

**Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie
(Direktor Prof. Dr. med. T. Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**Die Expression von MHC Klasse I verwandten
Genen (MIC) bei Psoriasis vulgaris**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
TERESA MARIA VOGEL
aus Lennestadt

Kiel 2016

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Michael Weichenthal

2. Berichtstatter: PD Dr. med. Susanna Nikolaus

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.03.2018

Gez. PD Dr. med. Friederike Egberts

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Hintergrund	8
1.1.1 Psoriasis vulgaris: Das Krankheitsbild	8
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	8
1.1.3 Epidemiologie	10
1.1.4 Psoriasis vulgaris und das Human Leucocyte Antigen (HLA)- System	11
1.1.5 Genetische Analysen	12
1.1.6 Die Kandidatengene	13
1.1.6.1 Psoriasis Susceptibility 1 (PSORS1) auf Chromosom 6p21.3	13
1.1.6.2 Weitere Verdachtsloci außerhalb Chromosom 6	15
1.1.7 Weitere Differenzierung des PSORS1-Locus	16
1.1.7.1 Kandidatengene innerhalb des PSORS1-Verdachtslocus	16
1.1.7.2 Weitere HLA-Loci	18
1.1.7.3 Die MIC-Genfamilie	18
1.2 Zielsetzung	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Material	23
2.2 Methoden	24
2.2.1 Spezifische Antikörper	24
2.2.2 Sekundärantikörper	25
2.2.3 Enzyme	25
2.2.4 Farbstoff	25

2.2.5 Die Avidin-Biotin-Methode	26
2.2.6 Verwendete Substanzen	26
2.2.7 Durchführung der Färbung mittels der Labeled Streptavidin-Biotin-Methode	27
2.3 Auswerten der Schnitte	28
2.4. Statistische Analyse	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv	31
3.1.1 Proben läsionaler Haut von Psoriasispatienten (Pso)	31
3.1.2 Proben nicht läsionaler Haut von Psoriasispatienten (Pso)	32
3.1.3 Proben klinisch gesunder Haut ohne entzündliche Erkrankung	32
3.1.4 Proben Ekzem	33
3.2 Farbreaktionen der Antikörper	34
3.2.1 Farbreaktion des Antikörpers Anti-MICA/B	34
3.2.2 Farbreaktion des Antikörpers Anti-MICA	34
3.3 Färbeverhalten der Antikörper in der Haut von Patienten ohne entzündliche Hauterkrankung	36
3.3.1 Expression von MICA/B in der Haut von Patienten ohne entzündliche Hauterkrankung	36
3.3.2 Farbreaktion von MICA in der Haut von Patienten ohne entzündliche Hauterkrankung	37
3.4 Färbeverhalten der Antikörper bei Psoriasis	39
3.4.1 Expression von MICA/B bei läsionalen Hautproben (Pso)	39
3.4.2 Expression von MICA/B bei nicht läsionalen Hautproben (Pso)	40
3.4.3 Expression von MICA bei läsionalen Hautproben (Pso)	42
3.4.4 Expression von MICA bei nicht läsionalen Hautproben (Pso)	43

3.5 Färbeverhalten der Antikörper bei Ekzemerkrankungen	44
3.5.1 Expression von MICA/B bei Ekzemen	44
3.5.2 Expression von MICA bei Ekzemen	45
3.6 Vergleich der Farbreaktion von MICA und MICA/B	47
3.7 Korrelation der klinischen Ausprägung der Psoriasis und der Expression von MICA/B	48
4. Diskussion	49
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis	58
7. Danksagung	67
8. Lebenslauf	68
8.1 Persönliche Daten	68
8.2 Schulischer Werdegang	68
8.3 Universitärer Werdegang	68

Glossarium

Abb.	Abbildung
Bp	Base Pairs
CCHCR1	Coiled Coil α -helical Rod Protein 1
CDSN	Corneodesmin
cM	centi Morgan
DAB	3,3 Diaminobenzidin
DAP10	DNAX Activation Protein 10
EDC	Epidermal Differentiation Complex
ERVK	Endogenous Retrovirus Group K
FBXL19	F-Box And Leucine-Rich Repeat Protein 19
GWAS	Genome Wide Association Study
HCG	HLA Complex Group
HLA	Human Leucocyte Antigen
HRP	Horse Radish Peroxidase
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KIR	Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor
LCE	Late Cornified Envelope
Mbp	Mega Base Pairs
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIC	MHC Class I Chain
NAT9	N-Acetyltransferase 9
NF- κ B	Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' Of Activated B-Cells
NFKBIA	Nuklear Faktor Of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer In B-Cells Inhibitor Alpha
NK	Natural Killer
NKG2D	Natural Killer Group 2D
NOS2	Nitric Oxide Synthase 2
OR	Odds Ratio
OTF3	Octamer Transcription Factor
PSMA6	Proteasome Subunit Alpha 6
PSORS1-9	Psoriasis Susceptibility 1-9
RAPTOR	Regulatory Associated Protein Of Mammalian Target Of Rapamycin
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SEEK1	Psoriasis Susceptibility 1 Candidate 1 (=PSORS1C1)
SLC9A3R1	Solute Carrier Family 9, Isoform 3, Regulatory 1
SLC12A8	Solute Carrier Family 12, Member 8
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPR1	Sporulation Regulated 1
TBS	Tris Buffered Saline
TCF19	Transscription Factor 19
TNIP1	TNFAIP3 Interacting Protein 1
TNFAIP3	Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAF	Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factors
TRAF3IP2	TRAF3 Interacting Protein 2

1. Einleitung

Erstmals 1809 von Willan beschrieben, ist die Psoriasis vulgaris eine häufige, chronisch entzündliche und hyperproliferative Erkrankung der Haut. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird in der Literatur mit ca. 2-3% angegeben (Gelfand, Weinstein et al. 2005). Sie zeigt ein charakteristisches klinisches Hautbild, das auf verschiedenen pathologischen Vorgängen basiert. Es kommt zu scharf begrenzten erythemosquamösen Plaques vor allem an Prädilektionsstellen wie den Streckseiten der Extremitäten, dem Iliosakralbereich und der behaarten Kopfhaut.

Neben den kutanen Veränderungen ist eine Beteiligung von Nägeln und Gelenken möglich. Mit einer Häufigkeit von 5 bis 30 % tritt eine spezifische Arthropathie (Psoriasisarthritis) bei Patienten mit bekannter Psoriasis auf (Christophers und Mrowietz 2005).

Die häufigste Psoriasisform ist die Psoriasis vulgaris, von der die Mehrheit der Patienten betroffen ist. Zu den sonstigen Formen gehören Ps. guttata und Ps. erythrodermica. Davon unterschieden werden die pustulösen Formen Ps. pustulosa generalisata, Ps. pustulosa palmoplantaris, Impetigo herpetiformis und Acrodermatitis continua suppurativa (Christophers und Mrowietz 2005).

Bis in die 90er Jahre betrachtete man Psoriasis vulgaris aufgrund ihrer klinischen und histologischen Merkmale als eine Erkrankung, die im Wesentlichen durch gestörte Keratinozytenproliferation und –differenzierung entsteht. In der Folge wurde klar, dass Psoriasis und die damit assoziierten Hautveränderungen durch eine T-lymphozytäre Immunreaktion induziert werden. Neuere Erkenntnisse weisen auf die besondere Rolle einer erst kürzlich entdeckten Form Interleukin-17-sezernierender T-Helfer-Zellen (Th17) hin (Lynde, Poulin et al. 2014).

Seit mehr als 40 Jahren werden Assoziationen zwischen dem Human Leucocyte Antigen (HLA) – System und Psoriasis beschrieben (Henseler 1998). Vor allem HLA-Klasse I-Varianten wurden im Hinblick auf ein gehäuftes Auftreten bei Psoriasis gefunden. Trotz teils starker Assoziationen mit bestimmten HLA-Markern konnte bisher keine vollständige Korrelation zwischen einem HLA-Antigen und Psoriasis vulgaris nachgewiesen werden. Daher nimmt man an, dass bestimmte HLA-Komponenten weder absolut notwendig, noch für sich alleine ausreichend für das Entstehen der Erkrankung sind (Gudjonsson, Karason et al. 2003).

Um bei komplexen Erkrankungen wie Psoriasis vulgaris mögliche Verdachtsregionen innerhalb des Genoms zu identifizieren, bedient man sich unter anderem so genannter Kopplungs- und Assoziationsanalysen. Mit solchen Analysen kann eine ungefähre Lokalisation möglicher Verdachtsregionen innerhalb des Genoms ermittelt werden, während die genaue Identifizierung krankheitsverursachender Gene eine komplexe Aufgabe mit präziser genetischer Sequenzierung und funktionellen Untersuchungen darstellt.

1.1 Hintergrund

1.1.1 Psoriasis vulgaris: Das Krankheitsbild

Bei Psoriasis vulgaris kommt es in den betroffenen Hautpartien zu entzündlichen und schuppigen Plaques, denen verschiedene pathogenetische Prozesse zugrunde liegen. Hierzu zählen Hyperproliferation der Keratinozyten mit gestörter Differenzierung (Parakeratose) der Epidermis, Verbreiterung des Stratum spinosum (Akanthose) bei fehlendem Stratum granulosum, Erweiterung der dermalen Blutgefäße und Eindringen eines gemischtzelligen entzündlichen Infiltrats in Epidermis und Dermis. Häufig kommt es zu einer Beteiligung der Nägel und Gelenke. Eine spezifische Arthropathie (Psoriasisarthritis) kommt bei ca. 15% der Patienten mit bekannter Psoriasis vor (Christophers und Mrowietz 2005).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Entgegen der ursprünglich vorherrschenden Hypothese einer gestörten Keratinozytendifferenzierung weisen neuere Erkenntnisse darauf hin, dass Psoriasis und die damit assoziierten Hautveränderungen durch eine pathologische Autoimmunreaktion in der Haut induziert werden. Trotz fehlendem Nachweis spezifischer autoreaktiver Zellen geht man aktuell davon aus, dass Psoriasis vulgaris eine T-Zell-vermittelte inflammatorische und im weitesten Sinne autoimmune Erkrankung ist (Lynde, Poulin et al. 2014).

In psoriatischen Hautläsionen findet man aktivierte CD4+ und CD8+ T-Zell Subtypen in Kombination mit Akkumulationen von Makrophagen. Weiterhin findet man eine deutliche erhöhte Anzahl von dendritischen Zellen. Dieses Zellprofil führte zu der Vermutung, dass bei Psoriasis eine chronisch entzündliche Situation in der Haut besteht, die möglicherweise aufgrund einer persistierenden Stimulation von T-Zellen epidermalen Ursprungs entsteht (Bos, Hulsebosch et al. 1983). Diese Hypothese wurde vor allem durch verschiedene

klinische Studien gestützt, in denen besonders die spezifisch an T-Zellen wirkende Immunsuppressiva wie z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus eine Besserung der Erkrankung bewirkten (Ellis, Gorsulowsky et al. 1986; Baker, Griffiths et al. 1987, ; Tigelonowa, Bjerke et al. 1989; Jegasothy, Ackerman et al. 1992).

In Tiermodellstudien konnten erstmals Wrone-Smith et al. zeigen, dass sich durch Injektion von CD4+ T-Zellen aus nichtläsionaler Haut von Psoriatikern in Severe Combined Immunodeficiency (SCID) Mäusen psoriatische Läsionen hervorrufen lassen (Wrone-Smith and Nickoloff 1996). Ein Auftreten der Erkrankung konnte bei diesen Mäusen durch einen spezifischen CD3-Antikörper oder TNF-Antagonisten geblockt werden (Boyman, Hefti et al. 2004).

Ein weiterer Hinweis auf eine entscheidende immunologische Komponente in der Pathogenese der Psoriasis ist die Tatsache, dass die Erkrankung bei Knochenmarkstransplantationen von Psoriatikern auf Empfänger ohne ein bekannt erhöhtes Risiko für Psoriasis übertragen werden kann. Ebenso kam es bei Psoriatikern, die sich einer Knochenmarkstransplantation unterziehen mussten, zur Ausheilung der Erkrankung (Kaffenberger, Wong et al. 2013; Li et al. 2015).

Am Anfang des pathogenetischen Prozesses steht vermutlich die Aktivierung plasmazytoider dendritischer Zellen, die über Typ-1-Interferone die Aktivierung der Entzündungskaskade bewirken. Auch andere in psoriatischen Läsionen produzierte Zyto- und Chemokine spielen eine Rolle in der Pathogenese der Psoriasis. Die aktivierten T-Zellen produzieren vermehrt die klassischen T-Helfer 1 Zytokine Tumor Nekrose Faktor (TNF) und Interferon γ (IFN γ), die als „Schlüsselzytokine“ für die Keratinozytenaktivierung gelten (Banno, Adachi et al. 2003; Banno, Gazel et al. 2004). Ebenso vermehrt in läsionaler Haut nachgewiesen wurden Interleukin 17 (IL-17), dass synergetisch mit TNF und IFN γ IL-6, -8 und weitere inflammatorische Produkte in Keratinozyten induziert (Teunissen, Koomen et al. 1998), und IL-23, welches wiederum die IL-17 Produktion stimuliert.

Neuere Daten weisen auf IL-17 als Schlüsselzytokin in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris hin (Lynde, Poulin et al. 2014). Durch IL-23 kommt es zur Aktivierung bestimmter T-Zellen, sogenannter Th17-Zellen, die durch IL-17 die Gewebeinflammation und Autoimmunantwort regulieren (Harrington, Hatton et al. 2005; Park, Li et al. 2005; Lee, Trepicchio et al. 2004). Dadurch entstand die Hypothese, dass die T-Zell-Differenzierung zu funktionellen T-Zell-Untergruppen durch Zytokine gesteuert wird und somit naive CD4+-Zellen zu Effektorzellen werden (Leung, Liu et al. 2010). Die Th17-Zellen treten in läsionaler Haut bei Psoriasis gehäuft auf. Weitere Quellen von IL-17 sind Neutrophile und Mastzellen, welche ebenfalls in

erhöhter Anzahl in läsionaler Haut bei Psoriasispatienten nachgewiesen werden konnten (Lin, Rubin et al. 2011). IL-17 stimuliert die Expression von antimikrobiellen Peptiden und somit die angeborene Immunabwehr (Liang, Tan et al. 2006; Nograles, Zaba et al. 2008), die Hyperproliferation der Epidermis und verringert die Hautbarriere durch erhöhte Expression von Keratin 17 (Shi, Jin et al. 2011), reduzierte Expression von Filaggrin und veränderter Expression multipler in die Zelladhäsion involvierter Gene (Gutowska-Owsiak, Schaupp et al. 2012). Durch die therapeutische Effizienz von Anti-IL-17-Antikörpern wurde die Bedeutung von IL-17 in der Pathogenese von Psoriasis weiter gestützt (Caproni, Antiga et al. 2009; Papp, Leonardi et al. 2012; Papp, Leonardi et al. 2012; Rich, Sigurgeirsson et al. 2013).

1.1.3 Epidemiologie

Psoriasis vulgaris ist eine häufige und weit verbreitete Erkrankung. Die Prävalenz dieser Erkrankung in Deutschland wird in der Literatur mit ca. 2-3% angegeben (Gelfand, Weinstein et al. 2005). Während in der kaukasischen Bevölkerung die Prävalenz zwischen 1,5% in europäischen und 4,6% in nordamerikanischen Populationen liegt, liegen die Prävalenzraten in anderen Populationen zwischen 0% auf Samoa und 11,8 % in Arctic-Kasach'ye (Christophers 2001). Eine ausgeprägte Geschlechterpräferenz ist bei Psoriasis nicht nachweisbar (Farber and Nall 1974).

Auf eine genetische Disposition in der Pathogenese der Psoriasis lassen die Ergebnisse verschiedener Familien- und Zwillingsstudien schließen. So fanden sich bei 36 bis 91% der untersuchten Psoriatiker weitere Erkrankungsfälle innerhalb der Verwandtschaft (Lomholt 1963; Farber and Nall 1974). Brandrup zeigte eine Konkordanzrate von 64% bei monozygoten Zwillingen gegenüber 14% bei dizygoten Zwillingen (Brandrup, Holm et al. 1982; Brandrup 1984) Zusätzlich ließen sich bei monozygoten Zwillingen Ähnlichkeiten in Alter bei Beginn der Erkrankung, klinischem Typ, Schwere und Verlauf der Erkrankung feststellen (Brandrup, Holm et al. 1982).

Anhand des Verlaufs der Erkrankung und des Entzündungsgrades der Läsionen erfolgt eine Einteilung in verschiedene Phänotypen: den akut eruptiven Typ und den chronisch stationären Typ (Griffiths, Christophers et al. 2007). Eine weitere Einteilung ist die aus epidemiologischen Studien abgeleitete Einteilung in Typ I und Typ II Psoriasis. Der Typ I ist durch einen Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr, eine positive Familienanamnese, zumeist schwereren Krankheitsverlauf und starke Assoziation mit bestimmten HLA-Markern

charakterisiert. Der Typ II beginnt nach dem 40. Lebensjahr, zeigt eine nur schwach ausgeprägte HLA-Assoziation und ein sporadisches Auftreten (Henseler et al. 1985).

Segregationsanalysen verschiedener solcher Familien lassen keinen eindeutigen monogenen Erbgang erkennen, so dass man zusammenfassend von einem multifaktoriellen polygenen Erbgang ausgeht.

1.1.4 Psoriasis vulgaris und das Human Leukocyte Antigen (HLA) – System

Assoziationen zwischen dem Human Leucocyte Antigen (HLA) – System und Psoriasis vulgaris werden seit mehr als 40 Jahren immer wieder berichtet (Henseler 1998).

Das HLA-System ist ein komplexes autosomal-kodominant erbliches System von Histokompatibilitätsantigenen, die auf nahezu allen kernhaltigen Zellen des Menschen vorkommen (So 1993). Diese hochgradig polymorphen Gewebsantigene werden von den Genen des Major Histocompatibility Complex (MHC) codiert, der auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 im Bereich von 6p21.3 liegt (Shiina, Tamiya et al. 1999). Er umfaßt einen Bereich von ca. 4 Mega Base Pairs (Mbp). Die HLA-Moleküle werden von T-Lymphozyten erkannt, spielen eine zentrale Rolle für die Erkennung von „körpereigen“ und „körperfremd“ und gehören zu den Haupthindernissen bei Organtransplantationen (So 1993).

Man unterscheidet drei Klassen der HLA-Moleküle, die auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 von telomer nach zentromer in der Reihenfolge Klasse I, III und II liegen. Klasse I HLA (HLA-A, -B, -C) -Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen des menschlichen Körpers. Durch die Bindung CD8⁺ zytotoxischer T-Lymphozyten dienen sie vor allem der Erkennung und Vernichtung infizierter oder neoplastischer Zellen. Klasse II HLA-Moleküle (HLA-DQ, -DR, -DP) findet man vorrangig auf dendritischen Zellen, aktivierten T- und B-Lymphozyten sowie Makrophagen. Sie binden CD4⁺ T-Helfer-Lymphozyten und dienen somit der Antigenpräsentation extrazellulärer Antigene. Im Gegensatz zu den Gewebsantigenen der Klasse I und II sind die Moleküle der Klasse III Serumproteine, wie u. a. Komplementkomponenten C2, C4 und Bf, Stressproteine und Tumornekrosefaktoren (TNF). Aufgrund eines hohen genetischen Polymorphismus innerhalb des MHC kommt es zu einer Vielzahl von HLA-Phänotypen (So 1993).

Ein statistisch signifikant höheres Auftreten von bestimmten HLA-Antigenen bei Psoriatikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurde erstmals 1972 für die HLA-Klasse I-Moleküle B13 und B17 beschrieben (Russell, Schultes et al. 1972). Weitere Studien fanden außerdem Assoziationen mit HLA-B37 (Karvonen, Tilikainen et al. 1976; Brenner, Gschnait

et al. 1978). Die bisher stärkste Assoziation zwischen HLA-Molekülen und Psoriasis vulgaris zeigte sich jedoch in multiplen Studien mit HLA-Cw6 (Baurecht, Hotze et al. 2015).

Auch HLA-Klasse II-Gene wurden im Hinblick auf ein gehäuftes Auftreten bei Psoriasis untersucht. Zwar zeigten sich auch hier Assoziationen mit zum Beispiel HLA-DR7 (Marcusson, Johannesson et al. 1981), DR6 (Nini, Bianchi et al. 1989), DRB1*0701 als Subtyp von DR7 (Boehncke, Schmitt-Egenolf et al. 1993) und DQB1*0303 als Subtyp von DQ9 (Jenisch, Henseler et al. 1995), allerdings kommen diese Allele gehäuft in Kombination mit HLA-Cw6 vor, so dass vermutlich nur in gleichzeitiger Gegenwart von HLA-Cw6 eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Psoriasis vulgaris gegeben ist (Jenisch, Henseler et al. 1995). Trotz dieser gesicherten Assoziationen mit bestimmten HLA-Markern wurde die ursächliche Beziehung zwischen HLA-Antigenen und Psoriasis vulgaris bislang nicht aufgeklärt (Bowcock 2005).

1.1.5 Genetische Analysen

Um bei komplexen Erkrankungen wie Psoriasis vulgaris mögliche Verdachtsregionen innerhalb des Genoms zu identifizieren, bedient man sich so genannter Kopplungsanalysen sowie zunehmend genomweiter Assoziationsanalysen (GWAS).

Kopplungsanalysen stellen Haplotypenanalysen dar, bei denen durch einen genetischen Marker dessen Kopplung mit dem potentiell krankheitsverursachenden Gen überprüft bzw. die Transmission von Markern und krankheitsassoziierten Genen innerhalb von Stammbäumen untersucht wird. Zugrunde gelegt wird hier, dass Allele zweier sich auf einem Chromosom befindlicher Loci, aufgrund ihrer physikalischen Nähe zueinander gemeinsam vererbt bzw. miteinander gekoppelt werden. Mit zunehmendem Abstand der Loci voneinander, angegeben in centi-Morgan (cM), steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Crossing over, also ein Überkreuzen von mütterlichen und väterlichen Chromosomen während der Meiose; es kommt zum Austausch der Chromosomensegmente und zur Rekombination. Bei vollständiger Kopplung beträgt die sogenannte Rekombinationsfraktion $\theta = 0$, das heißt es findet de facto keine Rekombination statt. Bei fehlender Kopplung beträgt das maximale $\theta = 0,5$. Ein Maß für die statistische Wahrscheinlichkeit genetischer Kopplung ist der Lod-Score Z (Logarithm of the odds), der den Logarithmus (\log^{10}) des Quotienten von Wahrscheinlichkeit der Kopplung und Wahrscheinlichkeit der Nicht-Kopplung darstellt (Henseler 1998).

Um das Genom auf mögliche Verdachtsbereiche zu untersuchen, verwendet man als spezifische Marker für Kopplungsanalysen Mikrosatelliten und für GWAS Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs). Mikrosatelliten sind Sequenzen kurzer Tandemwiederholungen mit einer Länge von meist 1-4 Basenpaare, die über das gesamte Genom verteilt liegen. SNPs verteilen sich in durchschnittlichen Abständen von 100-1000 Basenpaaren über das gesamte Genom (Lander and Schork 1994).

Das Kopplungsungleichgewicht stellt ein Problem bei der Eingrenzung bestimmter Verdachtsregionen im Genom dar. Dieses auch Linkage Disequilibrium bezeichnete Phänomen bedeutet, dass bestimmte Allele zweier Gene bzw. Genloci, häufiger oder seltener gemeinsam vererbt werden als nach ihrer individuellen Häufigkeit zu erwarten wäre. Dieses Phänomen ist vor allem in der für Psoriasis wichtigen HLA-Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 ausgeprägt.

Mit Kopplungsanalysen kann eine ungefähre Lokalisation möglicher Verdachtsloci innerhalb des Genoms erreicht werden. Alternativ können Assoziationsstudien in Form von populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studien oder familienbasierten Studien genutzt werden. Häufig wird hierzu ein familienbasierter Transmissions-Disequilibriumtest verwendet, bei dem anhand sogenannter Trios bestehend aus einem erkrankten Nachkommen und seinen Eltern, die Transmission des assoziierten Allels untersucht wird. Assoziationsstudien überprüfen innerhalb einer Population den Zusammenhang zwischen bestimmten Allelen eines Markers und der untersuchten Erkrankung (allelische Assoziation) oder dienen der Feinkartierung zuvor identifizierter Verdachtsregionen (Spielman, McGinnis et al. 1993).

In den letzten Jahren führten unabhängige Genom-weite Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien dazu, dass multiple Suszeptibilitätsloci für Psoriasis identifiziert werden konnten (Okada, Han et al. 2014). Unter den bisher berichteten Psoriasis-Suszeptibilitätsloci ist der Locus innerhalb des MHC auf Chromosom 6p21.3, auch PSORS1 (Psoriasis Susceptibility 1) genannt, durchgehend repliziert und bestätigt (Liu, Krueger et al. 2007).

1.1.6 Die Kandidatengene

1.1.6.1 Psoriasis Susceptibility 1 (PSORS1) auf Chromosom 6p21.3

Dieser Verdachtslocus mit dem bisher stärksten Effekt auf das Erkrankungsrisiko für Psoriasis vulgaris liegt auf Chromosom 6 innerhalb des 4 Mb umspannenden MHC. Er

beinhaltet sowohl exprimierte Gene als auch Pseudogene. Durch ausgedehntes Linkage Disequilibrium ist das Eingrenzen dieser Verdachtsregion erschwert, was zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der genauen Lokalisation von PSORS1 geführt hat. Bisher schätzt man, dass die PSORS1-Region ca. 35-50% der Erblichkeit der Psoriasis vulgaris verantwortet (Bowcock 2005).

Seit über 40 Jahren wird die allelische Assoziation zwischen HLA Genen und Psoriasis untersucht (Russell, Schultes et al. 1972). Das HLA-Cw*0602 Allel stellte sich als der Marker mit der höchsten Signifikanz für die Vorhersage eines Erkrankungsrisikos heraus (Nair, Duffin et al. 2009; Strange, Capon et al. 2010; Tsoi, Spain et al. 2012). Diese Assoziation zeigt sich vor allem bei Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter und bei an Psoriasis guttata erkrankten Patienten (Nair, Stuart et al. 2006). In den verschiedenen Versuchen PSORS1 auf eine Region innerhalb des MHC einzugrenzen, schien HLA-C initial vielfach nicht in dem wahrscheinlichsten PSORS1-Intervall zu liegen (Balendran, Clough et al. 1999; Oka, Tamiya et al. 1999; Nair, Stuart et al. 2000; Orru, Giuressi et al. 2005). Aus diesem Grund und weil man HLA-Cw6 bislang keine definierte funktionelle Rolle in der Psoriasis zuordnen kann, wird HLA-Cw6 alternativ als Marker in starkem Linkage Disequilibrium zu dem eigentlichen PSORS1-Gen anstatt als Suszeptibilitäts-gen selbst betrachtet (Allen, Veal et al. 1999; Asumalahti, Laitinen et al. 2000; Nair, Stuart et al. 2000).

Nair et al. grenzten in einer deutsch-amerikanischen Studie die Verdachtsregion ein auf eine ca. 298 kb umfassende Region telomer zu HLA-B als das PSORS1 beinhaltende Areal (Nair, Stuart et al. 2006). Innerhalb dieses Areals liegen mindestens 10 bereits identifizierte und mit Psoriasis assoziierte Gene (Horton, Wilming et al. 2004). Bei den meisten dieser Gene konnte eine HLA-Cw6 unabhängige Assoziation nicht nachgewiesen werden. Nair et al. verglichen in ihrer Studie bestimmte Risikohaplotypen für Psoriasis (HLA-Cw6-B57, HLA-Cw6-B50) mit Nicht-Risikohaplotypen (Cw12-B38, Cw7-B7, Cw7-B8, Cw8-B65, Cw3-B62) und zeigten, dass nur die Gene HLA-C und Corneodesmin (CDSN) in dem untersuchten Areal für bestimmte Risikovarianten kodieren. Spezifische darauf folgende Untersuchungen an rekombinanten Haplotypen, die sowohl die Risikoallele HLA-Cw6 als auch CDSN*TTC tragen, zeigten, dass nur die Haplotypen, die HLA-Cw6 beinhalten, ein erhöhtes Risiko für Psoriasis tragen. Rekombinante Haplotypen, die CDSN*TTC, aber nicht HLA-Cw6 beinhalteten, zeigten keine Assoziation. Diese Ergebnisse erlauben derzeit den Schluß, dass HLA-Cw6 das PSORS1-Hauptkrankheitsallel bei Typ 1 Psoriasis ist (Helms, Saccone et al. 2005, Nair, Stuart et al. 2006, Okada, Han et al. 2014).

1.1.6.2 Weitere Verdachtsloci außerhalb Chromosom 6

Als erster außerhalb des MHC gelegener Suszeptibilitätslocus wurde PSORS2 auf Chromosom 17q25 identifiziert (Tomfohrde, Silverman et al. 1994; Hwu, Yang et al. 2005; Birnbaum, Zvulunov et al. 2006). Innerhalb PSORS2 liegt das Psoriasis-Suszeptibilitätsgen Solute Carrier Family 9, Isoform 3, Regulator 1 (SLC9A3R1), welches in verschiedenen Protein-Protein-Interaktionen involviert ist, sowie die N-Acetyltransferase 9 (NAT9). Beide Gene codieren für Proteine mit einer negativen Regulatorfunktion in der Immunzellaktivierung. Ein häufiger Haplotyp, der sowohl SLC9A3R1 als auch NAT9 trägt, ist mit einem geringfügig erhöhten Erkrankungsrisiko für Psoriasis assoziiert (Helms, Cao et al. 2003). Ein zweiter assoziierter Locus innerhalb PSORS2 codiert für das RAPTOR-Protein (Regulatory associated protein of Mammalian Target of Rapamycin), eine Proteinkinase, die Zellwachstum bzw. Proliferation als Reaktion auf bestimmte Umweltfaktoren reguliert und Ziel immunsuppressiver Medikamente wie Tacrolimus und Rapamycin ist (Hara, Maruki et al. 2002; Kim, Sarbassov et al. 2002). Eine Assoziation dieses Gens unklarer Signifikanz mit Psoriasis wurde berichtet (Helms, Cao et al. 2003; Capon, Helms et al. 2004; Liu, Krueger et al. 2007).

PSORS3 wurde auf Chromosom 4q identifiziert und beinhaltet das mögliche Kandidatengen SLC12A8 (Solute Carrier Family 12, Member 8). Es codiert für Kationen-Chlorid-gekoppelte Cotransporter mit bisher unbekanntem Transportprodukt und wurde vor allem in schwedischen Familien nachgewiesen (Hewett, Samuelsson et al. 2002). 2005 konnte es in einer deutschen Fall-Kontroll-Studie repliziert werden (Huffmeier, Lascorz et al. 2005).

Der PSORS4-Locus wurde erstmals in italienischen Familien auf Chromosom 1q21 identifiziert (Capon, Novelli et al. 1999) und beinhaltet die Gene LCE3C und LCE3B. Eine bei asiatischen und europäischen Psoriasispatienten gehäuft vorkommende Alleldeletion ist zusätzlich mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und systemischem Lupus erythematoses assoziiert (Bassaganyas, Riveira-Muñoz et al. 2013). PSORS4 liegt innerhalb des Epidermal Differentiation Complex (EDC), der mehr als 2 Mb umfasst und mehrere Gene beinhaltet, die an der epidermalen Differenzierung beteiligt sind. Dass die Produkte dieser Gene, wie z.B. das Protein Psoriasin, in psoriatisch veränderter Haut vermehrt exprimiert werden, lässt darauf schließen, dass Veränderungen von Genen, die an der Epidermiskonstruktion beteiligt sind, zur einem erhöhten Erkrankungsrisiko beitragen (Henseler 1998; Baurecht, Hotze et al. 2015).

Anhand einer Mehrzahl von Kopplungsanalysen wurden mittlerweile zwölf Verdachtsregionen bestätigt (Lowe, Suárez-Fariñas et al. 2014), hierunter Chromosom 3q21 (PSORS5) (Huffmeier, Lascorz et al. 2005), Chromosom 19p13 (PSORS6) (Huffmeier, Lascorz et al. 2009), Chromosom 1p (PSORS7) (Veal, Clough et al. 2001), Chromosom 16q (PSORS8) (Vascu, Bienertova et al. 2009) und Chromosom 4q28-32 (PSORS9) (Yan, Huang et al. 2007). Mit den durch neue genomweite Assoziationsstudien gefundenen Loci kommt man mittlerweile auf mehr als 35 Genorte (Okada, Han et al. 2014).

1.1.7 Weitere Differenzierung des PSORS1-Locus

Da bisher für den PSORS1-Locus und die darin befindlichen Gene die stärkste Assoziation mit Psoriasis vulgaris nachgewiesen werden konnte, konzentrieren sich viele Studien auf die Untersuchung und weitere Differenzierung der Gene dieses Locus.

1.1.7.1 Kandidatengene innerhalb des PSORS1-Verdachtslocus

Innerhalb des PSORS1-Verdachtslocus wurden neben HLA-C zwei weitere Gene genauer untersucht hinsichtlich ihrer potentiellen Rolle für die Psoriasis-Suszeptibilität: Corneodesmosin (CDSN) und Coiled coil α -helical rod protein 1 (CCHCR1).

Corneodesmin liegt 160 kb telomer von HLA-C, kodiert für ein in Kohäsion und Desquamation terminaler Keratinozyten involviertes desmosomales Protein (Oji, Eckl et al. 2010) und wird von terminal differenzierten Keratinozyten und in der inneren Wurzelscheide von Haarfollikeln exprimiert. Extrakutane Expression findet man in der Plazenta und im Thymus (Gallinaro, Jonca et al. 2004). Psoriatische Läsionen sind charakterisiert durch ein defektes Stratum corneum mit unreifen Corneozyten und hohem transepidermalem Wasserverlust (Goon, Yosipovitch et al. 2004). Corneodesmin wird in psoriatisch veränderter Haut bereits in den oberen Lagen des Stratum spinosum sezerniert, während in gesunder oder nichtläsionaler Haut die Expression und Sekretion erst bei Erreichen des Stratum granulosum erfolgt. Weiterhin ließ sich eine Überexpression des Gens in psoriatisch veränderter Haut nachweisen (Allen, Ishida-Yamamoto et al. 2001).

Eine Assoziation von CDSN mit Psoriasis vulgaris konnte in verschiedenen Studien und Populationen nachgewiesen werden (Orru, Giuressi et al. 2002; Ameen, Allen et al. 2005; Chang, Chou et al. 2006). Die Assoziation von CDSN und Psoriasis scheint zumindest partiell unabhängig von der HLA-C Assoziation (Schmitt-Egenolf, Windemuth et al. 2001; Orru,

Giuressi et al. 2005), während auch diskutiert wird, dass sowohl HLA-C und CDSN für die Psoriasisentstehung notwendig sind (Asumalahti, Veal et al. 2002; Capon, Toal et al. 2003). Das CCHCR1-Gen liegt ca. 110kb telomer zu HLA-C, ist hochgradig polymorph und wird in fast allen menschlichen Geweben exprimiert. Asumalahti et al. wiesen nach, dass in psoriatischen Hautläsionen CCHCR1 von Keratinozyten im Vergleich zu gesunder Haut vermehrt exprimiert wird (Asumalahti, Laitinen et al. 2000; Asumalahti, Veal et al. 2002). Weiterhin ließen sich in der Haut von Mäusen durch Überexpression von CCHCR1 psoriasisforme Läsionen provozieren (Elomaa, Majuri et al. 2004). Die Assoziation von CCHCR1 mit Psoriasis scheint jedoch deutlich schwächer als die Assoziation von HLA-C zu sein (Chia, Stuart et al. 2001; O'Brien, Holm et al. 2001). Weitere Studien ergaben wiederum eine starke Assoziation bestimmter CCHCR1-Polymorphismen mit sowohl Typ I – als auch Typ II- Psoriasis (Allen, Ameen et al. 2005; Prieto-Pérez, Solano-López et al. 2015).

Neben CCHCR1 und CDSN befinden sich innerhalb des PSORS1-Verdachtsbereiches noch weitere exprimierte Gene wie ERVK, HCG27, PSORS1C3, OTF3, TCF19, SPR1 und SEEK1 (Lowe, Bowcock et al. 2007). Auch diese wurden in verschiedenen Studien hinsichtlich ihrer Suszeptibilität untersucht, jedoch scheint keines dieser Gene vollständig die erforderlichen genetischen und funktionellen Kriterien für PSORS1 zu erfüllen (Niwa, Miyazaki et al. 2000; Chang, Tsai et al. 2003).

Eine weitere Studie zeigte Hinweise für einen Verdachtslocus innerhalb des erweiterten HLA Komplexes (Chromosom 6p21). Das Gen TRAF3IP2 kodiert das TRAF3 Interacting Protein 2, welches in die T-Zell-Immunantwort eingreift. Eine Dysregulation von TRAF3IP2 scheint einen Einfluß auf den IL-17-Signalweg und somit die Hochregulation von proinflammatorischen Faktoren zu haben (Ellinghaus, Ellinghaus et al. 2012).

Weitere Verdachtsloci beinhalten neben HLA-C drei Gene, die den Signalweg von IL-23 regulieren (IL-23A, IL-23R und IL-12B), zwei den NF- κ B-Signalweg regulierende Gene (TNIP1, TNFAIP3) und zwei Gene involviert in die Modulation von T-Zell-Immunantworten (IL-4, IL-13) (Nair, Duffin et al. 2009).

Stuart et al. identifizierten in einer Metaanalyse der zuvor genannten beiden genomweiten Studien (Ellinghaus, Ellinghaus et al. 2012; Nair, Duffin et al. 2009) drei weitere Verdachtsregionen, welche die Gene NOS2, FBXL19, PSMA6 und NFKBIA enthalten. Auch diese Gene kodieren Genprodukte, die in den Signalweg von NF- κ B und IL-17 eingreifen und somit die mögliche Wichtigkeit dieser Signalwege in der Pathogenese der Psoriasis unterstreichen.

1.1.7.2 Weitere HLA-Loci

Da die Genetik der Psoriasis vulgaris und der Einfluss der MHC-Region auf das Risiko an Psoriasis vulgaris zu erkranken weiterhin ungeklärt sind, wurden neben HLA-Cw*0602 als bisheriges Hauptrisikoallel auch weitere HLA Klasse I- und II-Gene untersucht.

Das HLA Klasse I Gen HLA-B liegt 85 kb telomer von HLA-C und wurde in verschiedenen Studien mit Psoriasis assoziiert (Feng, Sun et al. 2009). Die bisher identifizierten Risikoallele HLA-B13 und 57 stehen jedoch in starkem Linkage Disequilibrium zu HLA-C und konnten somit nicht als unabhängige Risikoallele verifiziert werden (Dorak, Shao et al. 2006).

In Bezug auf die Risikoheterogenität zwischen einem rein kutanen Befall der Psoriasis und der Psoriasisarthritis konnten Okada et al. einen Aminosäurepolymorphismus (Glutaminsäure an Position 45) in HLA-B nachweisen, welcher das Risiko an einer Psoriasisarthritis zu erkranken erhöht (Okada, Han et al. 2014). Diese Beobachtung könnte früher nachgewiesene Assoziationen der Psoriasisarthritis mit HLA-B27 erklären (Buxton, Benjamin et al. 1992). Das mit der Risikoheterogenität zwischen kutaner Psoriasis und Psoriasisarthritis assoziierte HLA-Gen scheint sich von dem Allel, das mit dem Gesamtrisiko für Psoriasis vulgaris assoziiert ist, zu unterscheiden (Okada, Han et al. 2014).

Weiterhin wurden Assoziationen der HLA-B-Aminosäurepolymorphismen Position 67 und 9 nachgewiesen. Diese Polymorphismen wurden zuvor bereits mit anderen autoimmunen Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis assoziiert (Han, Diogo et al. 2014).

Auch HLA-DRB1, HLA-DQA1 und HLA-DQB1 wurden mit Psoriasis vulgaris assoziiert (Chandran, Bull et al. 2013; Knight, Spain et al. 2012). Trotz ihres zum Teil großen Abstandes zu HLA-C wird auch hier von einer Assoziation durch Linkage Disequilibrium im Rahmen der Extended Haplotype Musters der MHC-Region ausgegangen (Feng, Sun et al. 2009).

1.1.7.3 Die MIC-Genfamilie

Die meisten Studien favorisieren eine Region in der Nähe der HLA-Klasse I Antigene HLA-B und -C, in der eine große Zahl an Nicht-HLA-Genen liegt, als PSORS1-Bereich. Da es weiterhin als schwierig erscheint zum Einen Genloci, zum Anderen die Zahl der möglicherweise involvierten Gene zu definieren, wurden auch zentromer von HLA-C liegende Gene hinsichtlich ihrer möglichen Kandidatenrolle untersucht. Der hohe Grad an Linkage Disequilibrium zwischen MICA- und HLA-B Allelen sowie die Expression von

MICA im Gewebe führen zu vermehrtem Interesse für MIC als mögliches Kandidatengen bei HLA assoziierten Erkrankungen wie Psoriasis (Groh, Steinle et al. 1998).

Die MHC class I chain-related (MIC) genes (ehemals auch Perb11 genannt) gehören zu einer Genfamilie in der Region der HLA Klasse I Gene. Bisher wurden sieben MIC Gene dieser Multigenfamilie identifiziert, von denen nur MICA und MICB transskribiert werden, während MICC, MICD, MICE, MICEF und MICG Pseudogene sind (Bahram, Mizuki et al. 1996; Bahram 2000).

MICA und MICB liegen ca. 46 bp bzw. 141 bp zentromer von HLA-B entfernt (Fodil, Pellet et al. 1999; Yao, Volgger et al. 1999; Perez-Rodriguez, Arguello et al. 2002). MICA und das zu 90% homologe MICB kodieren für Polypeptide bestehend aus 383 Aminosäuren, zusammengesetzt aus drei extrazellulären Domänen (α 1-3), einem Transmembransegment und einem zytoplasmatischen Segment mit terminaler Carboxylgruppe. Obwohl MIC homologe Merkmale mit den klassischen HLA-Molekülen aufweist, sind MIC-Moleküle nicht in der Lage, β 2-Microglobulin zu binden, Peptide zu präsentieren und antigene Strukturen zu erkennen. Man geht daher davon aus, dass die MIC-Gene eine zweite Linie der MHC Klasse I Gene darstellen, die bei Säugetieren weitgehend konserviert vorkommen, bei Mäusen allerdings scheinbar völlig fehlen (Bahram, Mizuki et al. 1996; Zwirner, Fernandez-Vina et al. 1998).

MIC-Proteine werden nicht ubiquitär exprimiert, sondern restriktiv auf Fibroblasten, Keratinozyten, gastrointestinalem Epithel, endothelialen Zellen und Monozyten. Nicht exprimiert werden MIC-Proteine auf CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen sowie B-Lymphozyten (Groh, Bahram et al. 1996; Zwirner, Fernandez-Vina et al. 1998; Zwirner, Dole et al. 1999).

Die von den MICA und -B Genen kodierten Glykoproteine sind Marker für epithelialen Stress. Ihre Oberflächenexpression kann durch zellulären oder genotoxischen Stress (Groh, Bahram et al. 1996) bzw. in malignen oder virusinfizierten Zellen hochreguliert werden (Eagle, Jafferji et al. 2009; Raulet, Gasser et al. 2013). Anders als die klassischen MHC Moleküle sind MIC-Proteine nicht durch Interferone reguliert. Sie sind als NKG2D-Liganden darauf spezialisiert, Zellstress zu signalisieren ohne dafür Peptide oder andere Liganden zu benötigen. Über einen gemeinsamen Rezeptor, NKG2D/DAP10, der auf allen humanen NK- und CD8⁺ T-Zellen vorkommt, interagieren die MIC-Proteine auch mit NK-Zellen. Sie können natürliche Killer- (NK-) Zellen und T-Zellen direkt zu veränderten Zellen leiten. Durch Aufhebung der KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor)-vermittelten NK-/T-Zell-Hemmung kommt es zur Aktivierung der zytotoxischen Zellantwort (Cerwenka, Baron et al. 2001; Diefenbach, Jensen et al. 2001; Watzl 2003). Die MIC Moleküle werden von einem

Untertyp von CD8⁺ $\gamma\delta$ -T-Zellen erkannt, der vor allem in intestinalem und epithelialem Gewebe vorherrscht. Die MIC-Oberflächenproteine werden auch auf transformierten Zellen epithelialen Ursprungs überexprimiert (Bauer, Groh et al. 1999; Groh, Rhinehart et al. 1999; Raulet, Gasser et al. 2013).

Die MIC-Moleküle sind hochgradig polymorph (Isernhagen, Malzahn et al. 2015). Die extreme Allelvariation von MICA beeinflusst die Affinität und Effektivität der Ligandenbindung zwischen MICA und NKG2D *in vitro*, wobei die funktionelle Relevanz noch weiter erforscht werden muss. Möglicherweise spielt diese Variation aber eine Rolle in der T-Zell vermittelten Antigenerkennung (Gao, Single et al. 2006). Sowohl für MICA als auch für MICB befinden sich viele der Polymorphismen in den extrazellulären Domänen, vor allem in den kodierenden Exons 2,3 und 4. Zusätzlich findet man in der Transmembranregion des MICA Proteins (Exon 5) einen Triplet Repeat Polymorphismus, bei dem man je nach der Zahl der Kopien des GCT Triplets 5 Allele unterscheidet: A4, A5, A6, A9 und A5.1 (Fodil, Laloux et al. 1996; Ota, Katsuyama et al. 1997).

Verschiedene Studien konnten bisher eine Assoziation bestimmter MICA-Allele mit Psoriasis vulgaris nachweisen, jedoch stellten sich viele dieser Verdachtloci als HLA-abhängig heraus, da MICA in starkem Kopplungsungleichgewicht mit HLA-B steht (Romphruk, Romphruk et al. 2004).

Neben Psoriasis vulgaris wurden in weiteren Studien auch Assoziationen von MIC-Genen mit anderen autoimmunen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 (Raache, Belanteur et al. 2012; Van Autreve, Koeleman et al. 2006; Gambelunghe, Brozzetti et al. 2007), Zöliakie (Rueda, Pascual et al. 2003), rheumatoider Arthritis (Kirsten, Petit-Teixeira et al. 2009), Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Glas, Martin et al. 2001; Seki, Sugimura et al. 2001; Sugimura, Ota et al. 2001; Ahmad, Marshall et al. 2002; Fdez-Morera, Rodrigo et al. 2003; Ding, Xia et al. 2005; Allez, Tieng et al. 2007) berichtet. Auch hier stellten sich viele der initial festgestellten Assoziationen als eher primäre Assoziationen mit HLA-B als mit MICA oder MICB selbst heraus (Romphruk, Romphruk et al. 2004; Field, Nejentsev et al. 2008). Fernandez-Morera et al. konnten allerdings eine HLA-unabhängige Assoziation des MICB*004-Allels mit Multipler Sklerose in einer kleinen Population nachweisen (Fernandez-Morera, Rodriguez-Rodero et al. 2008). Auch Morris et al. wiesen eine HLA-A-unabhängige Assoziation eines MICB-Allels mit systemischem Lupus erythematosus nach (Morris, Taylor et al. 2012).

Trotz der Tatsache, dass MICB eine sehr ähnliche Struktur und Funktion hat wie MICA, wurde MICB bisher wesentlich weniger untersucht. Das Ausmaß des MICB-

Polymorphismus, seine Verteilung in der Bevölkerung und somit auch potentielle Assoziationen mit Erkrankungen sind unklar. Da MICA und MICB in einer Entfernung von nur 83 bp zueinander liegen und in Linkage Disequilibrium zueinander stehen (Fischer, Arguello et al. 2000), ist es sinnvoll, die für MICA berichteten Assoziationen für MICB erneut zu evaluieren (Gonzalez, Rodriguez-Rodero et al. 2003).

Verschiedene Befunde deuten an, dass die MIC-Produkte mit Psoriasis vulgaris, aber auch anderen autoimmunen Erkrankungen assoziiert sind. Die möglicherweise damit verbundene Rolle der MIC-Proteine verbleibt bisher unklar. Durch das starke Linkage Disequilibrium bleibt es schwierig, diese Rolle durch genetische Analysen herauszuarbeiten, so dass möglicherweise funktionelle Analysen genauere Erkenntnisse liefern können.

1.2 Zielsetzung

Im Zusammenhang mit der Genetik der Psoriasis vulgaris wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt zahlreiche Verdachtsbereiche auf verschiedenen Chromosomen identifiziert. Als Bereich mit der am stärksten ausgeprägten Assoziation gilt weiterhin der als PSORS1 bezeichnete Bereich 6p21 auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 innerhalb und in der nahen Umgebung des humanen HLA-Komplexes. Entsprechend den Assoziationen der Erkrankung mit bestimmten HLA-Genen wurde das Klasse-I-Gen HLA Cw6 in weitergehenden Analysen als das entscheidende Psoriasis-assoziierte Gen identifiziert (Nair, Stuart et al. 2006). Verschiedene Arbeiten deuten allerdings darauf hin, dass in der MHC-Region weitere Gene das assoziierte Psoriasis-Risiko beeinflussen dürften (Knight, Spain et al. 2012; Feng, Sun et al. 2009). Die in dieser Arbeit untersuchten Nicht-HLA-Gene der MIC-Genfamilie liegen ebenfalls in der Umgebung des HLA-Komplexes und sind hinsichtlich ihrer Assoziation mit Psoriasis vulgaris bisher nur wenig erforscht.

Deshalb hat diese Arbeit zum Ziel,

- möglichen Hinweisen auf eine bestehende Rolle der MIC-Expression mit Psoriasis vulgaris nachzugehen,
- die kutane Verteilung der exprimierten Oberflächenmoleküle darzustellen und
- diese mögliche Expression an verschiedenen Hautproben von Psoriasispatienten zu untersuchen, um die Assoziation mit Psoriasis vulgaris in Abhängigkeit von klinischen Faktoren zu charakterisieren.

Hierbei wurden die Proben mit immunhistochemischen Färbemethoden bearbeitet, um eine mögliche Expression nachzuweisen und zu vergleichen.

2. Material und Methoden

2.1 Material

Im Zeitraum von November 2005 bis November 2006 wurde stationären und ambulanten Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsklinik Kiel biopsisch Material zur Untersuchung entnommen. Die Pat. wurden vor Entnahme der Biopsien sowohl über Risiken und mögliche Komplikationen der Biopsieentnahme als auch über deren Verwendungszweck aufgeklärt. Untersucht wurden Proben von läsionaler Haut und nicht läsionaler Haut bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, Proben ekzematös veränderter Haut und Proben von Patienten ohne entzündliche Hauterkrankungen. Es wurden Hautstanzen mit einem Durchmesser von 5 mm entnommen, bei den Proben gesunder und nicht entzündlich veränderter Haut kamen auch kleinere Anteile von Operationspräparaten zur Anwendung, sofern dieses nicht die Routinediagnostik behinderte. Diese Anteile von Operationspräparaten waren zum Einen Ausgleichsdreiecke im Rahmen von Lappenplastiken bei der Entfernung epithelialer Tumoren (n=3), zum Anderen Proben aus großzügigen Sicherheitsabständen beim Malignen Melanomen (n=3). Zur Auswertung kamen insgesamt 34 Proben: 16 läsionale Psoriasisproben, 5 nicht läsionale Proben von Psoriatikern, 6 Proben nicht entzündlicher Haut und 7 Ekzemproben.

Aus dem gewonnenen Material wurden ausschließlich Gefrierschnitte hergestellt, da die Oberflächenantigene durch die niedrigen Temperaturen besser erhalten werden und es nicht zu einer Maskierung der Antigenstruktur durch enzymatische Vernetzung kommt.

Die Proben wurden nach Entnahme in OCT (Optimal Cutting Temperature)-Medium eingebettet und in flüssigem Stickstoff schockgefroren. OCT dient hier bei als Trägermedium, dass beim Gefrieren des Materials annähernd die gleiche Konsistenz wie das Probenmaterial erreicht und damit den Schneidevorgang des Gefriermaterials erleichtert. Das Einbetten erfolgte in Kunststoffbehältern, in denen die fertigen Gefrierblöcke bei Minus 80 Grad Celsius gelagert wurden. Mithilfe eines Kryostaten wurden die Blöcke auf Minus 20 bis Minus 10 Grad Celsius erwärmt und Schnitte mit einer Dicke von 10 µm hergestellt.

2.2 Methoden

Prinzip der Immunhistochemie ist es, antigene Strukturen, wie zum Beispiel Rezeptoren, Transmitter oder Enzyme, mithilfe spezieller gegen diese gerichteten Antikörper nachzuweisen und im mikroskopischen Bild darzustellen. Wesentlich für die Aussagekraft dieser Methode ist die Spezifität der verwendeten Antikörper sowie die Stabilität der antigenen Komponenten im zu untersuchenden Gewebe.

2.2.1 Spezifische Antikörper

Als zentrale Reagenz der Immunhistochemie gelten Antikörper, wobei monoklonale von polyklonalen Antikörpern unterschieden werden.

Bei der Herstellung polyklonaler Antikörper wird ein Versuchstier durch Injektion des Antigens immunisiert. Das injizierte Antigen besitzt mehrere Epitope bzw. antigene Determinanten auf seiner Oberfläche. Im Blut des Tieres reagieren somit B-Zellen mit den verschiedenen Epitopen des Antigens mit dem Resultat von Antikörper unterschiedlicher Spezifität. Hierbei besteht die Gefahr von Kreuzreaktionen mit anderen sehr ähnlichen Antigenstrukturen, wodurch falsch positive Ergebnisse entstehen können. Ein Vorteil ist die geringere Anfälligkeit für Veränderungen am Epitop, da mehrere Epitope des Antigens erkannt werden.

Bei der Herstellung der monoklonalen Antikörper erfolgt nach der Immunisierung des Versuchstieres das Herausfiltern von Plasmazellklonen, die gegen das spezifische Antigen gerichtet sind. Hierzu werden Milz und Lymphknoten als Plasmazellproduzenten des Tieres entfernt und eine Lymphozytensuspension hergestellt. Um ein langes Überleben der Lymphozyten im Kulturmedium zu ermöglichen, fusioniert man die Zellen mit maligne entarteten, nicht sekretorischen Plasmazellen, sogenannten Myelomzellen. Das Fusionsprodukt bezeichnet man als Hybrid. Der gesuchte Hybrid wird selektiert, kultiviert und im Kulturmedium oder in der Peritonealhöhle eines Versuchstieres vermehrt. Alle aus dem Hybrid entstehenden Zellen produzieren identische spezifische Antikörper gegen das gewünschte Epitop. Neben einer hohen Spezifität liegt der Vorteil der monoklonalen Antikörper in einer garantierten Reproduzierbarkeit und dem geringen Risiko einer Kreuzreaktion. Nachteile sind die hohe Empfindlichkeit bei pH-Schwankungen und Veränderungen des Epitops, z.B. durch Denaturierung. Die entstehenden Antikörper sind meistens Immunglobuline der Klasse G.

2.2.2 Sekundärantikörper

Der Sekundärantikörper ist in der immunhistochemischen Reaktion entweder die Verbindung zwischen Primärantikörper und enzymatischem Komplex oder einem Tertiärantikörper. Der Sekundärantikörper ist auf der Seite des Primärantikörpers gegen dessen Tierspezies gerichtet, wird aber selbst aus einer anderen Tierspezies gewonnen. In dieser Arbeit wurde folgende Konstellation benutzt:

- Primärantikörper: Maus
- Sekundärantikörper: Kaninchen-Anti-Maus
- Enzymkomplex

Der Sekundärantikörper muss im Überschuss zur Reaktion zugegeben werden, damit in jedem Fall ein Fab-Fragment des Antikörpers vom Primärantikörper gebunden wird und das andere Fragment für die Bindung mit dem Enzymkomplex verfügbar bleibt.

2.2.3 Enzyme

Aufgabe der Enzyme ist es, die Antikörper-Antigen-Reaktion mikroskopisch sichtbar zu machen. Hierbei werden sowohl mit dem Sekundärantikörper konjugierte Enzyme sowie unkonjugierte Enzyme, die über einen Enzymkomplex mit hoher Affinität zum Sekundärantikörper an den Ort der Reaktion gebracht werden, verwendet.

Hier wurde das Enzym Peroxidase verwendet, welches in dem untersuchten Gewebe hauptsächlich in Granulozyten, Mastzellen und Erythrozyten vorhanden ist. Wird die endogene Peroxidase-Aktivität vor Beginn der immunhistochemischen Reaktion nicht ausreichend blockiert, kommt es zu einem vermehrten Umsetzen des verwendeten Farbstoffes mit verstärkter Hintergrundfärbung.

2.2.4 Farbstoff

Für die Reaktion mit Meerrettichperoxidase können verschiedene chromogene Substanzen angewendet werden. Hier wurde 3,3 Diaminobenzidin (DAB) als Substrat verwendet, welches mithilfe des Substratpuffers und dem als Katalysator dienenden H_2O_2 ein bräunliches Farbprodukt bildet.

2.2.5 Die Avidin-Biotin-Methode

Alle Avidin-Biotin-Methoden basieren auf der starken Affinität des Glykoproteins Avidin zu dem Vitamin Biotin. Die für das Verfahren verwendeten Reagenzien sind dabei der spezifische Primärantikörper, an den ein biotinylierter, d.h. mit Biotin konjugierter, Sekundärantikörper bindet. Zu dieser Antikörperbindung wird das mit Peroxidase gekoppelte Streptavidin gegeben. Das Glykoprotein Streptavidin besitzt vier Bindungsstellen pro Molekül, jeweils eine ist in dem Komplex mit Peroxidase gebunden. Die restlichen drei Bindungsstellen können durch das hoch affine Biotin an den Sekundärantikörper gebunden werden. Zur Sichtbarmachung der Kaskade wird die DAB-Lösung verwendet, wobei die Peroxidase das zunächst farblose Chromogen in ein bräunliches Farbprodukt umwandelt.

2.2.6 Verwendete Substanzen

Tris Buffered Saline (TBS):

NaCl 8,763 g (0,15 M)

Tris/ HCL 7,88 g (0,05 M)

NaOH 6,5 ml (1 M)

1000 ml H₂O

pH 7,4-7,6

Fixierung der Schnitte: Reines Aceton

Blockieren der Peroxidase- Aktivität: Methanol und 30% H₂O₂

Normal Rabbit Serum, Firma Dako Diagnostics, Hamburg (DAKO X0902)

Monoklonale Antikörper:

- Anti-human MICA/B Antikörper aus der Maus, Firma R&D Systems, Minneapolis, Minnesota (Catalogue number MAB13001, clone 159207)

- Spezifisch für humanes MICA/B

- Anti-human MICA Antikörper aus der Maus, Firma Immatics Biotechnologies GmbH, Tübingen (Catalogue number IMA-310-0-C200, clone AMO1)

- Spezifisch für die $\alpha 1/\alpha 2$ -Superdomäne von MICA*01,*04,*07,*08, bindet nicht an MICB*02

Da zum Zeitpunkt der Untersuchung kein spezifischer Antikörper für MICB zur Verfügung stand, wurde ein MICA/B-spezifischer Antikörper in seinem Färbeergebnis mit einem spezifischen MICA-Antikörper verglichen. Hierdurch sollte eine Differenzierung zwischen MICA und MICB erreicht werden.

Sekundärantikörper:

- Biotinyliertes Rabbit Anti-Mouse IgG, Firma DAKO Diagnostics, Hamburg (DAKO E0354)

Streptavidin-Lösung, Strept AB Complex/HRP, Firma DAKO Diagnostics, Hamburg (DAKO K0377)

Rezept: 1000 µl TBS

9 µl Streptavidin

9 µl Biotin – HRP (Horse Radish Peroxidase)

Peroxidase-Lösung und DAB-Substrat, BioGenex Kit Liquid DAB

Rezept: 1125 µl H₂O

125 µl Substrat Buffer

22,5 µl H₂O² 2,5%

1 Tropfen 3,3 Diaminobenzidin (DAB)

Gegenfärbung: Mayers Hämalanlösung

Eindeckmedium: DAKO Faramount, aqueous mounting medium

2.2.7 Durchführung der Färbung mittels der Labeled Streptavidin – Biotin – Methode

Zur Vorbereitung werden die Schnitte in reinem Aceton für 10 Minuten fixiert. Die angegebenen Substanzen werden jeweils in einer Menge von 100 µl pro Schnitt aufgebracht.

1. Löschen der endogenen Peroxidase-Aktivität in 0,6% H₂O² in Methanol für 5 Minuten.
2. Spülen der Schnitte mit H₂O, Waschen mit TBS für 5 Minuten.
3. Normal Rabbit Serum 1:5 in TBS verdünnt, Inkubationszeit 20 Minuten.
4. Primärantikörper in TBS verdünnt
MICB: 1:5, Konzentration: 10 µl/ml

MICA: 1:2,5, Konzentration: 20µl/ml

Negativkontrolle: 100µl TBS

Inkubationszeit 60 Minuten bei Raumtemperatur

5. Waschen für 5 Minuten mit TBS.

6. Biotinylierter Sekundärantikörper in TBS verdünnt:

Rabbit Anti-Mouse IgG: 1:250

Inkubationszeit 30 Minuten

7. Waschen für 5 Minuten mit TBS.

8. Streptavidin–Horse Radish Peroxidase Komplex aufbringen, Inkubationszeit 30 Minuten.

9. Waschen für 5 Minuten mit TBS.

10. Peroxidase-Lösung und Substrat (BioGenex Kit) ansetzen. Braunfärbung der Präparate unter dem Mikroskop kontrollieren. Inkubationszeit je nach Färbung 5-15 Minuten.

11. Spülung und Waschen in H²O.

12. Gegenfärbung der Schnitte.

13. Spülung in H²O. Trockentupfen der Schnitte.

14. Eindecken der Schnitte.

2.3 Auswerten der Schnitte

Sowohl MICA als auch MICA/B zeigten eine Anfärbung in der Epidermis bevorzugt in der direkt subcornealen Schicht. Eine alleinige Anfärbung der dermalen Drüsenepithelien wurde nicht als positive Reaktion im Sinne der Auswertung gewertet (s. **Abb. 8**). Eine Anfärbung von weiteren dermalen Strukturen wie Bindegewebe, Endothel oder Infiltrat konnte nicht festgestellt werden.

Ausgewertet wurde die Anfärbung und deren Intensität in drei Schichten der Epidermis: subcorneale, mittlere und basale Epidermis sowie im subepithelialen Infiltrat.

In manchen Präparaten kam es unter anderem durch die Färbetechnik bedingt zu minimalen als unspezifisch interpretierbaren Anfärbungen. Diese nur schwach ausgeprägten Anfärbungen wurden ebenfalls nicht als positive Reaktion betrachtet und in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt bzw. als negative Farbreaktion behandelt.

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket SAS 9.2 (SAS, München) durchgeführt. Die deskriptive Statistik folgt Standardmethoden (Sachs 1990, Gardner 1989). Hier kamen für die Darstellung repräsentativer Zentralwerte je nach Verteilung arithmetische Mittelwerte oder Medianwerte zur Anwendung, ergänzt durch die Angabe von Standardabweichungen und/oder 95%-Vertrauensbereichen. Die Darstellung kategorisierter Merkmale in der beschreibenden Statistik geschah unter Angabe von absoluten Zahlen, Prozentsätzen sowie Mehrfeldertafeln. Unterschiede in den Häufigkeiten wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanzen geprüft. Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Mittels der durchgeführten immunhistologischen Färbungen wurde die Expression von MIC-Proteinen auf Keratinozyten bei Psoriasis vulgaris untersucht. Hierbei wurden die beiden Antikörper MICA und MICA/B hinsichtlich ihrer Farbreaktion in den verschiedenen Proben verglichen. Verwendet wurden Proben läsionaler und nicht läsionaler psoriatischer Haut sowie Proben ekzematös veränderter Haut und Haut von Personen ohne entzündliche Hauterkrankungen.

Insgesamt wurden 34 Patientenproben immunhistologisch angefärbt und ausgewertet. Zur Verfügung standen 6 Biopsien nicht entzündlicher Haut, 16 Biopsien aus läsionaler psoriatisch veränderter Haut, 5 Biopsien aus nichtläsionaler Haut von Psoriasispatienten, und 7 Ekzembopsien. Hierzu wurde Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsklinik Kiel nach vorheriger Aufklärung und Einverständniserklärung mittels einer 5mm Stanzbiopsie die jeweilige Probe entnommen, in flüssigem Stickstoff schockgefroren, in Aceton fixiert und mittels der Avidin-Biotin-Methode gefärbt (siehe Material und Methoden).

Im Folgenden wird zunächst das Patientenkollektiv mit den jeweiligen Diagnosen dargestellt. Darauf folgt die Darstellung der Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen.

3.1 Patientenkollektiv

Tabelle 3.1.1: Proben läsionale Haut von Psoriasispatienten (Pso)

Patient	Alter	Geschlecht	Alter bei Beginn	Form der Psoriasis	Entnahmeort der Probe	Rötung	Schuppung	Infiltration	Bemerkung
I1	54	Weiblich	50	Palmoplantar	Fußrand li.	+	0	+	
I2	40	männlich	6	Guttata	Unterarm li.	+++	0	+	Hochakut
I3	76	Weiblich	66	Plaque	Schulter re.	++	+	+	Lokaltherapie
I4	32	männlich	16	Plaque	Nacken	++	+	+	Lokaltherapie
I5	76	männlich	66	Plaque	Oberarm re.	+	+	+	
I6	29	männlich	k. A.	Guttata	Rücken	++	+++	+++	
I7	38	männlich	24	Plaque	Rücken	+	+	+	
I8	24	weiblich	23	Plaque	Oberschenkel re.	+	+	+	
I9	64	männlich	9	Plaque	Unterschenkel re.	++	+++	+	
I10	67	männlich	58	Plaque	Unterschenkel li.	++	+++	++	
I11	47	Weiblich	40	Plaque	Oberarm re.	+++	+++	+++	
I12	42	männlich	21	Plaque	Schulter re.	+++	++	++	
I14	46	männlich	18	Plaque	Rücken	++	+++	++	
I15	51	Weiblich	49	Plaque	Nacken	+	++	+	Lokaltherapie
I16	55	männlich	45	Plaque	Rücken	+	+	+	

0 = keine Rötung/Schuppung/Infiltration, + = geringe Rötung/ Schuppung / Infiltration, ++ = mäßige Rötung/Schuppung/Infiltration, +++ = starke Rötung/ Schuppung/Infiltration, k. A. = keine Angabe

Hinsichtlich der Lokalisation der Probenentnahme und des Geschlechts der Probanden ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Färbeergebnisses feststellen.

Tabelle 3.1.2: Proben nicht läSIONALER Haut von Psoriasispatienten (Pso)

Patient	Alter	Geschlecht	Form der Psoriasis	Entnahmeort der Probe	Bemerkung
III1	47	weiblich	Plaque	Oberarm rechts	Entspricht Patient I11 läsionale Psoriasis
III2	77	weiblich	Plaque	Nacken	Entspricht Patient I3 läsionale Psoriasis
III3	30	männlich	Plaque	Rücken	
III4	55	männlich	Plaque	Rücken	Entspricht Patient I16 läsionale Psoriasis
III5	62	männlich	Plaque	Oberschenkel re.	

Tabelle 3.1.3: Proben klinisch gesunder Haut ohne entzündliche Erkrankung

Die 6 Hautproben von Personen ohne entzündliche Hauterkrankungen stammen aus den gesunden Anteilen von Operationspräparaten wie Ausgleichsdreiecken bei Lappenplastiken im Rahmen der Entfernungen von Hauttumoren (n=6).

Patient	Alter	Geschlecht	Entnahmeort der Probe	Bemerkung
II1	62	männlich	Glutealbereich	
II2	74	männlich	Rücken	
II3	40	männlich	Rücken	
II4	87	weiblich	Retroaurikulär re.	
II5	84	männlich	Gesicht	
II6	51	männlich	Rücken	

Tabelle 3.1.4: Proben Ekzem

Die Proben ekzematös veränderter Haut entstammen Pat. mit allergischen Kontaktekzemen im Rahmen von Epikutantestungen (n=3) und sonstigen ekzematösen Hauterkrankungen (n=4).

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Entnahmeort der Probe	Bemerkung
IV1	33	weiblich	Allergisches Kontaktekzem	Rücken	Epikutantestung
IV2	27	weiblich	Allergisches Kontaktekzem	Rücken	Epikutantestung
IV3	51	männlich	Ekzematöser Herd	Rücken	
IV4	71	männlich	Allergisches Kontaktekzem	Unterarm li.	
IV5	54	männlich	Generalisiertes pruriginöses Ekzem	Oberarm li.	Hochakut
IV6	81	männlich	Asteatotisches Ekzem bei atopischer Diathese	Oberarm re.	
IV7	43	weiblich	Allergisches Kontaktekzem	Rücken	Epikutantestung

3.2 Farbreaktionen der Antikörper

3.2.1 Farbreaktion des Antikörpers Anti-MICA/B

Bei dem primären Antikörper Anti-MICA/B wurden Präparate mit unterschiedlichen Konzentrationen des Antikörpers gefärbt, um ein optimales Färbeergebnis zu erzeugen. Er wurde in den Konzentrationen 10 µg/ml und 20 µg/ml verwendet. Bei 10 µg/ml zeigte sich bereits ein gutes Farbergebnis. Die Anfärbung in der höheren Konzentration von 20 µg/ml war deutlich kräftiger, bewirkte jedoch bereits eine leichte Überfärbung des Präparates, weshalb wir uns für die niedrigere Konzentration von 10 µg/ml entschieden. Der primäre Antikörper Anti-MICA/B wurde deshalb bei allen Proben in einer Konzentration von 10 µg/ml verwendet.

Der sekundäre Antikörper wurde in den zwei Verdünnungen 1:250 und 1:400 getestet. Da die Verdünnung 1:250 eine kräftigere Farbreaktion auslöste, wurde diese bei allen Präparaten angewendet.

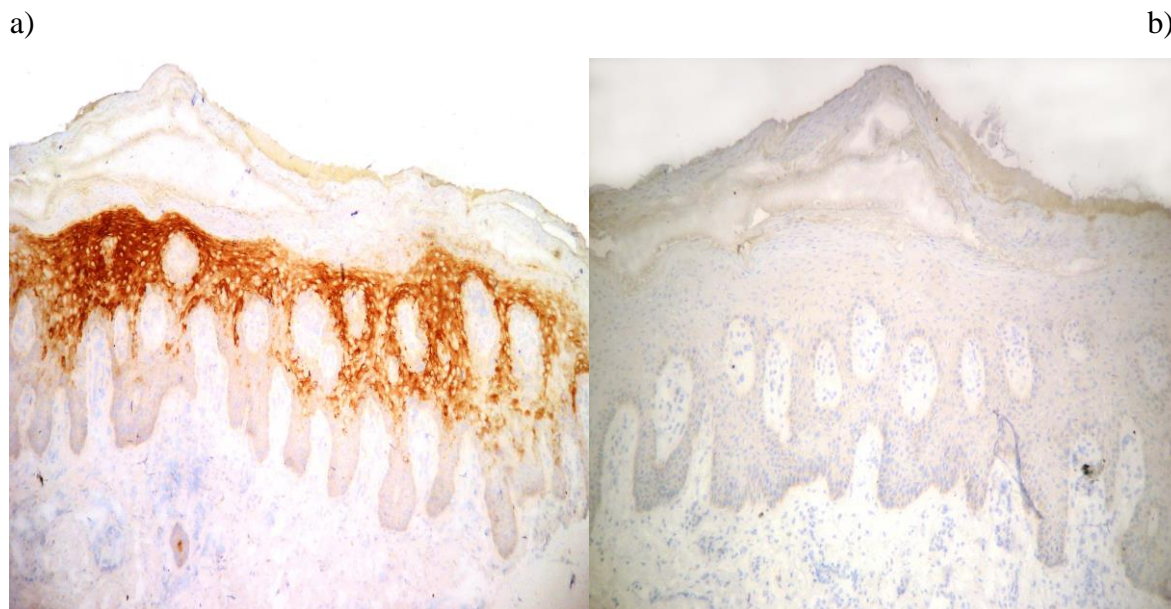
Zeigte sich bei den mit Anti-MICA/B gefärbten Präparaten eine positive Reaktion, so war diese in allen Fällen direkt subcorneal lokalisiert, reichte jedoch meistens bis in die mittlere Schicht der Epidermis und nahm in ihrer Intensität nach basal ab (siehe **Abb. 1**). Eine positive Anfärbung des subepithelialen Infiltrats war in keinem Präparat festzustellen.

3.2.2 Farbreaktion des Antikörpers Anti-MICA

Um auch für diesen primären Antikörper die optimale Konzentration zu finden, wurden Präparate mit den Konzentrationen von 10 µg/ml, 20 µg/ml und 50 µg/ml gefärbt. Bei den Färbungen mit 10 µg/ml erhielten wir eine deutlich schwächere Anfärbung als bei einer Konzentration von 20 µg/ml. Bei Anwendung der Konzentration von 50 µg/ml waren die Präparate deutlich überfärbt, so dass wir uns für die mittlere Konzentration 20 µg/ml entschieden. Der primäre Antikörper Anti-MICA wurde also bei allen Proben in einer Konzentration von 20 µg/ml verwendet.

Ebenso wurde der sekundäre Antikörper in einer Verdünnung von 1:250 und 1:400 verwendet. Hierbei stellte sich die Verdünnung von 1:250 als geeignet heraus, da sich in der höheren Verdünnung ein zu schwaches Farbbild ergab.

Für MICA zeigte sich allenfalls eine schwache Anfärbung direkt unterhalb des Stratum corneum, die sich schmal und bandförmig darstellt (siehe **Abb. 3**). Insgesamt war die Färbung für MICA eher schwach ausgeprägt, so dass wir diese Farbreaktion aufgrund ihres Anfärbungsmusters als möglicherweise artifiziell und somit negativ werteten.



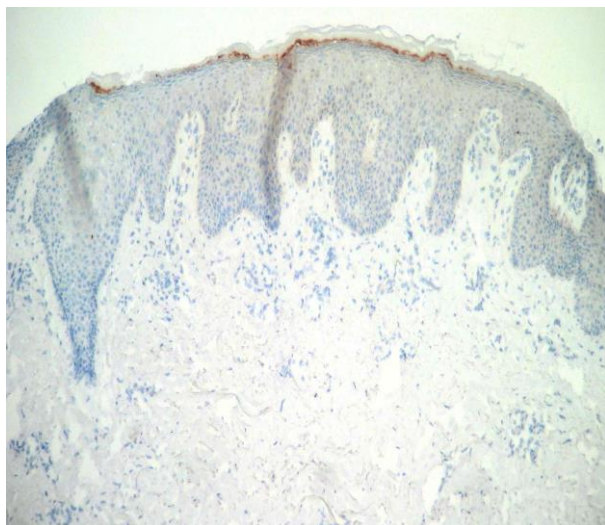
a) Abbildung Nr. 1 (10fache Vergrößerung):

Expression von MICA/B bei lässionaler Haut (Pso) I14 (Plaque-Psoriasis, Entnahmeort Rücken)

b) Abbildung Nr. 2 (10fache Vergrößerung):

Farbreaktion von Anti-MICA bei lässionaler Haut (Pso) I14 ((Plaque-Psoriasis, Entnahmeort Rücken)

c)



d)



c) Abbildung Nr. 3 (10fache Vergrößerung)

Farbreaktion von Anti-MICA bei läSIONALER Haut (Pso) I4 (Plaque-Psoriasis, Entnahmeort Nacken)

d) Abbildung Nr. 4 (10fache Vergrößerung):

Expression von MICA/B bei läSIONALER Haut (Pso) I4 (Plaque-Psoriasis, Entnahmeort Nacken)

3.3 Färbeverhalten der Antikörper in der Haut von Patienten ohne entzündliche Hauterkrankung

Tabelle 3.3.1: Expression von MICA/B in der Haut von Patienten ohne entzündliche Hauterkrankung

Patient	Farbreaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
II1	Negativ	0	0	0	0
II2	Positiv	++	++	0	0
II3	Negativ	0	0	0	0
II4	Negativ	0	0	0	0
II5	Negativ	0	0	(+)	0
II6	Negativ	0	0	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

Bei den Proben ohne entzündliche Hauterkrankung zeigte eine von 6 Proben (16,6%) eine positive Anfärbung (siehe **Abb. 5**). Im Fall der positiven Probe II2 kam es zu einer starken Färbung im Bereich der subcornealen und mittleren Epidermis. Das subepitheliale Infiltrat war negativ (0%).

Der Patient II2, bei dem es zu einer positiven Farbreaktion kam, war zum Zeitpunkt der Biopsie 72 Jahre alt und männlichen Geschlechts. Wie sich eruieren ließ, stammte die verwendete Probe in diesem Fall aus einem Ausgleichsdreieck in der Nähe einer entzündlichen Lappennekrose nach Entfernung eines epithelialen Tumors.

Tabelle 3.3.2: Expression von MICA bei klinisch gesunder Haut ohne entzündliche Hauterkrankung

Patient	Farb-reaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
II1	Negativ	0	0	0	0
II2	Negativ	0	0	0	0
II3	Negativ	0	0	0	0
II4	Negativ	0	0	0	0
II5	Negativ	0	0	0	0
II6	Negativ	0	0	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

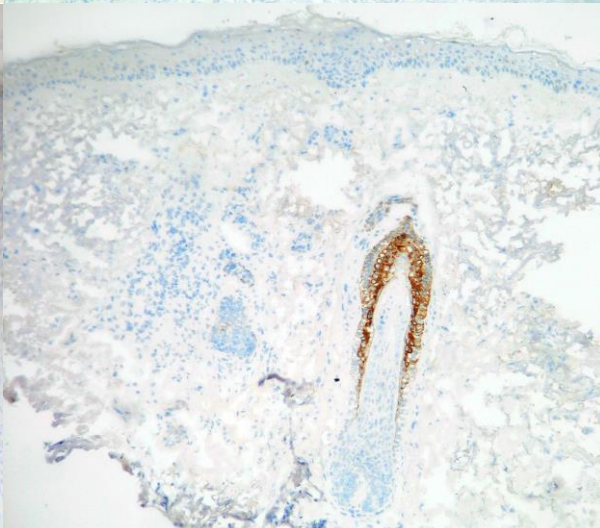
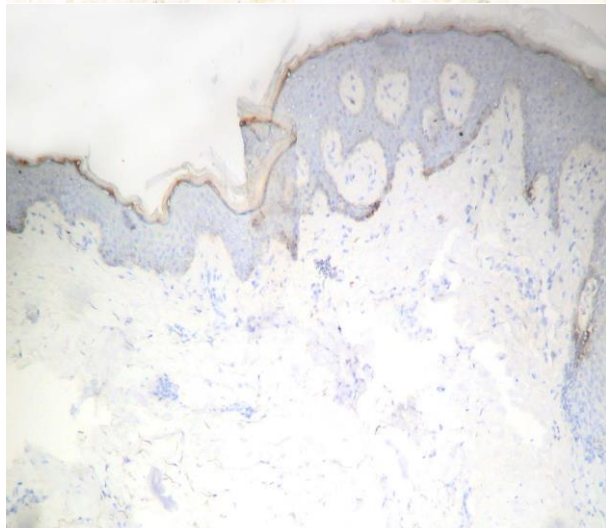
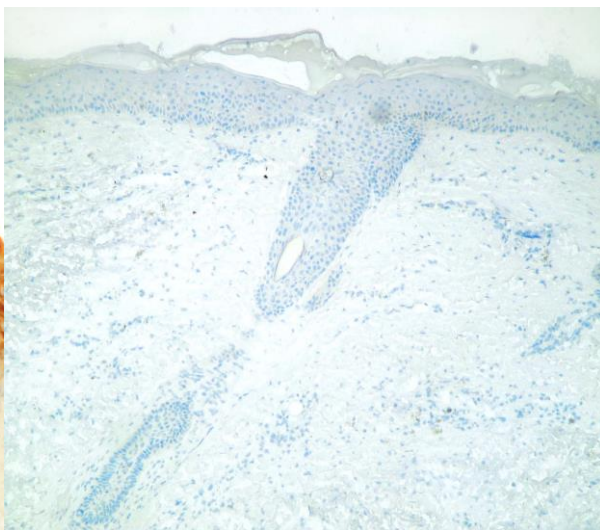
MICA zeigte bei keiner der 6 Hautproben ohne entzündliche Erkrankung eine spezifische Anfärbung der Epidermisschichten oder des subepithelialen Infiltrats (0%) (siehe **Abb. 6 und 7**).

Das Alter dieser Patienten lag zwischen 40 und 87 Jahren; eine Patientin war weiblich, fünf Patienten männlich.

a)



b)



c)

d)

a) Abbildung Nr. 5 (10fache Vergrößerung):

Expression von MICA/B bei Haut ohne entzündliche Hauterkrankung II2 (Ausgleichsdreieck in der Nähe einer entzündlichen Lappennekrose, Entnahmeort Rücken)

b) Abbildung Nr. 6 (10fache Vergrößerung):

Negative Expression von MICA bei Haut ohne entzündliche Erkrankung II5 (Ausgleichsdreieck, Entnahmeort Gesicht)

c) Abbildung Nr. 7 (10fache Vergrößerung):

Farbreaktion für MICA (a. e. artifiziell) bei Haut ohne entzündliche Erkrankung II3 (Ausgleichsdreieck, Entnahmeort Rücken)

d) Abbildung Nr. 8 (10fache Vergrößerung):

Solitäre Anfärbung von Drüsenepithel mit MICA/B bei Haut ohne entzündliche Erkrankung III (Ausgleichsdreieck, Entnahmeort gluteal)

3.4 Färbeverhalten der Antikörper bei Psoriasis

3.4.1 Expression von MICA/B bei läsionalen Hautproben (Pso)

Tabelle 3.4.1a: Expression von MICA/B bei läsionaler Haut (Pso)

Patient	Farb-reaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
I1	Negativ	0	0	0	0
I2	Negativ	0	0	0	0
I3	Positiv	+++	++	+	0
I4	Positiv	++	0	0	0
I5	Positiv	++	+	0	0
I6	Positiv	+++	++	0	0
I7	Negativ	(+)	0	0	0
I8	Negativ	0	0	0	0
I9	Negativ	0	0	0	0
I10	Negativ	(+)	0	0	0
I11	Negativ	0	0	0	0
I12	Positiv	+++	+	0	0
I13	Positiv	++	++	0	0
I14	Positiv	++	++	0	0
I15	Positiv	+++	(+)	0	0
I16	Negativ	(+)	(+)	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

Für MICA/B zeigte sich in acht der insgesamt 16 Proben eine positive Anfärbung (50%). Die Farbreaktion für MICA/B war deutlich stärker ausgeprägt und wie im Folgenden dargestellt weiter in der Epidermis ausgebreitet als für MICA. Die Färbung war in allen Fällen in der subcornealen Epidermis lokalisiert (100%) (siehe **Abb. 9**), in allen der acht Fälle (100%)

ebenfalls in der mittleren Epidermisschicht und in einem Fall (12,5%) in der basalen Epidermis festzustellen. Im subepithelialen Infiltrat war in keinem Fall eine Farbreaktion zu sehen (0%).

Von den entsprechenden acht Probanden mit positiver Farbreaktion war ein Proband an Psoriasis guttata erkrankt, die Übrigen an Psoriasis vulgaris vom Plaquetyp. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Probenentnahme lag zwischen 29 und 76 Jahren; zwei Patienten waren weiblich, sechs männlich. Das Alter bei Beginn der Erkrankung lag zwischen dem 16. und 66. Lebensjahr. 3 Fälle waren bei der Probenentnahme kurzfristig (<24 Stunden) lokaltherapeutisch anbehandelt gewesen (37,5%).

3.4.2 Expression von MICA/B bei nicht läSIONALen Hautproben (Pso)

Tabelle 3.4.2a: Expression von MICA/B bei nicht läSIONALer Haut (Pso)

Patient	Farb-Reaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
III1	Negativ	0	0	(+)	0
III2	Negativ	0	0	0	0
III3	Negativ	0	0	0	0
III4	Negativ	0	0	0	0
III5	Positiv	+	++	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

Von 5 nicht läSIONALen Hautproben (Pso) war bei einer Probe (20%) eine positive Färbung zu sehen. Bei der Probe III5 war sowohl in der subcornealen Epidermis als auch in der mittleren Schicht der Epidermis eine Farbreaktion lokalisiert (siehe **Abb. 10**). Das subepitheliale Infiltrat war nicht angefärbt.

Der Proband III5 war an Psoriasis vom Plaquetyp erkrankt und zum Zeitpunkt der Biopsie 62 Jahre alt und männlichen Geschlechtes.

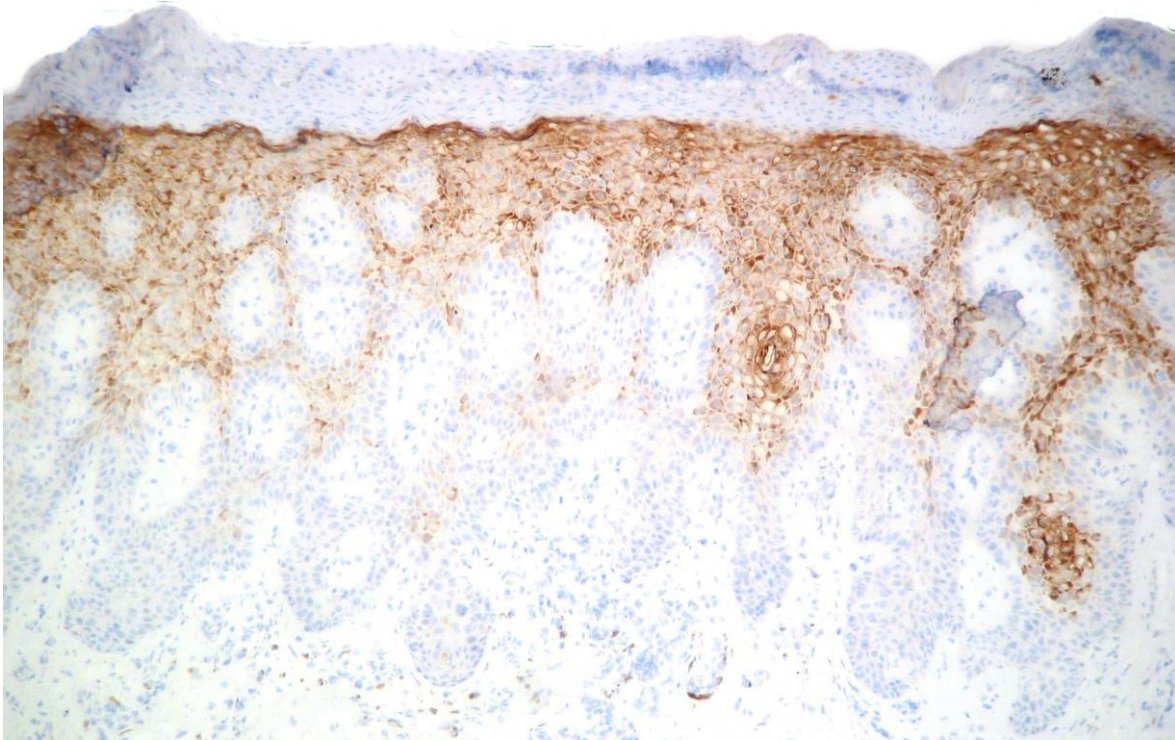


Abbildung Nr. 9 (10fache Vergrößerung):

Expression von MICA/B in einer Psoriasisläsion Patient I3 (Plaque-Psoriasis, rechte Schulter)

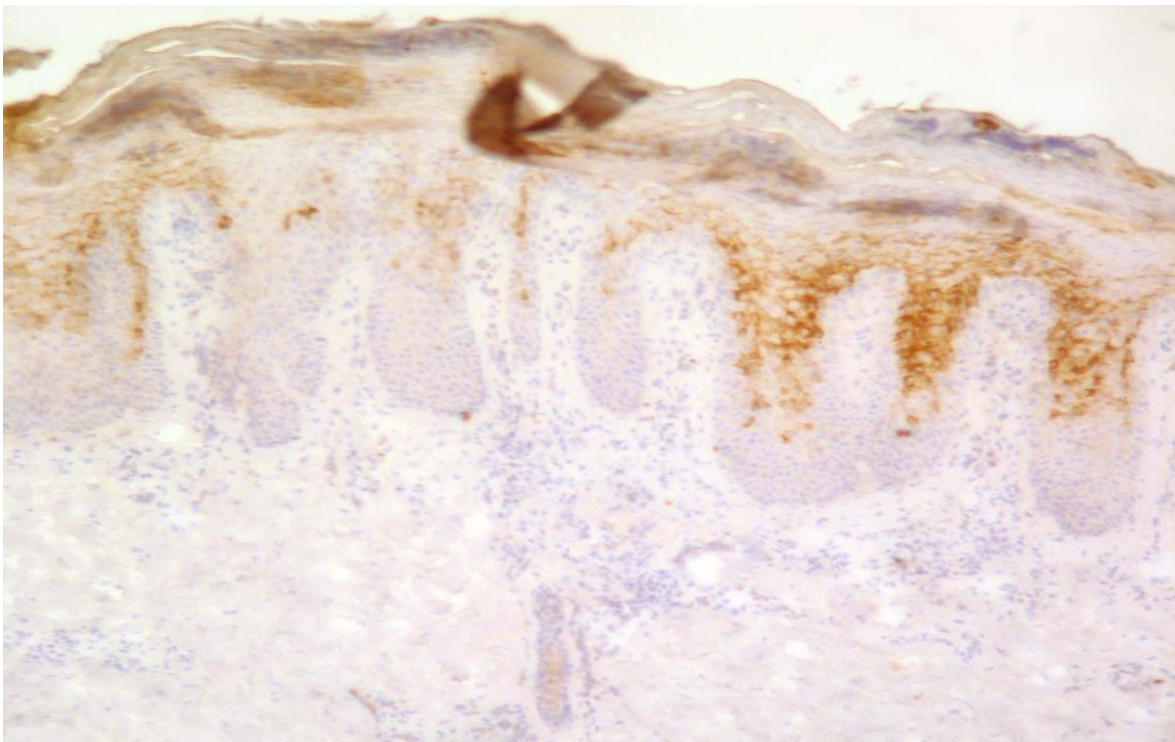


Abbildung Nr. 10 (10fache Vergrößerung):

Expression von MICA/B bei nicht läSIONALER Haut Patient III5 (Plaque-Psoriasis, rechter Oberschenkel)

3.4.3 Expression von MICA bei läsionalen Hautproben (Pso)

Tabelle 3.4.3.1a: Expression von MICA bei läsionaler Haut (Pso)

Patient	Farbreaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
I1	Negativ	0	0	0	0
I2	Negativ	0	0	0	0
I3	Negativ	(+)	0	0	0
I4	Negativ	(+)	0	0	0
I5	Negativ	(+)	0	0	0
I6	Negativ	0	0	0	0
I7	Negativ	(+)	0	0	0
I8	Negativ	0	0	0	0
I9	Negativ	0	0	0	0
I10	Negativ	0	0	0	0
I11	Negativ	0	0	0	0
I12	Negativ	(+)	0	0	0
I13	Negativ	(+)	(+)	0	0
I14	Negativ	0	0	0	0
I15	Negativ	0	0	0	0
I16	Negativ	0	0	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

MICA zeigte bei 6 von 16 Proben (37,5%) läsionaler Haut (Pso) eine schwache subcorneale Farbreaktion, die als unspezifische Reaktion gewertet wurde. Somit kam es bei keiner läsionalen Probe (Pso) zu einer positiven Farbreaktion (0%).

Die 16 läsionalen Hautproben (Pso) stammen von Patienten mit Psoriasis vulgaris vom Plaquetyp (13), Psoriasis guttata (2) und Psoriasis pustulosa palmoplantaris (1). Das Alter der Patienten lag zwischen 24 und 76 Jahren. 11 der Patienten waren männlich, fünf Personen weiblich. Das Alter zu Beginn der Erkrankung lag bei den Patienten zwischen dem 6. und 66.

Lebensjahr. 3 der 16 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Probeentnahme unter kurzfristiger (<24 Stunden) Lokalthherapie (33,3%).

3.4.4 Expression von MICA bei nicht läSIONALEN Hautproben (Pso)

Tabelle 3.4.4.1a: Expression von MICA bei nicht läSIONALER Haut (Pso)

Patient	Farbreaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
III1	Neg.	0	0	0	0
III2	Neg.	0	0	0	0
III3	Neg.	0	0	0	0
III4	Neg.	0	0	0	0
III5	Neg.	0	0	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

In den fünf Proben nicht befallener Haut von Psoriasispatienten kam es in keinem Fall zu einer positiven Anfärbung der drei Schichten der Epidermis oder des subepithelialen Infiltrates (0%).

Alle Proben stammten von Patienten mit Psoriasis vulgaris vom Plaque Typ. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Probenentnahme lag zwischen 47 und 77 Jahren; zwei Probanden waren weiblich, drei Probanden männlich.

3.5 Färbeverhalten der Antikörper bei Ekzemerkrankungen

3.5.1 Expression von MICA/B bei Ekzemen

Tabelle 3.5.1a: Expression von MICA/B bei Ekzemen

Patient	Farb- reaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
IV1	Negativ	0	0	0	0
IV2	Negativ	0	0	0	0
IV3	Negativ	0	0	0	0
IV4	Positiv	++	+	0	0
IV5	Positiv	++	++	0	0
IV6	Negativ	0	0	0	0
IV7	Positiv	++	+	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

Bei den Ekzempben zeigten 3 von 7 Proben (42,9%) eine positive Reaktion. Auch bei diesen Proben zeigte sich die stärkste Reaktion in der subcornealen Epidermis (100%). Die mittlere Epidermis war ebenfalls in allen drei positiven Proben mitangefärbt (100%), jedoch nahm die Intensität bei den beiden Kontaktekzemen in Richtung der basalen Epidermis ab, während die mittlere Epidermis bei der Probe aus dem generalisierten Ekzem ebenso stark angefärbt war wie subcorneal (siehe **Abb. 11**). Die basale Epidermis und das subepitheliale Infiltrat war in keiner Probe positiv (0%).

Das Alter der 3 Patienten mit positivem Ergebnis lag zwischen 43 und 71 Jahren. Davon waren 2 Patienten männlich, eine Probandin weiblich. 2 der 3 Proben entstammten allergischen Kontaktekzemen, die dritte Probe einem generalisierten pruriginösen Ekzem.

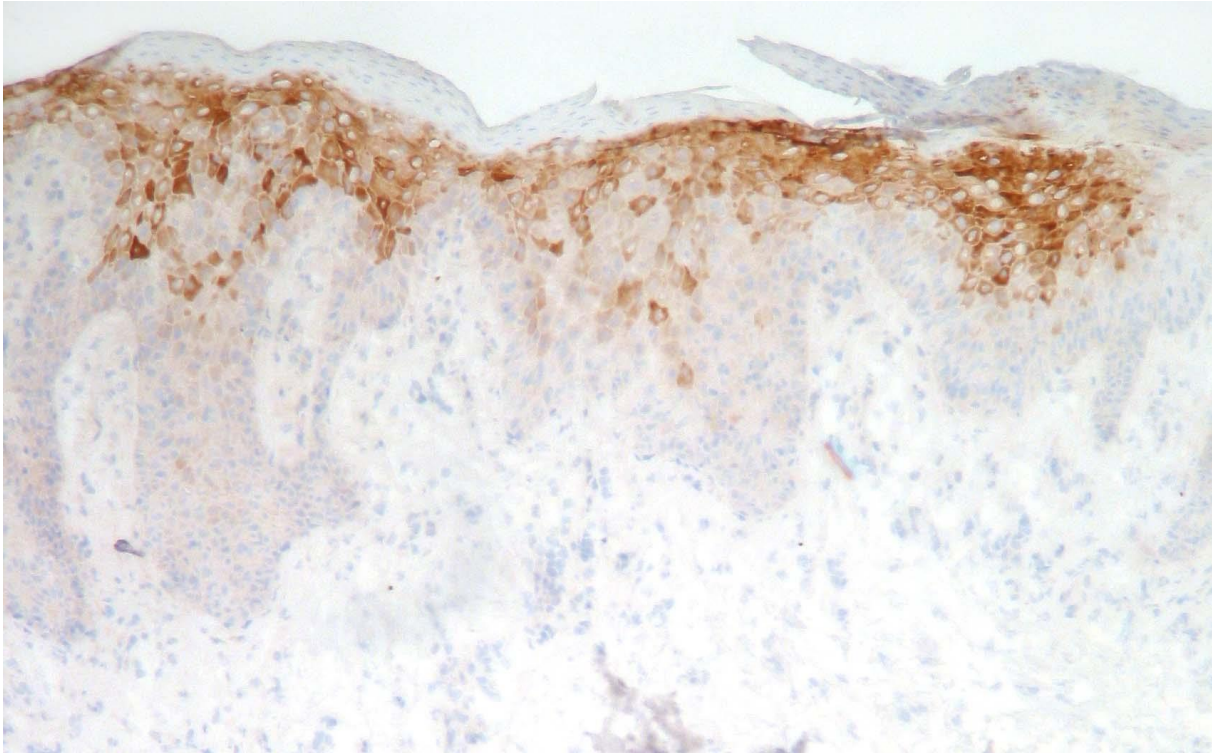


Abbildung Nr. 11 (10fache Vergrößerung):

Expression von MICA/B bei ekzematös veränderter Haut Patient IV4 (Allergisches Kontaktekzem, linker Unterarm)

3.5.2 Expression von MICA bei Ekzemen

Tabelle 3.5.2a: Expression von MICA bei Ekzemen

Patient	Farbreaktion	Subcorneale Epidermis	Mittlere Epidermis	Basale Epidermis	Subepitheliales Infiltrat
IV1	Negativ	0	0	0	0
IV2	Negativ	(+)	0	0	0
IV3	Negativ	0	0	0	0
IV4	Negativ	0	0	0	0
IV5	Negativ	0	0	0	0
IV6	Negativ	0	0	0	0
IV7	Negativ	(+)	0	0	0

Negativ: keine (0) oder schwache (+) Anfärbung der Epidermis

Positiv: + = leichte Anfärbung, ++ = starke Anfärbung, +++ = sehr starke Anfärbung

Bei den Proben ekzematös veränderter Haut kam es in keiner von 7 Biopsien zu einer positiven Reaktion (0%). In zwei Fällen zeigte sich eine schwache Anfärbung subcorneal, die als unspezifisch gewertet wurde (siehe **Abb. 12**). Eine Farbreaktion in den beiden unteren Schichten der Epidermis sowie des subepithelialen Infiltrates konnte nicht festgestellt werden (0%).

Die sieben Ekzemhautproben stammten aus allergischen Kontaktekzemen (5), aus einem asteatotischem Ekzem (1) und aus einem generalisiert pruriginösem Ekzem (1). Die Patienten waren zwischen 27 und 81 Jahre alt; drei waren weiblichen und 4 männlichen Geschlechts.

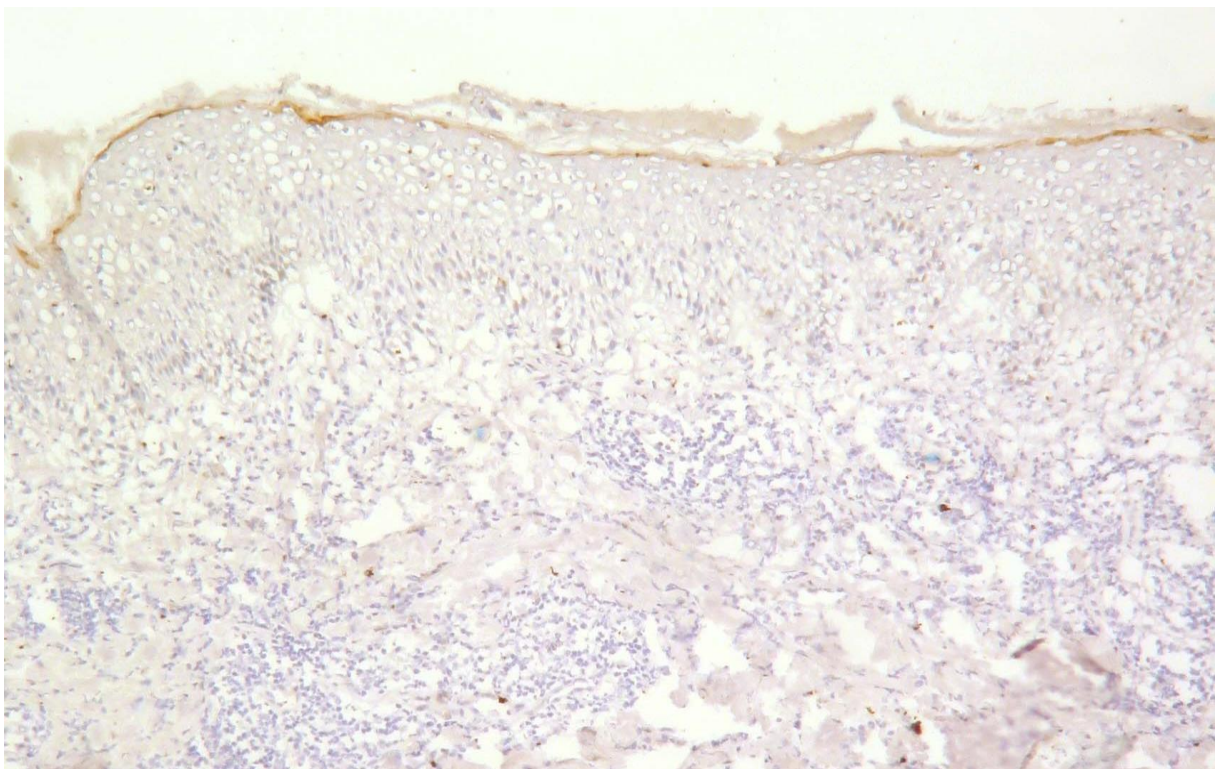


Abbildung Nr. 12 (10fache Vergrößerung):

Anfärbung für MICA bei ekzematös veränderter Haut Patient IV7 (Allergisches Kontaktekzem bei Epikutantestung, Rücken)

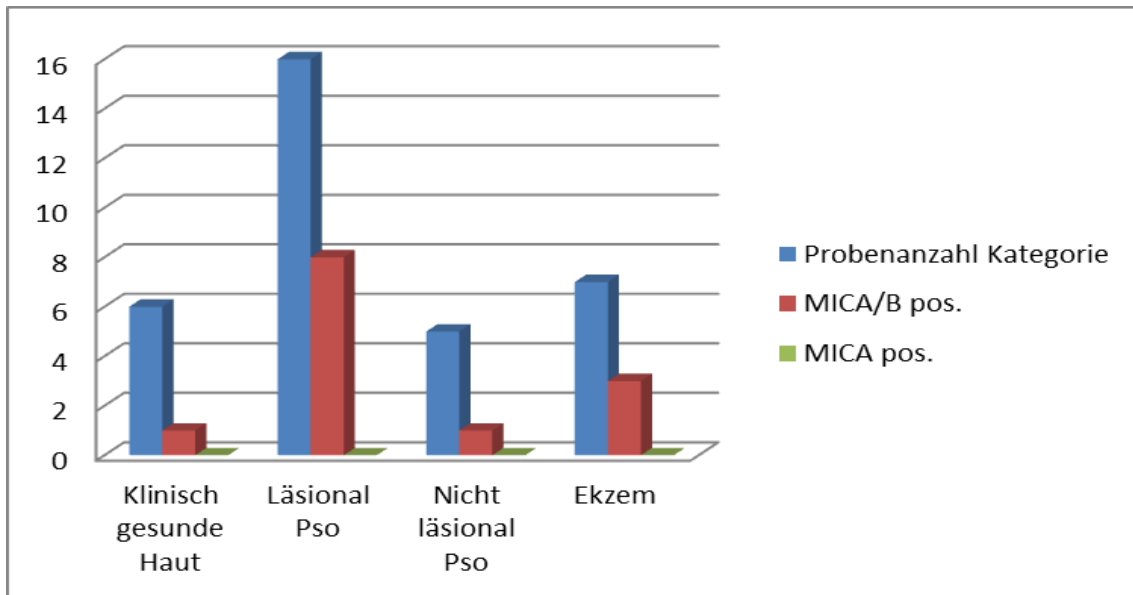


Diagramm Nr. 1: Verteilung der Expression von MICA und MICA/B in den vier Kategorien

3.6 Vergleich der Expression von MICA und MICA/B

Zwar zeigte sich bei beiden Antikörpern eine Anfärbung der oberen Epidermisschichten, jedoch war diese von unterschiedlicher Ausprägung.

Generell zeigte sich für MICA eine geringere Anfärbung der Präparate. Es färbte sich ein direkt subcorneales Band an, welches sich nur sehr schmal und häufig mit Unterbrechung zeigte. Diese wurde nicht als positive Farbreaktion gewertet, da eine solche Farbreaktion möglicherweise artifiziell entstanden sein könnte. Im Gegensatz dazu kam es bei MICA/B zu einer deutlich ausgeprägteren Farbreaktion. Diese war am Stärksten subcorneal festzustellen, jedoch reichte sie bis in die mittlere Epidermis mit meist geringer werdender Intensität nach basal. In der basalen Schicht der Epidermis konnte für MICA in keiner Probe eine Anfärbung festgestellt werden (0%), für MICA/B in einer von insgesamt 34 Proben (2,9 %). Sowohl für MICA als auch für MICA/B war in keiner Probe eine Anfärbung des subepithelialen Infiltrats festzustellen (0%).

Weiterhin zeigte sich für MICA/B in einigen Fällen eine deutliche Anfärbung dermalen Drüsen (29,4%). Dieses wurde für MICA in keiner Probe beobachtet (0%). Eine alleinige Färbung der Drüsenepithelien der Dermis wurde nicht als positive Farbreaktion gewertet. Von den 11 läsionalen Proben, in denen MICA/B eine positive Farbreaktion erzeugte, kam es für MICA in keiner zu einem positiven Ergebnis (0%).

Von den drei Ekzemhautproben, in denen MICA/B eine positive Anfärbung zeigte, war keine Probe auch für MICA positiv (0%).

3.7 Korrelation der klinischen Ausprägung der Psoriasis und der Expression von MICA/B

Tabellen 3.7.1: Klinische Ausprägung und Expression

Klinik	MICA/B positiv	MICA/B negativ	Klinik	MICA/B positiv	MICA/B negativ
Rötung 0/+	1	2	Schuppung 0/+	1	1
Rötung ++/+++	7	6	Schuppung ++/+++	7	7

OR=2,33 (p=0,52)

OR=1,0 (p=1,00)

Klinik	MICA/B positiv	MICA/B negativ
Infiltration 0/+	4	6
Infiltration ++/+++	4	2

OR=3,0 (p=0,30)

Bei der Betrachtung der Psoriasis typischen Hauterscheinungen Rötung, Schuppung und Infiltration und deren Ausprägung bei den einzelnen Patienten sowie dem Vergleich mit den Resultaten der Färbungen für MICA/B lässt sich keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) zwischen der klinischen Ausprägung und der Farbreaktion herleiten. Zumindest für Rötung und Infiltration lässt sich jedoch aufgrund der Odds Ratio (OR) > 1 eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Expression der MIC-Proteine bei ausgeprägter Klinik herleiten.

4. Diskussion

Die Psoriasis vulgaris ist eine weit verbreitete, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, deren Pathogenese nach wie vor nicht vollständig geklärt ist. Belastbare Daten lassen bei der Psoriasis vulgaris eine T-Zell-vermittelte autoimmune Erkrankung vermuten. Seit vielen Jahren ist eine Assoziation mit Genen des Human Leukocyte Antigen Systems (HLA) bekannt (McMichael, Morhenn et al. 1978; Laurentaci, Lomuto et al. 1982; Henseler und Christophers 1985; Henseler und Kietzmann 1985). Eine vollständige ursächliche Korrelation zwischen HLA-Cw6 und Psoriasis vulgaris konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Auch weisen neuere genomweite Assoziationsstudien auf weitere HLA-C-unabhängige Genorte im MHC-Bereich hin. Dieses lenkt den Blick auf möglicherweise mit Psoriasis assoziierte und in der Nähe der HLA-Gene liegende Genloci.

Das Ziel unserer Untersuchung war es, mögliche Hinweise auf eine bestehende Rolle der MIC Gene mit der Psoriasis vulgaris zu finden. Die MHC Class I Chain Related Genes (MIC), ehemals PERB11 genannt, gehören zu einer Genfamilie in der HLA Klasse I Region auf Chromosom 6. Die von den MIC-Genen A und B kodierten Glykoproteine sind Marker für epithelialen Stress und fungieren als NKG2D-Liganden. Ihre Expression kann durch virale Infektionen, maligne Transformationen und Zellstress induziert werden (Raulet, Gasser et al. 2013). Die MIC-Gene weisen ein hohes Linkage Disequilibrium mit HLA-Genen, einen hochgradigen Polymorphismus ihrer Proteinstruktur, eine Expression in verschiedenen epithelialen Geweben und eine Interaktion mit Zellen der Immunabwehr auf (Romphruk, Romphruk et al. 2004; Isernhagen, Malzahn et al. 2015). Hierdurch ist in den letzten Jahren ein vermehrtes Interesse an einer möglichen Beteiligung der MIC-Proteine in der Pathogenese von HLA-assozierten Erkrankungen wie Psoriasis vulgaris entstanden.

Es stellt sich die Frage, ob die MIC -Expression eine spezifische Rolle bei der Psoriasis spielt oder eher eine generelle Funktion bei entzündlichen Hauterkrankungen innehaben könnte. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, zunächst zu klären, ob die durch MICA und MICB kodierten Glykoproteine in läsionaler Haut bei der Psoriasis vulgaris exprimiert werden. Eine Expression in nicht läsionaler Haut könnte ein Indiz für eine primäre Rolle der MIC-Expression bei Psoriasis darstellen. Um zu klären, inwieweit die Expression von MIC-Proteinen spezifisch für Psoriasis sein könnte, sollten die epitheliale Expression bei Ekzemen sowie bei nicht entzündlich veränderter Haut untersucht und die Ergebnisse miteinander

verglichen werden. Beurteilt wurden hierbei sowohl die Epidermis als auch dermale Strukturen. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde in vier Kategorien eingeteilt, deren Ergebnisse im Folgenden diskutiert werden sollen.

Das Glykoprotein MICA wurde in allen 16 Proben läsionaler und den 5 Proben nicht läsionaler Haut nicht nachgewiesen. Bei den sechs Proben klinisch gesunder Haut ohne entzündliche Hauterkrankung und den sieben Ekzempuben zeigte sich ebenfalls keine Expression. Im Falle einer Farbreaktion zeigte sich nur ein schwaches Farbergebnis in Form eines schmalen subcornealen Bandes bzw. einer schwachen Anfärbung der mittleren Epidermis, was nicht als Expression gewertet wurde.

Mit dem MICA/B-Antikörper konnte in allen vier Probengruppen ein positives Ergebnis erzeugt werden. In den läsionalen Psoriasisproben wurde MICA/B in acht von 16 psoriatisch veränderten Hautproben exprimiert. Weiterhin zeigte sich eine Expression bei einer von fünf nicht läsionalen Hautproben.

In den Proben nicht entzündlich veränderter Haut ergab sich eine Expression bei einer von sechs Hautproben. Bei den Ekzempuben zeigte sich eine positive Farbreaktion bei drei von sieben Proben. Im Falle eines Expressionsnachweises zeigte sich im Gegensatz zu MICA ein breites epidermales Anfärbungsband.

Die MIC-Genprodukte wurden bisher bereits in verschiedenen Geweben wie Haut, Niere, Epithelien des Gastrointestinaltraktes und Gonaden nachgewiesen (Groh, Bahram et al. 1996; Leelayuwat, Hollingsworth et al. 1996). Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde die kutane Expression von MIC Genprodukten bei Psoriasis vulgaris in nur wenigen Studien genauer untersucht. Tay et al. wiesen MICA (in der Studie mit PERB11.1 benannt) mittels indirekter Immunfluoreszenz in läsionalen Psoriasisproben bei Psoriasis vom familiären Early Onset Typ nach (Tay, Hui et al. 2000). Allerdings zeigte sich hier im Gegensatz zu unserer Arbeit eine hauptsächlichliche Expression in den unteren Schichten der Epidermis mit starker zytoplasmatischer Anfärbung, während sich in unserer Arbeit bei MICA eine eher schwach ausgeprägte Anfärbung der kranialen Epidermis oder ein schmales subcorneales Band zeigte; was aufgrund einer möglicherweise artefiziell entstandenen Anfärbung nicht als Expression gewertet wurde. Bei dem MICA/B-Antikörper zeigte sich ein breites epidermales Band mit Intensitätsabnahme nach basal und ein membranöses Anfärbungsmuster.

Reischl et al. wiesen eine verminderte Expression von MICA in läsionaler Haut im Gegensatz zu nicht läsionaler Haut von Psoriatikern nach. Dieses Phänomen lässt sich mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen, da wir sowohl in läsionaler als auch nicht läsionaler Haut keine Expression von MICA nachweisen konnten (Reischl, Schwenke et al. 2007). Unsere Ergebnisse könnten jedoch daraufhin weisen, dass nicht das bisher weitaus häufiger untersuchte MICA ein Kandidat für eine immunologisch funktionelle Rolle bei der Psoriasis vulgaris ist, sondern möglicherweise MICB, da MICA in unserer Arbeit nicht relevant exprimiert wird.

Tay et al. wiesen zudem einen Expressionsunterschied zwischen den MIC-Proteinen und den HLA-Klasse I-Molekülen nach. Bei HLA Klasse I zeigten alle kernhaltigen Zellen innerhalb der Epidermis eine membranöses oder interzelluläres Expressionsmuster, während die MIC-Proteine ein zytoplasmatisches Muster in der basalen Epidermis aufwiesen (Tay, Hui et al. 2000). In unserer Arbeit zeigte sich im Falle einer Expression im Gegensatz dazu ein membranöses Anfärbungsmuster in der kranialen bis mittleren Epidermis.

Der Unterschied in der Expression der HLA Klasse I Moleküle und der MIC-Proteine könnte darauf hindeuten, dass diese eine unterschiedliche Bedeutung in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris haben. Dieses lässt sich allerdings durch unsere Ergebnisse nicht verifizieren. Die Expression des weiterhin am Stärksten mit Psoriasis vulgaris assoziierten HLA-C wurde ebenfalls hauptsächlich suprabasal in der Epidermis mit einem membranösen Färbemuster nachgewiesen. Weiterhin zeigte HLA-C eine deutliche Anfärbung von Leukozyten und dendritischen Zellen (Carlen, Sakuraba et al. 2007). Mit MICA- bzw. MICA/B ließ sich in unserer Arbeit in keinem Präparat eine Anfärbung des dermalen Infiltrates nachweisen.

Globale Expressionsstudien bezüglich HLA-C gehen davon aus, dass bei Psoriasis vulgaris keine erhöhte oder verminderte kutane Expression festzustellen ist im Vergleich zu nicht läsionaler oder gesunder Haut (Zhou, Krueger et al. 2003; Bowcock 2005; Carlen, Sanchez et al. 2005), was tendentiell gegen HLA-C als alleiniges Suszeptibilitätsgen spricht.

Dieses Ergebnis ist vor allem von Interesse, da HLA-C bisher als ein Suszeptibilitätsgen selbst oder als ein genetischer Marker betrachtet wird, der in Linkage Disequilibrium mit einem bisher nicht identifizierten Psoriasisgen (Helms, Saccone et al. 2005) steht.

Zur Beurteilung der Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse ist wichtig, dass bei den MIC-Proteinen ein ausgeprägter Polymorphismus nachgewiesen wurde (Robinson, Waller et al.

2003; Choy, Phipps et al. 2010). Dieser manifestiert sich v. a. in den extrazellulären Domänen der Proteinstruktur, jedoch auch in der Transmembranregion (Fodil, Laloux et al. 1996; Ota, Katsuyama et al. 1997). Die hohe Allelvariation der MIC-Gene beeinflusst die Ligandenbindung durch eine veränderte Affinität und Effektivität (Gao, Single et al. 2006). Bisher konnte für verschiedene MICA-Allele eine Assoziation mit Psoriasis vulgaris nachgewiesen werden.

Tay et al. fanden eine signifikante Assoziation mit dem A9-Allel der Transmembranregion bei Patienten mit Typ I Psoriasis. In dieser Studie konnte eine MIC-Expression in läsionaler und nicht läsionaler Haut der Patienten nachgewiesen werden (Tay, Hui et al. 2000). Gonzalez et al. fanden weiterhin eine von HLA-Cw6 unabhängige Assoziation des A9-Allels mit Psoriasis Arthritis. Allerdings war in dieser Studienpopulation das A9-Allel nicht mit Psoriasis ohne begleitende Arthritis assoziiert (Gonzalez, Brautbar et al. 2001; Gonzalez, Martinez-Borra et al. 2002).

Es wurde ein signifikanter Anstieg des MICA-Allels MICA*010 bei thailändischen Psoriasispatienten (Typ I und II) gefunden, jedoch das zeigte das Risikoallel ein starkes Linkage mit einem bestimmten HLA-Cw-Haplotypen. Diese Beobachtung könnte darauf hin deuten, dass die Assoziation von MICA-Allelen mit Psoriasis vulgaris nur als ein Haplotypenmarker der HLA-Cw-Haplotypen besteht, also keine HLA-unabhängige Assoziation besteht. Eventuell ist ein bestimmtes Gen, markiert durch MICA und HLA-Cw innerhalb Risikohaplotypen, verantwortlich für die Entstehung von Psoriasis vulgaris (Romphruk, Romphruk et al. 2004).

Feng et al. konnten weiterhin einen Verdachtslocus zwischen HLA-B und MICA nachweisen, letztlich die festgestellte Assoziation jedoch nicht sicher HLA-B oder MICA zuordnen (Feng, Sun et al. 2009), während Okada et al. in einer genom-weiten Studie keine HLA-unabhängige Assoziation von MICA mit Psoriasis nachweisen konnten (Okada, Han et al. 2014). Somit besteht der Verdacht, dass bisher nachgewiesene Assoziationen von MICA mit Psoriasis durch Linkage Disequilibrium entstanden sein könnten und MICA kein eigenständiges krankheitsverursachendes Allel darstellt. Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse gestützt, da wir in keiner Hautprobe eines Psoriasispatienten (läsional und nicht läsional) eine MICA-Expression nachweisen konnten.

Für Assoziationen von Psoriasis vulgaris oder Psoriasisarthritis mit MICB beziehungsweise MICA/B ergeben sich in der bisherigen Literatur keine Hinweise. Eine genomweite Assoziationsstudie von Knight et al. ergab jedoch drei neue Verdachtsloci in der Nähe von

MICB, HLA-A und HCG9, einem nicht kodierenden RNA-Gen (Knight, Spain et al. 2012). Aufgrund seiner ähnlichen Struktur und Funktion sind weitere Evaluationen bezüglich der Rolle von MICB in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris sinnvoll.

Inwieweit beschriebene Polymorphismen jedoch einen Einfluß auf unsere Ergebnisse haben, ist durch die von uns erhobenen Daten nicht zu beantworten. Auch die vorliegende Literatur liefert hierüber keine klaren Schlussfolgerungen bzw. liefert nur Anregungen für weitere bisher nicht erfolgte Studien.

Mit den Ergebnissen unserer Untersuchung ließ sich keine spezifische Assoziation der Proteinexpression der MIC-Proteine mit Psoriasis vulgaris nachweisen. Sowohl in der läsionalen und nicht läsionalen Haut von Psoriatikern, in ekzematös veränderter Haut und in einem Fall auch nicht entzündlich veränderter Haut war eine Expression von MICA/B nachzuweisen. Die hohe Expressionsintensität von MICA/B in läsionaler Psoriasis-Haut bzw. in akut ekzematöser Haut könnte jedoch auf eine Hochregulation der Genaktivität durch epithelialen Stress hinweisen. Passend dazu ließ sich in unserer Studie bei einer Normalhautprobe eine deutliche Expression nachweisen, die im Randbereich einer entzündlichen Lappennekrose entnommen wurde. Diese Beobachtung bestätigt Beschreibungen in der Literatur zur Rolle der MIC-Proteine als Marker für epithelialen Stress (Groh, Steinle et al. 1998; Raulet, Gasser et al. 2013).

In einer großen genomweiten Studie wurde sowohl die Genetik der Psoriasis als auch der atopischen Dermatitis als zwei der häufigsten immunvermittelten und entzündlichen Hauterkrankungen untersucht. Bei einer Prävalenz von 2-3% für die Psoriasis und 10-20% für die atopische Dermatitis treten beide Erkrankungen nur selten parallel in einem Patienten auf. Dieses Phänomen könnte darauf hindeuten, dass sich gegensätzliche immunologische Vorgänge hinter der Pathogenese der beiden Erkrankungen verbergen (Parisi, Symmons et al. 2013; Deckers, McLean et al. 2012; Eyerich, Onken et al. 2011). Hierfür sprechen deutliche Unterschiede im dermalen Zytokinmuster der beiden Erkrankungen (Hijnen, Knol et al. 2013).

Der Epidermale Differentiation Complex (EDC) auf Chromosom 1q21.3 beinhaltet nahe beieinander gelegene Verdachtsloci sowohl für die Psoriasis vulgaris als auch für die atopische Dermatitis (Ellinghaus, Baurecht et al. 2013; Tsoi, Spain et al. 2012). Weiterhin konnte ein Verdachtslocus für die atopische Dermatitis innerhalb des MHC auf Chromosom 6p21.3 identifiziert werden, der weniger als 2,4 kb von HLA-Cw6 entfernt liegt (Strange,

Capon et al. 2010). Eine Assoziation von MICA mit atopischer Dermatitis konnte nicht nachgewiesen werden (Baurecht, Hotze et al. 2015), was zu den Ergebnissen unserer Studie passt. In den Proben ekzematös veränderter Haut war keine MICA-Expression nachzuweisen. Ob im Rahmen ekzematöser Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis MICB vermehrt exprimiert wird, verbleibt zum aktuellen Zeitpunkt unklar.

Von Interesse ist ferner der Nachweis von MIC-Assoziationen bei anderen chronischen und autoimmunen Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ I (Gambelunghe, Brozetti et al. 2007, Raache, Belanteur et al. 2012), rheumatoider Arthritis (Kirsten, Petit-Teixeira et al. 2009) und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Glas, Martin et al. 2001; Seki, Sugimura et al. 2001; Ding, Xia et al. 2005). Es wäre von großem Interesse, diese Beobachtung für die Situation epithelialen Stresses weiter zu erhärten.

Neuere genomweite Assoziationsstudien liefern Hinweise für eine Assoziation von Psoriasis mit diversen weiteren Verdachtsloci (Ellinghaus, Ellinghaus et al. 2012; Ellinghaus, Ellinghaus et al. 2010; Stuart, Nair et al. 2010; Sun, Cheng et al. 2010; Nair, Duffin et al. 2009). Viele der identifizierten Verdachtsloci sind bereits als Suszeptibilitätsloci anderer chronischer Erkrankungen wie z. B. M. Crohn und Colitis ulcerosa, deren Inzidenz bei Pat. mit Psoriasis vulgaris erhöht ist, bekannt (Yates, Watkinson et al. 1982). Die identifizierten Verdachtsloci kodieren vorrangig für Gene, die in die Signalwege bestimmter Interleukine (IL) und NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) eingreifen. Der IL-23-Signalweg fördert Überleben und Vermehrung einer bestimmten T-Zell-Untergruppe, welche Epithelien gegen mikrobielle Pathogene schützt (Bettelli, Oukka et al. 2007). Eine Dysregulation des IL-23-Kaskade könnte somit eine unangemessene chronische Autoimmunantwort auslösen und zu chronischen Erkrankungen wie Psoriasis führen (Nair, Duffin et al. 2009). TNFAIP3 (TNF α induced protein 3) und TNIP1 (TNFAIP3 interacting protein 1) beeinflussen den NF- κ B-Signalweg. Die Antikörpertherapie gegen TNF α , IL-12 und -23 stellen schon seit Längerem eine effiziente Therapiestrategie bei Psoriasis vulgaris dar (Krueger, Langley et al. 2007; Chaudhari, Romano et al. 2001).

Ein weiterer Verdachtslocus kodiert für IL-4 und -13, welche Th2-vermittelte Immunantworten modulieren. Eine Suppression dieser Immunantworten könnte zu einer vermehrten Produktion von Interferon γ führen. In psoriatischen Läsionen wurde ein gehäuftes Auftreten von IL-17 produzierenden T-Zellen festgestellt, was durch diese Dysregulation erklärt werden könnte (Kryczek, Bruce et al. 2008; Lowes, Kikuchi et al.

2008). Das TRAF3IP2-Protein wird als Signaladapter für IL-17 vermittelte T-Zell-Immunantworten benötigt und wurde als eine Schlüsselkomponente im IL-17-Signalweg identifiziert. Bei fehlendem TRAF3IPs ist die IL-17-gesteuerte Genexpression komplett aufgehoben (Qian, Liu et al. 2007). Die wichtige Rolle von IL-17 in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris wird weiterhin dadurch gestützt, dass es im Rahmen einer TNF- α -Antikörpertherapie zu einer deutlichen Herabregulation von IL-17-Signalen kommt (Zaba, Suarez-Farinas et al. 2009).

Hinweise, dass die MIC-Proteine in den Signalweg von IL-17 eingreifen, finden sich in der bisherigen Literatur nicht. Allerdings greifen die MIC-Proteine als NKG2D-Liganden in die T-Zell-vermittelte Immunantwort ein und können ohne spezielle Liganden oder Peptide zu benötigen, epithelialen Stress im Rahmen von Infektionen oder malignen Transformationen signalisieren und dementsprechend T-Zellen und NK-Zellen zu transformierten Zellen leiten, um eine Zytolyse auszulösen. Man geht davon aus, dass die Expression von NKG2D-Liganden in gesundem menschlichem Gewebe streng reguliert wird, um eine Autoimmunantwort zu verhindern (Nomura, Zou et al. 1996; Spear, Wu et al. 2013). Die in einigen Studien nachgewiesene Herunterregulation von MICA in psoriatischen Läsionen im Gegensatz zu nicht läsionaler Haut könnte dazu führen, dass veränderte Zellen nicht durch NK-Zellen oder CD8⁺-Zellen zerstört werden, sondern aufgrund ihres Verbleibs zu vermehrter Entzündung und Keratinozytenproliferation führen (Reischl, Schwenke et al. 2007; Feng, Sun et al. 2009). In unserer Studie konnte diese Herunterregulation in befallener Haut im Vergleich zu nicht befallender Haut nicht gezeigt werden.

Für viele der bisher identifizierten Verdachtsloci konnte eine Assoziation mit Psoriasis vulgaris nachgewiesen werden. Allerdings ließ sich nicht für alle bestätigten Loci auch eine Assoziation mit Psoriasisarthritis nachweisen. Pollock et al. konnten nachweisen, dass bestimmte MICA-Allele eine alleinige Assoziation mit kutaner Psoriasis vulgaris aufwiesen, während andere MICA-Allele nur in Form von Risikohaplotypen in Kombination mit bestimmten HLA-B oder -C-Allelen eine Assoziation mit Psoriasisarthritis zeigten (Pollock, Chandran et al. 2011). Okada et al. wiederum konnten in ihrer Studie eine unabhängige Assoziation mit MICA sowohl für den alleinigen kutanen Befall bei Psoriasis vulgaris als auch für die Psoriasisarthritis ausschließen und führten die bisher beschriebenen Assoziationen auf ein Linkage Disequilibrium mit HLA-B und HLA-C zurück. In dieser Studie konnten multiple HLA-Cw6-unabhängige Risikovarianten identifiziert werden, wobei

auch hier die die stärkste Assoziation für Psoriasis vulgaris mit HLA-Cw6 gezeigt werden konnte. Weiterhin wurde ein Polymorphismus einer Aminosäuresequenz von HLA-B identifiziert, welcher einen wesentlichen Faktor in der Ausprägung einer Psoriasisarthritis im Gegensatz zu einem rein kutanen Befall darstellen könnte (Okada, Han et al 2014). Für unsere Fragestellung wäre eine genauere Differenzierung bezüglich des Vorliegens einer Psoriasisarthritis bei einer größeren Gruppe untersuchter Pat. sinnvoll, da die fragliche Assoziation von MICA mit Psoriasis vulgaris bei rein kutanem Befall gegenüber dem zusätzlichen Gelenkbefall variiert.

Trotz der aktuell identifizierten Verdachtloci verbleibt ein großer Anteil der Genetik der Psoriasis vulgaris ungeklärt. Weitere Studien sind notwendig, um die bisher bekannten Assoziationen zu differenzieren und eventuelle Kandidatengene in ihrem Beitrag zur Psoriasisentstehung zu evaluieren. In einem Teil der Fälle von Psoriasis sowie bei anderen entzündlichen Hauterkrankungen scheint die – bislang wenig untersuchte - Expression von MICB möglicherweise einen stressbedingten pathogenetischen Mechanismus darzustellen. Inwieweit dies an bestimmte Genvarianten gekoppelt ist, bleibt zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Psoriasis vulgaris ist eine häufige, chronisch verlaufende Erkrankung der Haut mit einer starken genetischen Komponente. Unter den verschiedenen Verdachtsloci weist der MHC-Locus auf Chromosom 6p mit HLA-Cw6 die stärkste Assoziation auf. Verschiedene Studien weisen jedoch darauf hin, dass es in diesem Locus neben HLA-C weitere mit der Psoriasis assoziierte Faktoren gibt. Zu den in Frage kommenden Kandidaten zählt die MIC-Genfamilie auf Chromosom 6p. Die dazugehörigen Glykoproteine fungieren als Marker für epithelialen Stress und wurden in der Vergangenheit bereits bei Psoriasis vulgaris und anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen vermehrt exprimiert gefunden.

In dieser Arbeit sollte immunhistochemisch nachgewiesen werden, ob MICA bzw. MICA/B in läsionaler Haut bei Psoriasis vulgaris regelhaft exprimiert werden, ob diese Expression auf aktive Entzündungsherde beschränkt ist und ob die Expression spezifisch für die Psoriasis ist.

In der Studie konnte eine Expression von MICA/B in etwa der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden, während die spezifische Färbung für MICA durchweg negativ blieb. Daraus lässt sich schließen, dass MICB eine Relevanz in Pathogenese der Psoriasis besitzen könnte, während MICA hier vermutlich keine bedeutsame Rolle spielt.

Das Fehlen jeglicher MIC-Expression bei den übrigen 50% der Läsionen deutet jedoch darauf hin, dass MIC-Expression nicht essentiell in der Pathogenese der Psoriasis ist.

Die fehlende Expression von MICA/B in nicht aktiv betroffener Haut von Psoriasispatienten lässt den Schluss zu, dass die in aktiven Herden gefundene MIC-Expression kein konstitutives Phänomen in der Haut von Psoriasispatienten ist.

Ferner konnte die Expression von MICA/B auch bei einem Teil von Ekzemherden unterschiedlicher Genese nachgewiesen werden. Daher ist eine Mitbeteiligung von MIC in epithelialen Entzündungsprozessen der Haut möglicherweise ein allgemeines Phänomen und damit nicht spezifisch für Psoriasis.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche Faktoren an der Induktion von MIC in der Epidermis beteiligt sind und welche Bedeutung diese Faktoren bei der Auslösung oder Aufrechterhaltung von chronisch entzündlichen Hauterkrankungen haben könnten.

6. Literaturverzeichnis

- Ahmad, T., S. E. Marshall, et al. (2002). "High resolution MIC genotyping: design and application to the investigation of inflammatory bowel disease susceptibility." Tissue Antigens **60**(2): 164-179.
- Allen, M., A. Ishida-Yamamoto, et al. (2001). "Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders." Lab Invest **81**(7): 969-976.
- Allen, M. H., H. Ameen, et al. (2005). "The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis". J Invest Dermatol. **124**(1):103-6.
- Allez, M., V. Tieng, et al. (2007). "CD4+NKG2D+ T cells in Crohn's disease mediate inflammatory and cytotoxic responses through MICA interactions." Gastroenterology **132**(7): 2346-2358.
- Ameen, M., M. H. Allen, et al. (2005). "Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese populations." Clin Exp Dermatol **30**(4): 414-418.
- Asumalahti, K., T. Laitinen, et al. (2000). "A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele." Hum.Mol.Genet.2000.Jun.12;9(10):1533-42. **9**: 1533-1542.
- Asumalahti, K., C. Veal, et al. (2002). "Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus." Hum Mol Genet **11**(5): 589-597.
- Bahram, S. (2000). "MIC genes: from genetics to biology." Adv Immunol **76**: 1-60.
- Bahram, S., N. Mizuki, et al. (1996). "Nucleotide sequence of the human MHC class I MICA gene." Immunogenetics **44**(1): 80-81.
- Baker, B. S., C. E. Griffiths, et al. (1987). "The effects of cyclosporin A on T lymphocyte and dendritic cell subpopulations in psoriasis." Br.J.Dermatol. **116**: 503-510.
- Balendran, N., R. L. Clough, et al. (1999). "Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3." J Invest Dermatol **113**: 322-328.
- Banno, T., M. Adachi, et al. (2003). "Unique keratinocyte-specific effects of interferon-gamma that protect skin from viruses, identified using transcriptional profiling." Antivir Ther **8**(6): 541-554.
- Banno, T., A. Gazel, et al. (2004). "Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling." J Biol Chem **279**(31): 32633-32642.
- Bassaganyas, L., E. Riveira-Muñoz et al. (2013). "Worldwide population distribution of the common LCE3C-LCE3B deletion associated with psoriasis and other autoimmune disorders." BMC Genomics. **14**: 261.
- Bauer, S., V. Groh, et al. (1999). "Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA." Science **285**(5428): 727-729.
- Baurecht, H., M. Hotze, et al. (2015). "Genome-wide Comparative Analysis of Atopic Dermatitis and Psoriasis Gives Insight into Opposing Genetic Mechanisms." Am J of Hum Gen. **96**(1): 104-120.
- Bettelli, E., M. Oukka, et al. (2007). "T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity." Nat Immunol **8**(4): 345-350.
- Birnbaum, R. Y., A. Zvulunov, et al. (2006). "Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein." Nat Genet **38**(7): 749-751.
- Boehncke, W. H., M. Schmitt-Egenolf, et al. (1993). "Type I psoriasis is associated with the HLA -DRB1*0701/2, -DQA1*0201, -DQB1*0303 extended haplotype." J Invest.Dermatol. **100**: 448.

- Bos, J. D., H. J. Hulsebosch, et al. (1983). "Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies." Arch Dermatol Res **275**: 181-189.
- Bowcock, A. M. (2005). "The genetics of psoriasis and autoimmunity." Annu Rev Genomics Hum Genet **6**: 93-122.
- Bowcock, A. M. and J. G. Krueger (2005). "Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis." Nat Rev Immunol **5**(9): 699-711.
- Boyman, O., H. P. Hefti, et al. (2004). "Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha." J Exp Med **199**(5): 731-736.
- Brandrup, F. (1984). "Psoriasis in first-degree relatives of psoriatic twins." Acta Derm Venereol **64**: 220-226.
- Brandrup, F., N. Holm, et al. (1982). "Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution." Acta Derm Venereol **62**: 229-236.
- Brenner, W., F. Gschnait, et al. (1978). "HLA B13, B17, B37, and Cw6 in psoriasis vulgaris: Association with the age of onset." Arch Dermatol Res **262**: 337-339.
- Buxton, S. E., Benjamin, R. J., et al. (1992). "Anchoring pockets in human histocompatibility complex leukocyte antigen (HLA) class I molecules: analysis of the conserved B ("45") pocket of HLA-B27". J. Exp. Med. **175**: 809-820
- Capon, F., C. Helms, et al. (2004). "Genetic analysis of PSORS2 markers in a UK dataset supports the association between RAPTOR SNPs and familial psoriasis." J Med Genet **41**(6): 459-460.
- Capon, F., G. Novelli, et al. (1999). "Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: Genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1." Journal of Investigative Dermatology **112**: 32-35.
- Capon, F., I. K. Toal, et al. (2003). "Haplotype analysis of distantly related populations implicates corneodesmosin in psoriasis susceptibility." J Med Genet **40**(6): 447-452.
- Caproni, M., E. Antiga, et al. (2009). "Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial." J Clin Immunol **29**(2): 210-214.
- Carlen, L., K. Sakuraba, et al. (2007). "HLA-C expression pattern is spatially different between psoriasis and eczema skin lesions." J Invest Dermatol **127**(2): 342-348.
- Carlen, L. M., F. Sanchez, et al. (2005). "Proteome analysis of skin distinguishes acute guttate from chronic plaque psoriasis." J Invest Dermatol **124**(1): 63-69.
- Cerwenka, A., J. L. Baron, et al. (2001). "Ectopic expression of retinoic acid early inducible-1 gene (RAE-1) permits natural killer cell-mediated rejection of a MHC class I-bearing tumor in vivo." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(20): 11521-11526.
- Chandran, V., Bull, S. B., et al. (2013). "Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis." Hum. Immunol. **74**: 1333-1338
- Chang, Y. T., C. T. Chou, et al. (2006). "Psoriasis vulgaris in Chinese individuals is associated with PSORS1C3 and CDSN genes." Br J Dermatol **155**(4): 663-669.
- Chang, Y. T., S. F. Tsai, et al. (2003). "A study of candidate genes for psoriasis near HLA-C in Chinese patients with psoriasis." Br J Dermatol **148**(3): 418-423.
- Chaudhari, U., P. Romano, et al. (2001). "Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial." Lancet **357**(9271): 1842-1847.
- Chia, N. V., P. Stuart, et al. (2001). "Variations in the HCR (Pg8) gene are unlikely to be causal for familial psoriasis." J Invest Dermatol **116**(5): 823-824.
- Choy, M.K., M. E. Phipps et al. (2010). "MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease". Trends Mol Med. **16**:97–106.
- Christophers, E. (2001). "Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum." Clin Exp Dermatol **26**(4): 314-320.

- Christophers, E. und U. Mrowietz (2005). Psoriasis. Dermatologie & Venerologie. O. Braun-Falco, G. Plewig, H. H. Wolff, W. H. C. Burgdorf and M. Landthaler. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 476-497.
- Deckers, I. A., S. McLean (2012). "Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies". PLoS ONE7, e39803
- Diefenbach, A., E. R. Jensen, et al. (2001). "Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity." Nature **413**(6852): 165-171.
- Ding, Y., B. Xia, et al. (2005). "MHC class I chain-related gene A-A5.1 allele is associated with ulcerative colitis in Chinese population." Clin Exp Immunol **142**(1): 193-198.
- Dorak, M. T., Shao, W., et al. (2006). "Conserved extended haplotypes of the major histocompatibility complex: further characterization." Genes Immun **7**: 450-467
- Eagle, R. A., I. Jafferji, et al. (2009). "Beyond Stressed Self: Evidence for NKG2D Ligand Expression on Healthy Cells." Curr Immunol Rev **5**(1): 22-34.
- Ellinghaus, D., E. Ellinghaus, et al. (2012). "Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci." Am J Hum Genet **90**(4): 636-647.
- Ellinghaus, D., H. Baurecht, et al. (2013). "High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis". Nat. Genet. **45**: 808-812
- Ellinghaus, E., D. Ellinghaus, et al. (2010). "Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2." Nat Genet **42**(11): 991-995.
- Ellis, C. N., D. C. Gorsulowsky, et al. (1986). "Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study." Jama **256**(22): 3110-3116.
- Elomaa, O., I. Majuri, et al. (2004). "Transgenic mouse models support HCR as an effector gene in the PSORS1 locus." Hum Mol Genet **13**(15): 1551-1561.
- Eyerich, S., A. T. Onken, et al. (2011). "Mutual antagonism of T-cells causing psoriasis and atopic eczema". N. Engl. J. Med. **365**: 231-238
- Farber, E. M. and M. L. Nall (1974). "The Natural History of Psoriasis in 5600 Patients." Dermatologica **148**: 1-8.
- Fdez-Morera, J. L., L. Rodrigo, et al. (2003). "MHC class I chain-related gene A transmembrane polymorphism modulates the extension of ulcerative colitis." Hum Immunol **64**(8): 816-822.
- Feng, B. J., L. D. Sun, et al. (2009). "Multiple Loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis." PLoS Genet **5**(8): e1000606.
- Fernandez-Morera, J. L., S. Rodriguez-Rodero, et al. (2008). "Genetic influence of the nonclassical major histocompatibility complex class I molecule MICB in multiple sclerosis susceptibility." Tissue Antigens **72**(1): 54-59.
- Field, S. F., S. Nejentsev, et al. (2008). "Sequencing-based genotyping and association analysis of the MICA and MICB genes in type 1 diabetes." Diabetes **57**(6): 1753-1756.
- Fischer, G., J. R. Arguello, et al. (2000). "Sequence-specific oligonucleotide probing for MICB alleles reveals associations with MICA and HLA-B." Immunogenetics **51**(7): 591-599.
- Fodil, N., L. Laloux, et al. (1996). "Allelic repertoire of the human MHC class I MICA gene." Immunogenetics **44**(5): 351-357.
- Fodil, N., P. Pellet, et al. (1999). "MICA haplotypic diversity." Immunogenetics **49**(6): 557-560.
- Gallinaro, H., N. Jonca, et al. (2004). "A 4.2 kb upstream region of the human corneodesmosin gene directs site-specific expression in hair follicles and hyperkeratotic epidermis of transgenic mice." J Invest Dermatol **122**(3): 730-738.

- Gambelungho, G., A. Brozzetti, et al. (2007). "MICA gene polymorphism in the pathogenesis of type 1 diabetes." Ann N Y Acad Sci **1110**: 92-98.
- Gao, X., R. M. Single, et al. (2006). "Diversity of MICA and linkage disequilibrium with HLA-B in two North American populations." Hum Immunol **67**(3): 152-158.
- Gelfand J. M., R. Weinstein, et al. (2005). "Prevalence and treatment of psoriasis in the united kingdom: a population-based study." Arch Dermatol **141**:1537-1541
- Glas, J., K. Martin, et al. (2001). "MICA, MICB and C1_4_1 polymorphism in Crohn's disease and ulcerative colitis." Tissue Antigens **58**(4): 243-249.
- Gonzalez, S., C. Brautbar, et al. (2001). "Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes is associated with psoriatic arthritis in the Jewish population." Hum Immunol **62**(6): 632-638.
- Gonzalez, S., J. Martinez-Borra, et al. (2002). "MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis." J Rheumatol **29**(5): 973-978.
- Gonzalez, S., S. Rodriguez-Rodero, et al. (2003). "MICB typing by PCR amplification with sequence specific primers." Immunogenetics **54**(12): 850-855.
- Goon, A. T., G. Yosipovitch, et al. (2004). "Barrier repair in chronic plaque-type psoriasis." Skin Res Technol **10**(1): 10-13.
- Griffiths C. E., E. Christophers, et al. (2007). "A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype". Br.J of Dermatol **156**: 258-262.
- Groh, V., S. Bahram, et al. (1996). "Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(22): 12445-12450.
- Groh, V., R. Rhinehart, et al. (1999). "Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(12): 6879-6884.
- Groh, V., A. Steinle, et al. (1998). "Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells." Science **279**(5357): 1737-1740.
- Gudjonsson, J., A. Karason, et al. (2003). "Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes." Br. J Dermatol **148**: 233-235
- Gutowska-Owsiak, D., A. L. Schaupp, et al. (2012). "IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion." Exp Dermatol **21**(2): 104-110.
- Han, B., D. Diogo, et al. (2014). "Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity". Am. J. Hum. Genet. **94**:522-532
- Hara, K., Y. Maruki, et al. (2002). "Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action." Cell **110**(2): 177-189.
- Harrington, L. E., R. D. Hatton, et al. (2005). "Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages." Nat Immunol **6**(11): 1123-1132.
- Helms, C., L. Cao, et al. (2003). "A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis." Nat Genet **35**(4): 349-356.
- Helms, C., N. L. Saccone, et al. (2005). "Localization of PSORS1 to a haplotype block harboring HLA-C and distinct from corneodesmosin and HCR." Hum Genet **118**(3-4): 466-476.
- Henseler, T. (1998). "Genetics of psoriasis." Arch Dermatol Res. **290** (9): 463-476.
- Henseler, T. und E. Christophers (1985). "Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris." J Am Acad Dermatol **13**: 450-456.

- Henseler, T. und H. Kietzmann (1985). "Psoriasis und Hautkrebs." Zbl.Haut-u.Geschl.-Kr. **150**: 626.
- Hewett, D., L. Samuelsson, et al. (2002). "Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map." Genomics **79**(3): 305-314.
- Hijnen, D., E. F. Knol, et al. (2013). "CD8(+) T-cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22." J. Invest. Dermatol. **133**: 973-979
- Horton, R., L. Wilming, et al. (2004). "Gene map of the extended human MHC." Nat Rev Genet **5**(12): 889-899.
- Huffmeier, U., J. Lascorz, et al. (2005). "Systematic linkage disequilibrium analysis of SLC12A8 at PSORS5 confirms a role in susceptibility to psoriasis vulgaris." J Invest Dermatol **125**(5): 906-912.
- Huffmeier, U., J. Lascorz, et al. (2009). "Characterisation of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1". Journal of Medical Genetics. **46**(11):736-744.
- Hwu, W. L., C. F. Yang, et al. (2005). "Mapping of psoriasis to 17q terminus." J Med Genet **42**(2): 152-158.
- Isernhagen, A., D. Malzahn, et al. (2015). "The MICA-129 dimorphism affects NKG2D signaling and outcome of hematopoietic stem cell transplantation". EMBO Molecular Medicine. **7**(11):1480-1502.
- Jegasothy, B. V., C. D. Ackerman, et al. (1992). "Tacrolimus (FK 506)--a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis." Arch Dermatol **128**(6): 781-785.
- Jenisch, S., T. Henseler, et al. (1995). "HLA-DQ9 (DQB1*0303) increases Susceptibility to Type I Psoriasis in Multiplex Families, but only in the Presence of HLA-Cw6." J Invest.Dermatol. **104**: 629.
- Jenisch, S., S. Koch, et al. (1999). "Corneodesmosin gene polymorphism demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris." Tissue Antigens **54**: 439-449.
- Kaffenberger, B. H., H. K. Wong et al. (2013). "Remission of psoriasis after allogeneic, but not autologous, hematopoietic stem-cell transplantation". J Am Acad Dermatol. **68**:489-492.
- Karvonen, J., A. Tilikainen, et al. (1976). "HLA antigens in psoriasis. A family study." Ann.Clin.Res. **8**: 298-304.
- Kim, D. H., D. D. Sarbassov, et al. (2002). "mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery." Cell **110**(2): 163-175.
- Kirsten, H., E. Petit-Teixeira, et al. (2009). "Association of MICA with rheumatoid arthritis independent of known HLA-DRB1 risk alleles in a family-based and a case control study". Arthritis Res Ther. **11**:R60
- Knight, J., S. L. Spain, et al. (2012). "Conditional analysis identifies three novel major histocompatibility complex loci associated with psoriasis." Hum Mol Genet **21**(23): 5185-5192.
- Krueger, G. G., R. G. Langley, et al. (2007). "A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis." N Engl J Med **356**(6): 580-592.
- Kryczek, I., A. T. Bruce, et al. (2008). "Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis." J Immunol **181**(7): 4733-4741.
- Lander, E. S. and N. J. Schork (1994). "Genetic dissection of complex traits." Science **265**(5181): 2037-2048.

- Laurentaci, G., M. Lomuto, et al. (1982). "Immunogenetic analysis of association between HLA antigens and psoriasis vulgaris: population and family studies." *Dermatologica* **165**: 591-600.
- Lee, E., W. L. Trepicchio, et al. (2004). "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris." *J Exp Med* **199**(1): 125-130.
- Leelayuwat, C., P. Hollingsworth, et al. (1996). "Antibody reactivity profiles following immunization with diverse peptides of the PERB11 (MIC) family." *Clin Exp Immunol* **106**(3): 568-576.
- Leung, S., X. Liu, et al. (2010). "The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease." *Cell Mol Immunol* **7**(3): 182-189.
- Liang, S. C., X. Y. Tan, et al. (2006). "Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides." *J Exp Med* **203**(10): 2271-2279.
- Li, X., J. Li et al. (2015). "Transmission of psoriasis by allogeneic bone marrow transplantation and blood transfusion" *Blood Cancer Journal*. **5**(3): e288-289.
- Lin, A. M., C. J. Rubin, et al. (2011). "Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis." *J Immunol* **187**(1): 490-500.
- Liu, Y., J. G. Krueger, et al. (2007). "Psoriasis: genetic associations and immune system changes." *Genes Immun* **8**(1): 1-12.
- Lomholt, G. (1963). *Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetics: A census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands*. Copenhagen, G. E. C. Gad.
- Lowes, M. A., A. M. Bowcock, et al. (2007). "Pathogenesis and therapy of psoriasis." *Nature* **445**(7130): 866-873.
- Lowes, M. A., T. Kikuchi, et al. (2008). "Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells." *J Invest Dermatol* **128**(5): 1207-1211.
- Lowes, M. A., M. Suárez-Fariñas, et al. (2014). "Immunology of Psoriasis. Annual review of immunology". **32**:227-255.
- Lynde, C. W., Y. Poulin, et al. (2014). "Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis." *J Am Acad Dermatol* **71**(1): 141-150.
- Marcusson, J. A., A. Johannesson, et al. (1981). "HLA-A,B,C and DR antigens in psoriasis." *Tissue Antigens*. **17**: 525-529.
- McMichael, A. J., V. Morhenn, et al. (1978). "HLA C and D antigens associated with psoriasis." *Br J Dermatol* **98**(3): 287-292.
- Mok, J. W., Y. J. Lee, et al. (2003). "Association of MICA polymorphism with rheumatoid arthritis patients in Koreans." *Hum Immunol* **64**(12): 1190-1194.
- Morris, D. L., K. E. Taylor, et al. (2012). "Unraveling multiple MHC gene associations with systemic lupus erythematosus: model choice indicates a role for HLA alleles and non-HLA genes in Europeans." *Am J Hum Genet* **91**(5): 778-793.
- Nair, R. P., K. C. Duffin, et al. (2009). "Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways." *Nat Genet* **41**(2): 199-204.
- Nair, R. P., T. Henseler, et al. (1997). "Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan." *Hum Mol Genet* **6**(8): 1349-1356.
- Nair, R. P., P. Stuart, et al. (2000). "Localization of Psoriasis-Susceptibility Locus PSORS1 to a 60-kb Interval Telomeric to HLA-C." *Am.J.Hum.Genet.2000.Jun;66(6):1833-1844*. **66**: 1833-1844.
- Nair, R. P., P. E. Stuart, et al. (2006). "Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene." *Am J Hum Genet* **78**(5): 827-851.
- Nini, G., L. Bianchi, et al. (1989). "HLA antigens and infantile psoriasis." *Acta Derm Venereol (Suppl.)* **146**: 59-62.

- Niwa, H., J. Miyazaki, et al. (2000). "Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells." Nat Genet **24**(4): 372-376.
- Nograles, K. E., L. C. Zaba, et al. (2008). "Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways." Br J Dermatol **159**(5): 1092-1102.
- Nomura, M., Z. Zou, et al. (1996). "Genomic structures and characterization of Rae1 family members encoding GPI-anchored cell surface proteins and expressed predominantly in embryonic mouse brain" J Biochem; **120**: 987-995.
- O'Brien, K. P., S. J. Holm, et al. (2001). "The HCR gene on 6p21 is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene." J Invest Dermatol **116**(5): 750-754.
- Oji, V., K.-M. Eckl, et al. (2010). "Loss of Corneodesmosin Leads to Severe Skin Barrier Defect, Pruritus, and Atopy: Unraveling the Peeling Skin Disease". American Journal of Human Genetics. **87**(2):274-281.
- Oka, A., G. Tamiya, et al. (1999). "Association analysis using refined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111 kb segment telomeric to the HLA-C gene." Hum.Mol.Genet. **8**: 2165-2170.
- Okada, Y., B. Han, et al. (2014). "Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes." Am J Hum Genet **95** (2): 162-172
- Orru, S., E. Giurelli, et al. (2005). "Mapping of the major psoriasis-susceptibility locus (PSORS1) in a 70-Kb interval around the corneodesmosin gene (CDSN)." Am J Hum Genet **76**(1): 164-171.
- Orru, S., E. Giurelli, et al. (2002). "Psoriasis is associated with a SNP haplotype of the corneodesmosin gene (CDSN)." Tissue Antigens **60**(4): 292-298.
- Ota, M., Y. Katsuyama, et al. (1997). "Trinucleotide repeat polymorphism within exon 5 of the MICA gene (MHC class I chain-related gene A): allele frequency data in the nine population groups Japanese, Northern Han, Hui, Uygur, Kazakhstan, Iranian, Saudi Arabian, Greek and Italian." Tissue Antigens **49**(5): 448-454.
- Papp, K. A., R. G. Langley, et al. (2013). "Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study." Br J Dermatol **168**(2): 412-421.
- Papp, K. A., C. Leonardi, et al. (2012). "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med **366**(13): 1181-1189.
- Parisi, R., D. P. Symmons, et al. (2013). "Identification and Management of Psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence." J. Invest. Dermatol. **133**:377-385.
- Park, H., Z. Li, et al. (2005). "A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17." Nat Immunol **6**(11): 1133-1141.
- Perez-Rodriguez, M., J. R. Arguello, et al. (2002). "Further polymorphism of the MICA gene." Eur J Immunogenet **29**(1): 35-46.
- Pollock, R., V. Chandran, et al. (2011). "Differential major histocompatibility complex class I chain-related A allele associations with skin and joint manifestations of psoriatic disease." Tissue Antigens **77**(6): 554-561.
- Prieto-Pérez, R., G. Solano-López et al. (2015). "Polymorphisms Associated with Age at Onset in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis". Journal of Immunology Research. **2015**:101879.
- Qian, Y., C. Liu, et al. (2007). "The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease." Nat Immunol **8**(3): 247-256.
- Qian, Y., J. Qin, et al. (2004). "Act1, a negative regulator in CD40- and BAFF-mediated B cell survival." Immunity **21**(4): 575-587.

- Raache, R., K. Belanteur, et al. (2012). "Association of major histocompatibility complex class I chain-related gene a dimorphism with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults in the Algerian population." *Clin Vaccine Immunol* **19**(4): 557-561.
- Raulet, D. H., S. Gasser, et al. (2013). "Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor". *Annu Rev Immunol*. **31**: 413-441.
- Reischl, J., S. Schwenke, et al. (2007). "Increased expression of Wnt5a in psoriatic plaques." *J Invest Dermatol* **127**(1): 163-169.
- Rich, P., B. Sigurgeirsson, et al. (2013). "Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study." *Br J Dermatol* **168**(2): 402-411.
- Robinson, J., M. J. Waller, et al. (2003). "IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex." *Nucleic Acids Res* **31**(1): 311-314.
- Romphruk, A. V., A. Romphruk, et al. (2004). "Major histocompatibility complex class I chain-related gene A in Thai psoriasis patients: MICA association as a part of human leukocyte antigen-B-Cw haplotypes." *Tissue Antigens* **63**(6): 547-554.
- Rueda, B., M. Pascual, et al. (2003). "Association of MICA-A5.1 allele with susceptibility to celiac disease in a family study." *Am J Gastroenterol* **98**(2): 359-362.
- Russell, T. J., L. M. Schultes, et al. (1972). "Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis." *N.Engl.J.Med.* **287**: 738-743.
- Schmitt-Egenolf, M., C. Windemuth, et al. (2001). "Comparative association analysis reveals that corneodesmosin is more closely associated with psoriasis than HLA-Cw*0602-B*5701 in German families." *Tissue Antigens* **57**(5): 440-446.
- Seki, S. S., K. Sugimura, et al. (2001). "Stratification analysis of MICA triplet repeat polymorphisms and HLA antigens associated with ulcerative colitis in Japanese." *Tissue Antigens* **58**(2): 71-76.
- Shi, X., L. Jin, et al. "IL-17A upregulates keratin 17 expression in keratinocytes through STAT1- and STAT3-dependent mechanisms." *J Invest Dermatol* **131**(12): 2401-2408.
- Shiina, T., G. Tamiya, et al. (1999). "Genome sequencing analysis of the 1.8 Mb entire human MHC class I region." *Immunol Rev* **167**: 193-199.
- So, A. (1993). Genetics, polymorphism and regulation of expression of HLA region genes. *HLA and Disease*. R. Lechler. London, Academic Press Limited: 1-29.
- Spear P., M.-R. Wu et al. (2013). "NKG2D ligands as therapeutic targets". *Cancer Immunity*. **13**:8-22.
- Spielman, R. S., R. E. McGinnis, et al. (1993). "Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)." *Am J Hum Genet* **52**(3): 506-516.
- Strange, A., F. Capon, et al. (2010). "Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP-1. *Nat. Genet.* **42**, 985-990
- Stuart, P. E., R. P. Nair, et al. (2006). "Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene" *Am J Hum Genet.* **78**(5):827-851.
- Stuart, P. E., R. P. Nair, et al. (2010). "Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci." *Nat Genet* **42**(11): 1000-1004.
- Sugimura, K., M. Ota, et al. (2001). "A close relationship of triplet repeat polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to the disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis." *Tissue Antigens* **57**(1): 9-14.
- Sun, L. D., H. Cheng, et al. (2010). "Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population." *Nat Genet* **42**(11): 1005-1009.

- Tay, G. K., J. Hui, et al. (2000). "PERB11 (MIC): a polymorphic MHC gene is expressed in skin and single nucleotide polymorphisms are associated with psoriasis." Clin Exp.Immunol.2000.Mar;119(3):553-8. **119**: 553-558.
- Teunissen, M. B., C. W. Koomen, et al. (1998). "Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes." J Invest Dermatol **111**(4): 645-649.
- Tigaltonowa, M., J. R. Bjerke, et al. (1989). "Immunological changes following treatment of psoriasis with cyclosporin." Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) **146**: 142-145; discussion 146.
- Tomfohrde, J., A. Silverman, et al. (1994). "Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q." Science **264** (5162): 1141-1145.
- Trembath, R. C., R. L. Clough, et al. (1997). "Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis." Hum.Mol.Genet. **6**: 813-820.
- Tsoi, L. C., S. L. Spain, et al. (2012). "Collaborative Association Study of Psoriasis (CASPs); Genetic Analysis of Psoriasis Consortium; Psoriasis Association Genetics Extension; Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity" Nat. Genet. **44**: 1341-1348
- Van Autreve, J. E., B. P. Koeleman, et al. (2006). "MICA is associated with type 1 diabetes in the Belgian population, independent of HLA-DQ." Hum Immunol **67**(1-2): 94-101.
- Vascu, V., J. Bienertova Vasku, et al. (2009). "Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis". Arch Dermatol Res. **301**(6):467-473.
- Veal, C. D., R. L. Clough, et al. (2001). "Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci." J Med Genet **38**(1): 7-13.
- Watzl, C. (2003). "The NKG2D receptor and its ligands-recognition beyond the "missing self"?" Microbes Infect **5**(1): 31-37.
- Wrone-Smith, T. and B. J. Nickoloff (1996). "Dermal injection of immunocytes induces psoriasis." Journal of Clinical Investigation **98**: 1878-1887.
- Yan, K. L., W. Huang, et al. (2007). " Follow-up analysis of PSORS9 in 151 Chinese families confirmed the linkage to 4q31-32 and refined the evidence to the families of early-onset psoriasis". J Invest Dermatol. **127**(2):312-318.
- Yao, Z., A. Volgger, et al. (1999). "Allelic variation in the intron 2 and 3 of the MICA gene." J Biol Regul Homeost Agents **13**(1): 47-50.
- Yates, V. M., G. Watkinson, et al. (1982). "Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis." Br.J Dermatol **106**: 323-330.
- Zaba, L. C., M. Suarez-Farinas, et al. (2009). "Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes." J Allergy Clin Immunol **124**(5): 1022-1010 e1021-1395.
- Zhou, X., J. G. Krueger, et al. (2003). "Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array." Physiol Genomics **13**(1): 69-78.
- Zwirner, N. W., K. Dole, et al. (1999). "Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes." Hum Immunol **60**(4): 323-330.
- Zwirner, N. W., M. A. Fernandez-Vina, et al. (1998). "MICA, a new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes." Immunogenetics **47**(2): 139-148.

7. Danksagung

Ich möchte besonders Prof. Dr. med. Michael Weichenthal für seine freundliche Unterstützung und Betreuung meiner Doktorarbeit danken. Ohne seine Anregungen und konstruktive Kritik hätte ich diese Arbeit nicht fertig stellen können.

Meiner Familie und Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und unermüdliche Hilfe während aller Abschnitte dieser Arbeit.

8. Lebenslauf

8.1 Persönliche Daten

Name	Teresa Maria Vogel
Geburtsdatum	11.11.1982
Geburtsort	Lennestadt, Nordrhein-Westfalen
Familienstand	Ledig

8.2 Schulischer Werdegang

1989-1993	St. Agatha Grundschule Lennestadt-Altenhundem
1993- 2002	Städtisches Gymnasium der Stadt Lennestadt
1999-2000	Berlin High School, Wisconsin, USA (Abschluss High School Diploma)
2002	Abitur (Note 1,6)

8.3 Universitärer Werdegang

WS 2002/03	Beginn des Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08.2004	Physikum (Note 2,6)
11.2005	Beginn Dissertation
11.2008	Staatsexamen (Note 1,5)
03.2009-	Assistenzärztin für Allgemein- und Viszeralchirurgie Raphaelsklinik Münster (Chefarzt Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. M. W. Hoffmann), Lehrkrankenhaus der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster
11.2015	Facharztprüfung Allgemeine Viszeralchirurgie