sie als dendritische Zellen beispielsweise mikrobielle Antigene aufnehmen, prozessieren und präsentieren können. Nach Antigenkontakt wandern sie aktiv zu nahegelegenen Lymphknoten.
- Das **Stratum granulosum** (Körnerzellschicht) ist eine dünne Schicht, in der mehr und mehr Keratinozyten absterben und deren zunehmendes Zytokeratin mikroskopisch als Körnchen/Granula sichtbar wird. Die Zellmorphologie plattet ab und der Zellkern ist zunehmend weniger sichtbar. Außerdem geben die Zellen fett- und proteinreiche Lamellarkörperchen ab.
- Das **Stratum lucidum** (Glanzschicht) kommt nur bei Leistenhaut der Hand- und Fußsohlen vor und erscheint histologisch aufgrund des hohen Lipidgehalts und damit geringeren Brechungsunterschieden transluzent. In der sonst vorkommenden Felderhaut ist diese Schicht kaum bis gar nicht ausgebildet.
- Das **Stratum corneum** (Hornzellschicht) ist die äußerste Schicht der Oberhaut und trägt primär zu deren mechanischen Belastbarkeit bei. Sie setzt sich aus stark zusammenhaftenden, verhornten, abgestorbenen Korneozyten zusammen, welche keinerlei Zellorganellen mehr aufweisen.

1.1.1.2. Dermis bzw. Lederhaut

Die Dermis ist eine primär bindegewebige Schicht und hat vielfältige Funktionen.³ Angrenzend zur Epidermis wird sie als **Stratum papillare** (Papillarschicht) bezeichnet, da hier Epidermis und Dermis papillenartig ineinandergreifen, um mechanisch eine bessere Stabilität zu gewährleisten und die Nährstoffdiffusion in die Epidermis zu verbessern. Hier liegen zudem Mechano- und Thermorezeptoren, welche die Haut zum sensorischen Organ machen. Der Raum zwischen den Zellen ist mit extrazellulärer Matrix gefüllt, die neben Kollagen und Elastin auch glykosylierte Strukturen wie Glykosaminoglykane, Proteoglykane und Glykoproteine enthält. Neben den Fibroblasten (Bindegewebszellen) kommen hier auch Abwehrzellen vor,

Einleitung

wie Makrophagen und Mastzellen, in geringerem Ausmaß auch Plasmazellen, Monozyten, Granulozyten und Lymphozyten.

Darunter liegt das **Stratum reticulare** (Retikularschicht), welche meist dicker als das Stratum papillare ist und mehr elastische Fasern enthält.⁴ Damit trägt sie in besonderem Maße zur Stärke, Dehnbarkeit und Elastizität der Haut bei. Neben der Verankerung von Haarfollikeln, finden sich Schweiß-, Talg- und Duftdrüsen, Lymph- und Blutgefäße in ihr.

1.1.1.3. Subkutis bzw. Unterhaut

Neben den äußeren beiden Schichten, Epidermis und Dermis, welche auch als Kutis zusammengefasst werden, gibt es noch die Subkutis bzw. Unterhaut. Im engeren Sinne wird sie trotz des Namens nicht zur Haut als solches gezählt, wenngleich sie der Verankerung dieser mit dem Rest des Körpers dient, da sie sich embryologisch vom Mesoderm ableitet. Sie enthält lockereres Bindegewebe und neben Fibroblasten und Makrophagen vor allem Adipozyten, welche als Fettgewebe den Körper mechanisch und thermisch schützen.

1.1.2. Funktion

Als größtes Organ des Menschen hat die Haut zahlreiche Funktionen:

- Sie dient als **Schutz** vor Umwelteinflüssen und Pathogenen (Viren, Bakterien, Pilze) und ist Teil des adaptiven Immunsystems (Langerhans-Zellen).
- Als **sensibles Organ** nimmt die Haut mit freien Nervenendigungen Informationen aus der Umwelt wahr, wie Berührung, Druck, Vibration, Wärme und Kälte, sowie Gewebeschäden.
- Über ihre große Oberfläche reguliert der Körper seine Temperatur (**Thermoregulation**) im Inneren, indem Schweiß produziert oder die Haut stärker oder schwächer durchblutet wird. Das Aufrichten von Körperhaar zur Thermoregulation hat beim Menschen eine zu vernachlässigende Rolle.
- Der **Wasserhaushalt** des Körpers wird teilweise über die Haut reguliert. Unkontrollierter Wasserverlust wird über die fettreiche Hautbarriere minimiert. Ebenso schützt diese Barriere den Körper davor, dass Nährstoffe der Haut im Kontakt mit Wasser einfach ausgeschwemmt werden.
- Die **Absorptionskapazität** der Haut wird vor allem pharmazeutisch genutzt, um pflegende und pharmakologisch aktive Wirkstoffe in die tiefere Haut und den Körper gelangen zu lassen. Die Absorption von Gasen, primär Sauerstoff, ist nur für die äußersten Schichten (0,25-0,4 mm) der Epidermis relevant, für den Gesamtorganismus jedoch nicht von Bedeutung.⁵

1.2. Inflammation

Die Inflammation oder Entzündung ist eine komplexe Reaktion des Körpers auf potenziell schädigende Umwelteinflüsse, wie Pathogene, geschädigte Gewebestrukturen oder Reizstoffe.

1.2.1. Kardinalzeichen einer Entzündung

Die fünf Kardinalzeichen einer Entzündung sind *calor* (lat. Wärme), *dolor* (lat. Schmerz), *rubor* (lat. Rötung), *tumor* (lat. Schwellung) und *functio laesa* (lat. Funktionsverlust).⁶ Die ersten vier Zeichen wurden bereits von Celsus (30 v. Chr.-38 n. Chr.) formuliert,⁷ während andere Gelehrte später den Funktionsverlust ergänzten.⁸⁻¹⁰

Entzündung ist eine ungerichtete Immunantwort und wird daher der angeborenen Immunität zugerechnet.

1.2.2. Arten der Entzündung

1.2.2.1. Akute Entzündung

Im Rahmen der akuten Entzündung reagieren die ortsansässigen Immunzellen, wie Makrophagen, dendritische Zellen, Histiozyten, Kupffer-Zellen und Mastzellen, auf verschiedene schädliche Einflüsse. Mit ihren *pattern recognition receptors* (PRRs) können sie zwei Klassen von Signalen erkennen: *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) und *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Erstere sind im Körper nicht vorkommende molekulare Strukturen wie z.B. Lipopolysaccharide von gramnegativen Bakterien, Zweitere sind Strukturen von geschädigtem Gewebe. Werden mit PRRs PAMPs oder DAMPs erkannt, setzt die Immunzelle inflammatorische Botenstoffe frei. Dies führt zu Vasodilatation (*rubor* und *calor*) und erhöhter Permeabilität der Blutgefäße mit Austritt von Blutplasma in das umliegende Gewebe (*tumor*). Einige Botenstoffe, so wie Bradykinin, erhöhen die Schmerzempfindlichkeit (*dolor*). Über Botenstoffe werden auch Leukozyten aus dem Blut in das entzündete Gewebe gelockt, hauptsächlich neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Neben der zellvermittelten existiert auch noch eine humorale Immunantwort, welche über das Komplement-, das Koagulations- und das Fibrinolyse-System im Blut vermittelt wird.¹⁰

1.2.2.2. Chronische Entzündung

Chronische Inflammation entwickelt sich auf der Basis von persistenten akuten Entzündungen. Beispielsweise, wenn der Auslöser nicht eliminiert werden kann (Fremdkörper), sich zu schnell vermehrt (Bakterien) oder physiologisch dauerhaft vorhanden ist (Autoimmunerkrankungen). Chronische Entzündungen können über Monate bis Jahre hinweg aktiv sein und heilen eventuell fibrotisch oder nekrotisch ab.

1.2.2.3. Vaskuläre Phase

Die Gefäßantwort auf einen inflammatorischen Stimulus ist die erste von zwei Phasen der akuten Entzündung. Hierbei schütten Makrophagen und Mastzellen nach Kontakt mit PAMPs vasoaktive Amine (Histamin und Serotonin) und Eicosanoide (Prostaglandin E2 und Leukotrien B4) aus. Zudem setzen Makrophagen sowie Endothelzellen Stickstoffmonoxid frei. Diese Botenstoffe weiten und permeabilisieren die Gefäße, wodurch Plasma in das umliegende Gewebe gelangt. Hierin sind Komplementfaktoren, Lysozym und Antikörper enthalten, welche direkt Pathogene eliminieren können. Die vermehrte Flüssigkeit schwemmt wiederum auch Pathogene über die Lymphgefäße zu den Lymphknoten, wo sie vom adaptiven Immunsystem erkannt werden können. Durch den erhöhten Gewebedruck wird zudem die Geschwindigkeit des Blutzufusses reduziert, wodurch die in der zellulären Phase agierenden Leukozyten erst durch die Gefäßwand in das Gewebe einwandern können.

1.2.2.4. Zelluläre Phase

Die zelluläre Phase beginnt mit Einwanderung der Leukozyten in das entzündete Gewebe. Dabei adhären sie zuerst an der Gefäßwand und zeigen mikroskopisch eine rollende Bewegung, dann folgt der Durchtritt (Transmigration) mittels Diapedese und schließlich die Chemotaxis-vermittelte Bewegung im entzündeten Gewebe.¹¹ Hier phagozytieren sie Pathogene, setzen hydrolytische Enzyme und inflammatorische Botenstoffe frei. Bei der akuten Entzündung kommen eher Granulozyten (initial neutrophile, später basophile Granulozyten,

bei Helminthen und Parasiten eosinophile Granulozyten) zum Tragen, bei einer chronischen Entzündung eher mononukleäre Zellen wie Monozyten und Lymphozyten.

1.2.3 Krebs-bedingte Entzündung

Die Mikro-Umgebung von Neoplasien ist meist inflammatorisch geprägt – einerseits, da das Immunsystem versucht den als Gewebeschaden erkannten Strukturen (DAMPs) Herr zu werden, andererseits nutzt der Tumor jedoch auch gezielt die gewebeauflockernden und permeabilisierenden Effekte der Entzündung zur Invasion, Migration und Metastasierung. Die unbehandelt andauernde Entzündung sorgt zudem für eine Akkumulierung von zufälligen Mutationen der Krebszellen.¹²

Schon Rudolf Virchow mutmaßte 1863, dass Krebserkrankungen durch chronische Entzündungen entstehen würden.^{13,14} Heute weiß man, dass dies nicht der einzige pathophysiologische Mechanismus zur Krebsentstehung ist, jedoch in etwa 20% aller Fälle vorliegt.^{15–17}

Hierbei stehen mechanistisch vor allem reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS) im Mittelpunkt, die von rekrutierten Leukozyten und andern phagozytären Zellen zur Abwehr gebildet werden.^{13,18} Reaktive Sauerstoffspezies alleine können mehr als 20 verschiedene Arten von DNA-Schäden hervorrufen.¹⁹ Neben DNA-Mutationen lösen sie zudem auch epigenetische und damit ebenso potenziell karzinogene Veränderungen aus.^{14,16,18}

1.3. Hautkrebs

Hautkrebs ist global die häufigste Krebserkrankung bezogen auf die Neuerkrankungen.^{20,21} Dies bezieht sich vor allem auf weißen Hautkrebs (NMSC, engl. *non-melanoma skin cancer*), der in 80% als Basalzellkarzinom und zu 20% als Plattenepithelkarzinom auftritt.²² Seltener, jedoch mit ungleich schlechterer Prognose verbunden, treten maligne Melanome (schwarzer Hautkrebs) auf.

1.3.1. Vorstufen

Als relevante Krebsvorstufen von weißem Hautkrebs sind vor allem die aktinische Keratose (auch solare Keratose, Licht-Keratose und aktinische Präkanzerose genannt) und der Morbus Bowen (auch Bowen-Karzinom, Dyskeratosis maligna, Dermatitis praecancerosa Bowen, bei betroffener Genitalschleimhaut: Erythroplasie Queyrat) anzuführen. Beide Formen stellen ein *karzinoma in situ* dar, können also jederzeit zu einem Plattenepithelkarzinom entarten und sind daher *per definitionem* behandlungsbedürftig.

Aktinische Keratosen sind dabei durch UV-Strahlung hervorgerufene Hautläsionen, welche insbesondere hellhäutige Menschen ab dem 50. Lebensjahr treffen. Initial bildet sich ein erythematöser, atrophischer Herd aus, der sich später zu einer gelblich-bräunlichen, krustigen Keratose entwickelt.

Im Gegensatz hierzu kann der Morbus Bowen am gesamten Körper auftreten, meist sind jedoch Rumpf, Gesicht, Unterschenkel und Finger betroffen. Es finden sich solitäre, unregelmäßig konfigurierte, scharf begrenzte, erythematöse Handveränderungen mit Schuppung.

Als Vorstufe eines malignen Melanoms zählt die Lentigo maligna (auch *Melanoma in situ*), bei der eine intraepitheliale Proliferation dysplastischer Melanozyten auftritt. Häufig tritt sie erst sehr spät im Leben auf und ist eine unscharf begrenzte, unregelmäßig graubraun bis schwarze, variabel große Makula.

1.3.2. Basalzellkarzinom

Basalzellkarzinome, auch BCC (engl. *basal cell carcinoma*) oder früher Basaliome genannt, sind die häufigsten Hauttumore und präsentieren sich üblicherweise als erhabene, glatte, perlartig durchscheinende bis hautfarbene Tumore, die teilweise mit Teleangiektasien (feinen Gefäßen) durchzogen sind. Im Verlauf zeigt sich im Zentrum oft eine Blutung, die später verkrustet. Diese Form des weißen Hautkrebses ist die gutartigste mit der besten Prognose und streut so gut wie nie, kann jedoch lokal destruktiv in umliegende Gewebestrukturen einwachsen. Sie tritt vor allem an den sonnenexponierten Körperarealen, wie Gesicht, Hals, Schultern und Dekolleté, auf.

1.3.3. Plattenepithelkarzinom

Weniger häufig sind Plattenepithelkarzinome, welche auch SCC (engl. *squamous cell carcinoma*) genannt werden, früher auch Spinalzellkarzinome oder Spinaliome. Sie präsentieren sich als oft rasch wachsende, erhabene, verdickte, schuppige Stellen auf sonnenexponierter Haut. Auch sie können ulzerieren, bluten und verkrusten. Im Gegensatz zum Basalzellkarzinom metastasiert diese Tumorentität häufiger, im Vergleich zum Melanom jedoch seltener.

1.3.4. Malignes Melanom

Am seltensten, jedoch auch mit der schlechtesten Prognose und häufiger Metastasierung, treten maligne Melanome (MM) auf. Sie lassen sich von gewöhnlichen Naevi durch verschiedene Merkmale unterscheiden, die als ABCDE-Regel zusammengefasst werden: **A**symmetrie, unregelmäßige **B**egrenzung, uneinheitliches **K**olorit (Pigmentierung, engl. **C**olor), **D**urchmesser größer 5 mm und **E**rhabenheit über das Hautniveau. Außerdem bietet es sich für den Laien auch an nach dem sogenannten „hässlichen Entlein“ zu suchen, besonders verdächtig sind also Pigmentmale, die stark von allen anderen abweichen.²³

1.3.5. Weitere Arten

Weitere Hautkrebsformen, wenn auch sehr seltene, sind:

- Angiosarkom: bösartiger Gefäßendotheltumor in der Dermis
- Drüsenkarzinom (z.B. Porokarzinom): bösartiges Karzinom des Drüsenepithels
- Fibrosarkom: bösartiger Bindegewebszelltumor der Dermis
- Kaposi-Sarkom: eine vor allem AIDS-assoziierte vaskuläre Neoplasie durch das humane Herpesvirus 8
- Merkelzellkarzinom: bösartiger Tumor, der aus Merkelzellen (Druck-Rezeptoren) des Stratum papillare hervorgeht
- Talgdrüsentumor: bösartiger Tumor, der von Sebozyten ausgeht

1.4. Ätiologie des Hautkrebses

1.4.1. Physikalische Ursachen

Wichtigste Ursache aller Hautkrebsarten ist die natürliche UV-Strahlung der Sonne.^{24–26}

Weitere Arten von Strahlung, wie Röntgenstrahlung (z.B. bei Radiodermatitis chronica) und künstliche UV-Strahlung (Solarium) führt ebenso zu Hautkrebs.²⁵

Chronische Entzündungen, die beispielsweise durch Druck hervorgerufen werden, können ebenso zu Hautkrebs führen; eine bei uns sehr seltene Form hiervon ist der Sari-Hautkrebs

(Sari: traditionelles indisches Gewand, dessen Unterrock eng um die Hüften geschnürt ist), häufiger sind jedoch nicht heilende Wunden, wie etwa Marjolin-Ulzera (auch Narbenkarzinom genannt). Eine weitere, umstrittene Form ist das Trichotillobasalzellkarzinom, ein von den Terminalhaarfollikeln ausgehendes, vermeintlich durch konstantes Haareausreißen verursachtes Karzinom.

1.4.2. Chemische Ursachen

Karzinogene Stoffe (u. a. Arsen, Alkohol, Tabakrauch)²⁵ und Medikamente wie Immunsuppressiva (u. a. Ciclosporin A, Azathioprin)²⁷ führen nachgewiesenermaßen zur vermehrten Entstehung von Hautkrebs.

1.4.3. Biologische Ursachen

Bei den biologischen Ursachen wird zwischen endogenen und exogenen unterschieden. Endogene Ursachen sind genetische (kongenitale oder erworbene) Erkrankungen, wie u. a. Mutationen des p53 Tumorsuppressorgens, des Hedgehog-Signalwegs, des Ras/Raf/MAPK-Signalwegs, Xeroderma pigmentosum, Albinismus, das Gorlin-Goltz-Syndrom, das Rombo-Syndrom und das Bazex-Dupré-Christol-Syndrom.

Exogene biologische Ursachen sind vor allem Viren (humanes Papillomvirus (HPV), Epstein-Barr-Virus (EBV), humanes Herpesvirus 8 (HHV-8), Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV)), unter denen insbesondere HPV eine immense Rolle spielt.^{28–30} Neuere Studien sehen neben der direkten kanzerogenen Wirkung des HPV zusätzlich die chronische Entzündung als kanzerogenen Kofaktor.^{31–33}

1.5. Therapie des Hautkrebses

Die Therapie des Hautkrebses ist stark abhängig von der Art, Größe und Dignität des Tumors, der anatomischen Lage, des Patientenalters und anderen Begleitumständen.

1.5.1. Physikalische Behandlung

Generell ist für kleine Tumore in günstiger Lokalisation die Exzision mittels mikroskopisch kontrollierter Operationstechnik (Mohs Technik oder CCPDMA (*complete circumferential peripheral and deep margin assessment*)) die beste Option. Bei älteren Patienten oder schwieriger Lokalisation kommt für nicht-Melanom-Tumore statt einer Exzision auch eine Radiotherapie, Brachytherapie, Kryotherapie, Kürettage oder Elektrodesikkation, sowie photodynamische Therapie (in Kombination mit einem Photosensibilisator wie 5-Aminolävulinsäure) in Betracht.³⁴

1.5.2. Chemotherapeutische Behandlung

Die alleinige medikamentöse Behandlung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen ist Mittel der zweiten Wahl und umfasst meist die topische Anwendung von Imiquimod (immunstimulierend und proinflammatorisch) oder 5-Fluorouracil (5-FU) (Antimetabolit/Zytostatikum). Bei Metastasen des Basalzellkarzinoms kommt orales Vismodegib zum Einsatz, bei Metastasen des Plattenepithelkarzinoms systemisch Cisplatin und 5-FU, bei Nichtansprechen auch Cetuximab (chimärer Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor).³⁵

Die medikamentöse Therapie bei malignen Melanomen erfolgt in der Regel nur bei unvollständiger Resektion oder Metastasierung.

Aktuell finden bei entsprechend erfüllten Kriterien zumeist gezielte Therapien statt. Bei c-Kit-mutierten Melanomen sind Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib, seltener Sunitinib und Dastinib), bei B-Raf-mutierten Melanomen sind Raf-Kinaseinhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib), teils in Kombination mit MEK-Inhibitoren (Trametinib, Binimetinib), im klinischen Einsatz. Bei Nichtansprechen oder fehlender Mutation greift man auf ältere und unspezifischere klinische Wirkstoffe zurück, insbesondere Alkylanzien (Dacarbazin, Fotemustin, Temozolomid), Mitoseinhibitoren (Vinblastin, Vincristin, Paclitaxel) und Cisplatin, welche jedoch weitaus ausgeprägtere Nebenwirkungsspektren haben.

1.5.3. Immuntherapie

Die bislang erfolgreichste Therapie des malignen Melanoms stellen Checkpoint-Inhibitoren wie CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab, Tremelimumab) und PD-1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab) dar. Sie maskieren Oberflächenproteine, die von den Tumorzellen zur Herabregulation der Aktivität der cytotoxischen T-Zellen vermehrt gebildet werden, was in gesundem Gewebe eine überschießende Immunantwort bremsen soll.

1.6. Fazit

Inflammation geht mit der Dermatoonkologie Hand in Hand. Entzündung kann zu Hautkrebs führen, fördert die Proliferation und Malignität, wird jedoch auch kurativ gegen bestimmte Formen von Hautkrebs eingesetzt und tritt bei anderen Therapien wiederum als unerwünschte Nebenwirkung auf.

2. Veröffentlichung I

2.1. *Fragestellung und Zielsetzung*

In der Veröffentlichung „Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms“ wird das Vorkommen von humanen Papillomaviren in Proben von histologisch bestätigten kutanen Plattenepithelkarzinomen, Morbus Bowen und aktinischen Keratosen untersucht und bezüglich relevanter Risikofaktoren ausgewertet. Die Studie soll dazu dienen das Ausmaß und die Beteiligung von HPV an dermatoonkologischen Erkrankungen näher zu beleuchten.

2.2. *Methodik*

Formalin-fixierte, paraffin-eingebettete, klinische Biopsate verschiedener maligner und prä-maligner Hautveränderungen wurden untersucht. Die Proben wurden mit gesunder Haut als Negativkontrolle bezüglich des Vorkommens von HPV-Subtypen und relevanter Risikofaktoren analysiert.

Hierzu wurde die DNA aus entparaffinisierten Dünnschnitten der Proben extrahiert, per PCR amplifiziert und mittels eines HPV-Mikroarrays hinsichtlich der auftretenden Subtypen analysiert. Anschließend wurden probenspezifisch Risikofaktoren wie Alter, Nikotinabusus, immunologisch-relevante medizinische Vorgeschichte (Krebserkrankung, Organtransplantation), die persönliche Sonnenexposition (Berufsanamnese und Freizeitverhalten) und die Lokalisation des Biopsats (Sonnenexposition) ausgewertet.

2.3. *Ergebnisse und Diskussion*

Die Auswertung zeigte, dass vor allem Hochrisiko-HPV-Subtypen vermehrt in kutanen Plattenepithelkarzinomen zu finden waren (57,9%), weniger in Morbus Bowen-Läsionen (38,2%) und kaum auf gesunder Haut (10,0%) und aktinischen Keratosen (0,0%). Zudem war die Prävalenz dieser Subtypen in Proben junger Patienten (unter 60 Jahren) signifikant erhöht (65,8% vs. 50,0%; $p=0,031$). Der häufigste Subtyp in über 90% der Plattenepithelkarzinom-Proben war HPV Typ 16. Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Hochrisiko-Subtypen wurden in über 20% der Plattenepithelkarzinom-Proben gefunden, in Morbus Bowen-Proben jedoch nur Monoinfektionen mit HPV Typ 16. Zudem waren nicht sonnenexponierte Plattenepithelkarzinom-Proben öfter mit Hochrisiko-HPV-Subtypen infiziert als Proben von sonnenexponierter Haut.

Durch unsere Studie konnte die immer noch kontroverse Diskussion der Beteiligung von HPV an Plattenepithelkarzinomen um einige Argumente bereichert werden. Wir konnten zeigen, dass das Vorhandensein von HPV mit der Krankheitsprogression positiv korreliert, was durch die Annahme gestützt wird, dass das Auftreten mehrerer Subtypen zu vermehrten Genomveränderungen führen kann.

Starke Sonnenexposition kann über direkte DNA-Schäden und inflammatorische Signalwege zu Plattenepithelkarzinomen führen. Die negative Korrelation der Sonnenexposition mit dem Auftreten von HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen deutet daher darauf hin, dass auch

Hochrisiko-HPV-Infektionen alleine zur Onkogenese führen können. Dass eine UV-Exposition mittels lokaler Immunsuppression zu vermehrter HPV-bedingter Karzinogenese führt, ließ sich nicht aus unseren Daten folgern.

Hinsichtlich des Immunstatus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch war die Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Subtypen in Morbus Bowen-Proben immunsupprimierter Patienten gesteigert (50,0% vs. 14,3%; $p=0,096$).

Abschließend zeigen unsere Daten, dass Hochrisiko-HPV-Subtypen ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen sein könnten, wodurch sich neue therapeutische Optionen ergeben würden.

2.4. *Arbeitsanteil*

Die Veröffentlichung wurde von PD Dr. med. Markus Reinholz, Ph.D. konzipiert und designt, von Frau Dr. Rui Aoki, Herr PD Dr. med. Markus Reinholz, Ph.D. und mir, Benjamin Clanner-Engelshofen, experimentell durchgeführt, ebenso wurden die gewonnenen Daten von Frau Dr. Aoki, Herrn PD Dr. Reinholz und mir analysiert und interpretiert. Das Manuskript wurde in seiner ersten Fassung von Frau Dr. Aoki geschrieben, nach Vorschlägen der Ko-Autoren revidiert und zur Publikation eingereicht.

Die Ko-Autoren Sara Charnowski und Prof. Dr. Dr. Thomas Ruzicka haben zur Durchführung der Experimente beraten und Hilfestellung gewährt, das Manuskript kritisch revidiert und die wissenschaftliche Infrastruktur bereitgestellt.

Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms

Veröffentlicht in:

Aoki R, Clanner-Engelshofen BM, Charnowski S, Ruzicka T, Reinholz M. Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul;33(7):1304-1311.

DOI: 10.1111/jdv.15547

3. Veröffentlichung II

3.1. Fragestellung und Zielsetzung

In der Veröffentlichung „Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants“ wurde das phototoxische Potenzial verschiedener experimenteller, präklinischer und klinischer B-Raf-Inhibitoren untersucht.

Zudem wurden mechanistische Untersuchungen zur Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies durchgeführt und versucht deren cytotoxischen Effekt mit Hilfe von Antioxidantien abzumildern.

3.2. Methodik

Es wurden 17 experimentelle, präklinische und klinische B-Raf-Inhibitoren untersucht (AZ628, CEP-32496, Dabrafenib, Encorafenib, GDC-0879, GW5074, LY3009120, MLN2480, NVP-BHG712, PLX-4720, RAF265, RO5126766, SB590885, Sorafenib Tosylat, TAK-632, Vemurafenib und ZM336372).

Da die Lichtabsorption im UVA- und UVB-Bereich Voraussetzung für phototoxische Effekte ist, wurden zunächst UV-Spektren der Substanzen aufgenommen.

Anschließend wurde die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS: Singulett-Sauerstoff und Superoxid-Anionen) unter UVA- und UVB-Exposition *in chemico* getestet.

Um auch nicht ROS-vermittelte phototoxische Effekte zu erfassen, wurden alle Substanzen zudem *in vitro* mittels Neutralrot-Viabilitätstest an 3T3-Zellen nach OECD/OCDE-Leitlinie überprüft.

Die klinisch zugelassenen Substanzen Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib wurden zudem noch mit den Antioxidantien Vitamin C, Vitamin E Phosphat, Trolox (Vitamin E Derivat) und Glutathion in verschiedenen Konzentrationen behandelt, um phototoxische Effekte abzumildern.

3.3. Ergebnisse und Diskussion

Die höchste kumulative UV-Absorption zeigte Vemurafenib. Reaktive Sauerstoffspezies entstanden vor allem unter UVA-Bestrahlung. Die Phototoxizitätprüfung mittels Neutralrot-Methode wies acht Substanzen als phototoxisch aus, inklusive der zugelassenen Wirkstoffe Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib. Weitere 3 Substanzen wurden als möglicherweise phototoxisch bestimmt und 6 Substanzen waren nicht phototoxisch. Die Ergebnisse der ROS-Entstehung korrelierten signifikant mit denen des Neutralrot-Viabilitätstests (Singulett-Sauerstoff: $p=0,026$; Superoxid-Anion: $p<0,001$). Die Phototoxizität von Vemurafenib konnte im Zellkulturversuch mit hohen Dosen Glutathion (10mM) aufgehoben werden.

Das hohe phototoxische Potenzial von Vemurafenib wurde bereits oft in der Literatur beschrieben. Unsere Studie stellt erstmals in komparativem Design sämtliche bislang verfügbaren B-Raf-Inhibitoren einander gegenüber um diese zu evaluieren.

Interessant ist hierbei, dass es zu Vemurafenib die meisten Fallberichte bezüglich phototoxischer Reaktionen gibt, es jedoch *in vitro* weniger phototoxisch ist als Dabrafenib

(Faktor >160) und Encorafenib (Faktor ~10). Vemurafenib führte unter UVA- und UVB-Bestrahlung auch nicht zur Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies, jedoch konnte die Phototoxizität mittels Glutathion abgemildert werden.

3.4. *Arbeitsanteil*

Die Veröffentlichung wurde von PD Dr. Markus Reinholz und mir, Benjamin Clanner-Engelshofen, konzipiert und designt. Die experimentelle Durchführung erfolgte durch Claudia Kammerbauer und mich. Die gewonnenen Daten wurden von Dr. Markus Heppt, Anja Wessely und mir analysiert und interpretiert. Das Manuskript wurde in seiner ersten Fassung von Dr. Markus Heppt und mir geschrieben, nach Vorschlägen der Ko-Autoren revidiert und zur Publikation eingereicht.

Die Ko-Autoren Enklajd Marsela, Prof. Dr. Bernhard Przybilla, Prof. Dr. Lars French, Prof. Dr. Carola Berking und PD Dr. Markus Reinholz haben zur Durchführung der Experimente beraten und Hilfestellung gewährt, das Manuskript kritisch revidiert und die wissenschaftliche Infrastruktur bereitgestellt.

Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants

Veröffentlicht in:

Heppt MV*, **Clanner-Engelshofen BM***, Marsela E, Wessely A, Kammerbauer C, Przybilla B, French LE, Berking C, Reinholz M. Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020;36(2):126-134.

*contributed equally

DOI: 10.1111/phpp.12520

4. Ausblick

In der vorliegenden kumulativen Dissertation wurden Studien zu verschiedenen dermatoonkologischen Fragestellungen mit dem Fokus Inflammation durchgeführt.

Einerseits wurde Inflammation durch UV-Exposition als Faktor bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kontext der HPV-Infektion untersucht, andererseits als unerwünschte Arzneimittelreaktion bei der Behandlung dermatoonkologischer Erkrankungen.

Die dermatoonkologische und dermatoimmunologische Forschung haben auch in diesem Aspekt weitreichende, gemeinsame Schnittmengen und sollten daher nie isoliert betrachtet werden, da beide Forschungsfelder immens voneinander profitieren können.

5. Zusammenfassung

Deutsch

Inflammation spielt in jedem Aspekt des Hautkrebses eine Rolle. Entzündungen können Auslöser und Kofaktor bei der Entstehung dermatologischer Tumoren sein. Sie tragen zur Migration, Invasion und Metastasierung bei und steigern durch eine Anhäufung von Mutationen potenziell die Malignität. Auch jedoch werden sie therapeutisch gegen Tumore eingesetzt, beispielsweise bei der Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Imiquimod oder der photodynamischen Therapie. Ebenso als Nebenwirkung, etwa bei der Behandlung des malignen Melanoms mit dem B-Raf-Inhibitor Vemurafenib, treten Entzündungen im Rahmen einer phototoxischen Hautreaktion auf.

Diese kumulative Arbeit untersucht in Veröffentlichung I die Prävalenz verschiedener HPV-Subtypen in kutanen Präkanzerosen und Karzinomen mittels eines PCR-basierten DNA-Mikroarrays anhand von histologischen Gewebeproben. Dabei zeigte sich, dass besonders in Biopsaten von kutanen Plattenepithelkarzinomen häufig high-risk HPV-Subtypen zu finden waren –oft auch in Morbus Bowen Präkanzerosen–, signifikant häufiger auch in jüngeren Patienten (unter 60 Jahren) im Vergleich zu älteren Patienten. Dies stützt die Theorie, dass HPV-Infektionen häufiger als UV-Exposition alleine zu maligner Entartung der Haut führen.

In Veröffentlichung II wird die Phototoxizität unterschiedlicher klinischer, präklinischer und experimenteller B-Raf-Inhibitoren *in chemico* und *in vitro* gegeneinander verglichen. Ebenso wird der vermutete Pathomechanismus (ROS-Entwicklung und dadurch Zellschädigung) evaluiert und versucht durch den Zusatz von Antioxidantien (Vitamin C, Vitamin E und Glutathion) abzumildern.

English

Inflammation plays a role in every aspect of skin cancer. Inflammation can be a trigger and a cofactor in the development of dermatological tumors, it contributes to migration, invasion and metastasis, it potentially increases malignancy through an accumulation of mutations, but it is also used therapeutically against tumors, for example in treatment with the chemotherapeutic agent imiquimod or photodynamic therapy. Inflammation also occurs as a side effect, for example in the treatment of malignant melanoma with the B-Raf inhibitor vemurafenib, triggering a phototoxic skin reaction.

This cumulative work investigates in publication I the prevalence of different HPV subtypes in cutaneous precanceroses and carcinomas using a PCR-based DNA microarray on histological tissue samples. It showed that especially in biopsies of cutaneous spinal cell carcinomas often high-risk HPV subtypes are found –additionally also in precancerous Bowen's disease–, significantly more often also in younger patients (under 60 years) compared to older patients. This supports the theory that HPV infections more frequently than UV exposure alone lead to malignant skin transformation.

Publication II compares the phototoxicity of different clinical, preclinical, and experimental B-Raf inhibitors *in chemico* and *in vitro*. The assumed pathomechanism (ROS development and resulting cell damage) is additionally evaluated and an attempt is made to alleviate it by addition of antioxidants (vitamin C, vitamin E, and glutathione).

6. Veröffentlichung I

Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms

Veröffentlicht in:

Aoki R, **Clanner-Engelshofen BM**, Charnowski S, Ruzicka T, Reinholz M. Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul;33(7):1304-1311.

DOI: 10.1111/jdv.15547

Impact Factor von Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2019): 5,2

Rang von Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology in der Kategorie "Dermatology" (2019): 5/68 (92,6%)

7. Veröffentlichung II

Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants

Veröffentlicht in:

Heppt MV*, Clanner-Engelshofen BM*, Marsela E, Wessely A, Kammerbauer C, Przybilla B, French LE, Berking C, Reinholz M. Comparative analysis of the phototoxicity induced by BRAF inhibitors and alleviation through antioxidants. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2020;36(2):126-134.

*contributed equally

DOI: 10.1111/phpp.12520

**Impact Factor von Photodermatology,
Photoimmunology & Photomedicine (2019):**

2,4

**Rang von Photodermatology, Photoimmunology &
Photomedicine in der Kategorie "Dermatology" (2019):**

31/68 (54,4%)

8. Literaturverzeichnis

- 1 Young B, Wheater PR. *Wheater's functional histology: A text and colour atlas ; [study smart with student consult]*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2014.
- 2 Burns T, Rook A, editors. *Rook's textbook of dermatology: In four volumes*. 7th ed. Malden, Mass.: Blackwell Science, 2004.
- 3 Marks JG, Miller JJ, Lookingbill DP. *Lookingbill and Marks' principles of dermatology*. 4. ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2006.
- 4 James WD, Berger TG, Elston D. *Andrews' Diseases of the skin: Clinical dermatology*. 10. ed. Philadelphia, London: Saunders, 2006.
- 5 Stücker M, Struk A, Altmeyer P *et al*. The cutaneous uptake of atmospheric oxygen contributes significantly to the oxygen supply of human dermis and epidermis. *J Physiol (Lond)* 2002; **538**: 985–94.
- 6 Chandrasoma P, Taylor CR. *Concise pathology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
- 7 Vogel WH, Berke A. *Brief history of vision and ocular medicine*. Amsterdam: Kugler/Wayenborgh, 2009.
- 8 Porth C. *Essentials of pathophysiology: Concepts of altered health states*. 2nd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- 9 Dormandy T. *The worst of evils: The fight against pain*. New Haven, Conn.: Yale Univ. Press, 2006.
- 10 Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic basis of disease*. 6. ed. Philadelphia: Saunders, 1999.
- 11 Herrington CS, editor. *Muir's textbook of pathology: With vitalsource ebook*. 15. ed. Boca Raton: CRC Press, 2014.
- 12 Colotta F, Allavena P, Sica A *et al*. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; **30**: 1073–81.
- 13 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; **420**: 860–7.
- 14 Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 2012; **143**: 550–63.
- 15 Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N *et al*. Crosstalk between DNA Damage and Inflammation in the Multiple Steps of Carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017; **18**.
- 16 Ding N, Maiuri AR, O'Hagan HM. The emerging role of epigenetic modifiers in repair of DNA damage associated with chronic inflammatory diseases. *Mutat Res* 2019; **780**: 69–81.
- 17 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; **454**: 436–44.
- 18 Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park, N Y)* 2002; **16**: 217-26, 229; discussion 230-2.
- 19 Yu Y, Cui Y, Niedernhofer LJ, Wang Y. Occurrence, Biological Consequences, and Human Health Relevance of Oxidative Stress-Induced DNA Damage. *Chem Res Toxicol* 2016; **29**: 2008–39.
- 20 Cakir BÖ, Adamson P, Cingi C. Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2012; **20**: 419–22.
- 21 Dubas LE, Ingraffea A. Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2013; **21**: 43–53.
- 22 Rajpar S, Marsden J. *ABC of Skin Cancer*. New York, NY: John Wiley & Sons, 2009. (ABC Series).

- 23 Mascaro JM. The dermatologist's position concerning nevi: a vision ranging from "the ugly duckling" to "little red riding hood". *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1484–5.
- 24 Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010; **49**: 978–86.
- 25 Saladi RN, Persaud AN. The causes of skin cancer: a comprehensive review. *Drugs Today* 2005; **41**: 37–53.
- 26 Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs* 2013; **29**: 160–9.
- 27 Kuschal C, Thoms K-M, Schubert S *et al*. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol* 2012; **21**: 2–6.
- 28 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; **118**: 3030–44.
- 29 Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2101–4.
- 30 Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases. *Clin Dermatol* 2014; **32**: 227–34.
- 31 Fernandes JV, Medeiros Fernandes TAA de, Azevedo JCV de *et al*. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett* 2015; **9**: 1015–26.
- 32 Moerman-Herzog A, Nakagawa M. Early Defensive Mechanisms against Human Papillomavirus Infection. *Clin Vaccine Immunol* 2015; **22**: 850–7.
- 33 Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI *et al*. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res* 2018; **2018**: 5315816.
- 34 Braun-Falco O, Marghescu S. *Vorträge der VIII. Fortbildungswoche der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München in Verbindung mit dem Verband der Niedergelassenen Dermatologen Deutschlands e.V. vom 26. bis 30. Juli 1976*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1976. (Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie; vol 8).
- 35 Mulholland MW. *Greenfield's surgery: Scientific principles and practice*. 4. ed., 2006.

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. Markus Reinholz für die Möglichkeit, an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität zu promovieren, seine stets umfassende (auch emotional-psychische) Unterstützung, der hervorragenden Betreuung und dem Bemühen diese Arbeit zu dem zu machen, was sie jetzt ist.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc. mult. Thomas Ruzicka für die initiale Annahme meiner Doktorarbeit und dem Bereitstellen der wissenschaftlichen Infrastruktur. Ebenso gilt dieser Dank dem neuen ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Prof. Dr. med. Lars French, der diese Arbeit stets mit großem Interesse gefördert hat.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine „Laborkollegen“ (Doktoranden, Praktikanten, andere wissenschaftliche Mitarbeiter und Ärzte), die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen, für Kurzweil und herausragende Stimmung im Labor sorgten, namentlich: Sara Charnowski, Enklajd Marsela, Dr. med. Markus Heppt, Theresa Steeb, Nora Jøntvedt, Barend Feldner, Yannik Eisele, Stefan Rebele, Robert Cohen, Claudia Kammerbauer, Hannah Schwaiger, Verena Kappler, Constanze Kuhlmann, Jana Blum, Benedikt Fuchs, Alexandra Birt und Dr. med. Orsolya Horvath.

Zu guter Letzt bedanke ich mich auch bei meiner Familie, meinen engsten Freunden und besonders meinem Freund David für Ablenkung und moralische Unterstützung besonders während anstrengender Phasen meiner Arbeit.

Vielen Dank!