

## Jahresbericht 2022



Durch Forschung und Edukation  
zu Prävention und Krankheitsmanagement

EIN PROGRAMM DER

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Daten- und Biobank	4
Aus den CK-CARE-Standorten	5
Global Allergy Forum	9
Organisatorisches – Facts und Figures	10
Edukation	10
Teamtreffen	12
Awards, Degrees	12
Ausgewählte Literatur	13
Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (alle Standorte)	14
Organisation	15

CK-CARE (Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education) hat sich seit der Gründung im Jahr 2009 von einem zunächst nicht fest gefügten Forschungsverbund zu einer international führenden Wissenschaftsinstitution auf dem Gebiet der Allergien mit Schwerpunkt atopische Dermatitis (AD, Neurodermitis) entwickelt. CK-CAREs Arbeiten haben inzwischen weltweite Resonanz und dank dieser starken Position konnten im Berichtsjahr bedeutsame Vorhaben in der klinische Allergieforschung lanciert bzw. katalysiert werden.

So hat CK-CARE durch die Sprecherin, Professor Claudia Traidl-Hoffmann (Lehrstuhl für Umweltmedizin der Universität Augsburg) die weltweite Gemeinschaft der Allergologinnen und Allergologen vom 1. bis 4. September 2022 zum **GAF – Global Allergy Forum** in Davos zusammengerufen. Die an diesem zentralen Kongress teilnehmenden internationalen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben ein unter allen Akteuren abgestimmtes Statement verfasst, das im weitverbreiteten wissenschaftlichen Organ «Allergy» unter dem Zitat: «CK-CARE findet Antworten auf die drängenden Fragen wie neue Biomarker, Ansätze für personalisierte Therapie, Prävention durch Intervention im Mikrobiom und insbesondere Edukation» veröffentlicht werden wird. Es vermittelt zwei Kernbotschaften:

- Atopische Dermatitis und Allergien stellen zunehmend ein Gesundheitsproblem der Weltbevölkerung dar, unter dem Milliarden Menschen zu leiden haben. Die Gründe für die Zunahme der Krankheitsprävalenz sind dem dramatisch steigenden Einfluss schädigender Umwelteinflüsse (u. a. Hitze, Trockenheit, Mikroplastik, Änderungen des Mikrobioms) und der Gesundheit wenig förderlichen Lebensgewohnheiten (wie Zucker, Salz, Fett, Bewegungsmangel) zu suchen.
- Die Forschung, gerade bei CK-CARE, wird jedoch diesen neuen Herausforderungen gerecht und hat neue Formen der Therapie und Prävention (wie besondere Hautpflege, gesundes Mikrobiom und Edukation) entwickelt.

Darüber hinaus hat CK-CARE als Motor und Koordinator unter der Leitung von Dr. Christian Berthold (Geschäftsführer der Kühne-Stiftung) den Aufbau eines medizinischen Grossprojektes des Kantons Graubünden vorangetrieben. Das Projekt «**Leuchtturm 2**» bündelt die Arbeiten der in Davos und im Kanton Graubünden medizinisch tätigen Institute und Kliniken, um Forschungsergebnisse in die klinische Praxis zu übersetzen oder auch ärztliche Beobachtungen am Krankenbett in die Forschungsarbeit im Labor zu überführen. Der sich aus dieser Leitidee ableitende Prozess wird mit «Translation» umschrieben, weshalb das neue Exzellenzzentrum die Bezeichnung «**Translationale Medizin Graubünden**» (TMG) tragen soll. Inhaltlich beschäftigt sich TMG mit der Medizin an Grenzflächen wie Lunge, Haut und Luft, Implantate und Knochen,

Gefässwände und Blut. TMG berücksichtigt die Stärken der einzelnen TMG-Partner und verspricht, gemeinsame Prinzipien der Wechselwirkung physikalisch unterschiedlicher und getrennter Systeme biologisch zu erfassen und übergreifende Prinzipien der Therapie und Prävention zu entwickeln. Bei der Wechselwirkung solcher Systeme an Organschnittstellen spielen hier angesiedelte mikrobielle Erreger, die das Potenzial der Auslösung einer Entzündungsreaktion mit sich tragen, eine besondere Rolle. Derzeit umfasst das TMG-Konsortium klinisch-wissenschaftliche Einrichtungen in Davos, Landquart und Chur. TMG soll auch einen besonderen Schwerpunkt auf wirtschaftliche Effekte legen und zielt mittelfristig auf den Aufbau von Spin-offs und Start-ups ab. Dr. Jon Domenic Parolini, Regierungsrat und Vorsteher des Erziehungs-, Kultur- und Umweltschutzdepartements, stellt hierzu fest: «Der Forschungsstandort Graubünden eröffnet mit seinem zweiten Schwerpunktthema *Translationale Medizin* einzigartige Möglichkeiten für den Forschungsplatz Graubünden, stärkt das Zusammenspiel zwischen Kompetenz, Fokus, Methodik und Infrastruktur und schafft mit einer weltweit führenden Genomdatenbank die Grundlage für qualitativ hochstehende, national einzigartige translationale Forschung in der Medizin an Grenzflächen.» Die TMG-Projektgruppe hat zum Jahresende 2022 ihre strategische Vorarbeit vorerst abgeschlossen und dem Kanton am 21. Dezember 2022 eine Konzeptskizze «Translationale Medizin Graubünden» übergeben.

Trotz der erreichten bemerkenswerten Leistungsfähigkeit arbeitet CK-CARE seit der Gründung als virtueller Verbund. Mit der Absicht, die wissenschaftliche Schlagkraft von CK-CARE zu erhöhen, wurde unter der Federführung von Professor Thomas Bieber (Lehrstuhl für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn) ein Prozess der **Zentralisierung** eingeleitet. Dieser hat zum Ziel, die biomedizinische Forschung von CK-CARE auf dem Medizincampus Davos Wolfgang (MCD) zu bündeln und im Rahmen der Zusammenarbeit mit anderen hier angesiedelten Forschungseinrichtungen (Cardio-CARE, Hochgebirgsklinik, Davos BioSciences und SIAF, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research) einen wissenschaftlichen Mehrwert zu generieren. Zur Stärkung der Forschung auf dem MCD wurden und werden neue Arbeitsgruppen eingerichtet, darunter auch eine Stiftungsprofessur zusammen mit der Universität Zürich. Diese CK-CARE-Forschergruppen werden eine Heimat in dem derzeit errichteten neuen Forschungsgebäude finden.

Letztlich muss eine Erfolg versprechende Balance zwischen biomedizinischer Forschung der dezentralen Standorte (die auch für die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten und Proben für die Biobank verantwortlich sind) und der Wissenschaft des MCD mit seinen attraktiven lokalen Netzwerken inklusive TMG gefunden werden. Diese Austarierung bedarf der Pflege und Koordination und stellt eine wichtige Aufgabe der CK-CARE-Leitung für die kommende Zeit dar.

Die CK-CARE **Daten- und Biobank** hat unter der Leitung von Dr. Claudio Rhyner (CEO) weiterhin Patientendaten und -proben akquiriert und ihren Bestand kontinuierlich weiterentwickelt. Derzeit verfügt sie über 90 000 Einzelproben von rund 2400 Patientinnen und Patienten. Nicht zuletzt haben zahlreiche Kooperationen mit der pharmazeutischen Industrie die Daten- und Biobank zu einer Ausgründung von CK-CARE vorangebracht (Davos BioSciences). Das Register stellt eine essenzielle Grundlage der gegenwärtigen Arbeit des Verbundes wie auch einen Erfolgsgaranten für die Zukunft der CK-CARE-Forschung dar. Die Daten- und Biobank erweckt inzwischen weltweites Interesse.

Im Mai 2022 startete CK-CARE die Entwicklung einer App mit einem Kick-off-Workshop in Augsburg. Es wurde die bestehende Technologieplattform der Firma Nia ausgewählt und ein In-App-Fragebogen für die ProRaD-Studie entwickelt, implementiert und in einer Beta-Version intern sowie von ausgewählte Patientinnen und Patienten getestet. Die App soll eine höhere Datendichte von Patienten in der ProRaD Studie liefern sowie ein Mittel zur Aufrechterhaltung des Kontaktes zu den Studienteilnehmenden sein.

CK-CARE schöpft seine Kraft aus der Leistungsfähigkeit, Zuversicht und Teamfähigkeit der rund 50 Mitglieder und Mitarbeitenden. Diese haben auch im Berichtsjahr 2022 herausragende Erfolge hinsichtlich Publikationen in referierten Zeitschriften, Drittmittelinwerbungen, Öffentlichkeitsarbeit und Edukation zu verzeichnen. Der vorliegende Jahresbericht legt hierüber Zeugnis ab. Zu dieser aussergewöhnlichen Performance haben sehr viele Personen und organisatorische Einheiten beigetragen. Hierzu gehören alle wissenschaftlichen

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an den verschiedenen Standorten von CK-CARE (Davos, Zürich, St.Gallen, Augsburg und Bonn), das Scientific Board der klinisch-wissenschaftlichen Direktoren mit der Sprecherin Claudia Traidl-Hoffmann, das in zahlreichen physischen und virtuellen Sitzungen die Wissenschaft von CK-CARE gesteuert hat; aber auch die exzellent und effizient agierende Geschäftsstelle. Der Verwaltungsrat dankt all diesen Personen für ihr herausragendes Engagement zum Wohl von CK-CARE und dafür, dass sie CK-CARE in ein engagiertes Team und eine stabile Institution überführt und gross gemacht haben.

Ein besonderer und abschliessender Dank gilt dem Stifterehepaar Christine und Professor Klaus-Michael Kühne, die mit nicht nachlassendem Interesse und immerwährendem Engagement die Belange von CK-CARE kontinuierlich unterstützt haben. Dieser Dank geht auch an den geschäftsführenden Stiftungsrat Dr. Jörg Dräger, der sein profundes Wissen und strategisches Geschick immer wieder in den Dienst von CK-CARE gestellt hat.

CK-CARE ist stolz darauf, im Akronym den Namen der Stifterin Christine Kühne zu tragen. Möge der herausragende Erfolg von CK-CARE von der Stifterin als Lohn und Ausdruck unserer tiefen Dankbarkeit für die mutige Initiative der Gründung von CK-CARE aufgenommen werden.

Davos/Hamburg, 1. März 2023

**Ernst Th. Rietschel, Präsident des Verwaltungsrates**

## CK-CARE Daten- und Biobank 2022

Die CK-CARE Daten- und Biobank ist eine Sammlung von biologischen Proben und zugehörigen Daten in strukturierter Form. Diese Charakterisierung schafft eine wesentliche Voraussetzung für fundierte wissenschaftliche Forschungsprojekte, die langfristig zur Entwicklung neuer, auf den einzelnen Patienten zugeschnittener Behandlungsmethoden und Präventivmassnahmen führen. Bis zum Ende des Berichtsjahres wurden über 2400 Teilnehmende in mehr als 7500 Visiten in die Studie eingeschlossen.

Im Berichtsjahr konnten verschiedene Messungen an Proben und Daten mit der Daten- und Biobank abgeschlossen werden, die in Projekten von CK-CARE und Davos BioSciences benutzt wurden und zu Veröffentlichungen in Fachzeitschriften geführt haben. Sie konnten auch in Projekten der Auftragsforschung benutzt werden. Aufgrund der ausgezeichneten Charakterisierung der Proben konnten weitere Projekte initiiert werden. Ein Meilenstein wurde mit der höchsten Zertifizierung der Biobank durch die Swiss Biobanking Platform erreicht. Dies sowohl für die Proben und die zugehörigen Prozeduren als auch für die Infrastruktur der CK-CARE-Biobank.

# Aus den CK-CARE-Standorten

## Augsburg

Im letzten Jahr hat der Standort Augsburg in Bezug auf atopische Dermatitis (AD) und das Haut-Mikrobiom wichtige Fortschritte erzielt. Das Haut-Mikrobiom ist die Gesamtheit der Mikroorganismen, die auf unserer Haut leben und dieses beeinflussen. Heute wissen wir sehr genau, dass Mikroben im Zusammenspiel mit unterschiedlichen Hautzellen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von AD spielen. Neueste Forschungen haben gezeigt, dass eine gesunde Haut in engem Zusammenhang mit einem ausgewogenen Haut-Mikrobiom steht. Dabei spielen Bakterien, Viren und Pilze eine wichtige Rolle. Unsere Forschungsprojekte widmen sich daher der Erforschung dieser Zusammenhänge, um neue Erkenntnisse für die Prävention und Behandlung von AD zu gewinnen. Unsere Ergebnisse aus dem Jahr 2022 zeigen, dass das Haut-Mikrobiom bei AD durch ein reduziertes Verteilungsgleichgewicht (Eveness) gekennzeichnet ist, das wiederum hauptsächlich der erhöhten relativen Häufigkeit von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) geschuldet und nicht auf eine generelle Schwäche des Mikrobioms zurückzuführen ist. Dabei klären wir gerade die Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der AD, dem Haut-Mikrobiom und den Co-Faktoren der Betroffenen bei der Entwicklung neuer personalisierter AD-Behandlungen durch Veränderung des Mikrobioms. Die neuesten Daten zeigen darüber hinaus, dass Unterschiede im Haut-Mikrobiom verschiedener Ethnien bestehen und die AD bei verschiedenen Ethnien auch verschieden ausgeprägt ist.

Aus Hautabstrichen unserer CK-CARE AD Daten- und Biobank konnten wir mit Hilfe von Genomsequenzierung 48 *S. aureus*-Stämme im Detail beschreiben. Diese Stämme unterscheiden sich massgeblich bei AD-Erkrankten und Gesunden, was bislang in der Literatur so nicht beschrieben war. Im Berichtsjahr haben wir auch einen neuen Faktor in der Gleichung «gesunde Haut» etablieren können: Beim Zusammenspiel zwischen Mikroben und Hautzellen spielen nämlich die sogenannten niedermolekularen Botenstoffe eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund kann die Analyse des Metaboloms, also der Gesamtheit der Stoffwechsel-Eigenschaften einer Zelle, einen einzigartigen Einblick in die Mechanismen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen geben. Die Beschreibung des Metaboloms erfolgt durch die detaillierte Analyse dieser chemischen Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht. Wir gehen dabei von der Hypothese aus, dass diese Verbindungen, die sowohl von Hautzellen als auch von Mikroben stammen können, das biologische Gleichgewicht von AD-Betroffenen sowohl im positiven als auch im negativen Sinn beeinflussen können. Im Wesentlichen bietet das Metabolom einen vielversprechenden Einblick in die Mechanismen der Mikroben-Wirt-Interaktion des Körpers. Es gibt nur wenige Methoden für die Metabolom-Erfassung der Haut, aber keine davon ist bis heute wirklich standardisiert. Um das Metabolom eingehend analysieren zu können, haben wir eine schnelle, einfache und vor allem schmerzfreie, nicht-invasive Probenent-

nahmetechnik entwickelt, die jetzt dem ganzen CK-CARE-Konsortium zur Verfügung steht. Darauf aufbauend erarbeiten wir, wie sich das Metabolom AD-Erkrankter und Gesunder voneinander unterscheidet.

In Bezug auf Rehabilitation und Prävention konnte der Standort Augsburg zu einem Positionspapier mit dem Thema alpine Höhenklimatherapie beitragen. Darin wurde die Evidenz aus den publizierten wissenschaftlichen Forschungsprojekten zusammengefasst. Als Erkenntnis zeigt sich, dass der reduzierte Luft- und Einatmungsdruck, eine geringere Luftdichte in Kombination mit mit relativ niedrigen Temperaturen und Luftfeuchtigkeit sowie erhöhter UV-Strahlung in mässiger Höhe zu verschiedenen physiologischen und immunologischen Anpassungsreaktionen führen. Zu den Umweltmerkmalen des alpinen Klimas gehören eine geringere Belastung durch Luftallergene wie Hausstaubmilben (HDM) und Pollen, aber auch Luftverschmutzung und unterschiedliche mikrobielle Belastungen wie z. B. Pilzsporen. Moderne alpine Höhenklimatherapie-Programme kombinieren die Vermeidung von Umweltauslösern im Gebirgsklima mit einmaligen physischen Merkmalen der Höhe in einem personalisierten, multidisziplinären Ansatz der Rehabilitation. Genau dies wird derzeit auch in der Hochgebirgsklinik Davos praktiziert. Aufbauend auf diesen jahrelangen klinischen Erfahrungen, kombiniert mit den neueren Erkenntnissen, drängt sich der Aufbau einer Rehabilitationsforschung auf, um die grundlegenden Mechanismen klarer verstehen und insbesondere den personalisierten Ansatz noch vertiefen zu können. Zudem ist es wichtig, ein umfassendes Umweltmonitoring, z. B. von Pollen, in Echtzeit zu ermöglichen, weil diese Parameter durch den Klimawandel weitere Veränderungen zeigen werden. Durch die Weiterentwicklung und Standardisierung eines Pollenmonitoring-Echtzeitsystems könnte Patientinnen und Patienten zukünftig ein Therapiemanagement angeboten werden, das allergieauslösende Umweltfaktoren einbezieht. Es ist allerdings immer noch zu beachten, dass die Pollenbelastung die Allergenexposition nur in begrenztem Masse erklärt und dass der Tag in der Jahreszeit, der geografische Standort und bestimmte Wetterbedingungen ebenfalls berücksichtigt werden müssen, um die Symptome von Allergikerinnen und Allergikern zu erklären. Auch diesen Zusammenhang konnten wir 2022 erarbeiten.

Zusammenfassend stellt der Faktor Umwelt – sowohl im Kleinen (das Mikrobiom) als auch im Grossen (Klimawandel, Umweltschadstoffe, Lebensstil, Pollen etc.) einen immer wichtiger werdenden Teil eines systemischen Forschungsansatzes dar, der unbedingt auch in klinische Leitlinien Einzug halten muss. Insbesondere globale Veränderungen wie der Klimawandel müssen in die Allergieforschung einbezogen werden. Das geht wiederum nur, wenn man zum einen grosse Daten erfasst (wie z. B. mit der ProRaD-Studie) und zum anderen mit den grossen Daten umgehen kann – in beidem hat CK-CARE ein Alleinstellungsmerkmal entwickelt und wird so auch in der Zukunft einen starken Beitrag zur Prävention der Volkskrankheit Allergie leisten können.

### **Hoher Anteil an psychischen Begleiterkrankungen bei atopischer Dermatitis (AD) und Flip-Flop zur Schuppenflechte**

Quälender Juckreiz, Schlaflosigkeit und Ekzeme, vor allem an sichtbaren Körperregionen können zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität, des Sozial- und Arbeitslebens bis hin zu psychischen Begleiterkrankungen bei der AD führen.

Wir stellten bei unseren ProRaD-Studien-Teilnehmenden mit AD eine hohe Rate an Auffälligkeiten in den ausgefüllten Screeningfragebogen für (i) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter (34.0 %), (ii) ADHS im Kindesalter (46.5 %), (iii) Depression (11.7 %), (iv) Angst (18.3 %), (v) psychologischen Stress (19.3 %), und (vi) allgemeine Psychopathologien (26.4 %) fest. Eine durch die Hauterkrankung stark reduzierte Lebensqualität war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Depression (5x↑), Angst (3x↑), psychologischen Stress (3x↑) verbunden. Zusätzlich bestand ein 3-fach erhöhtes Risiko für Angst bei Personen ohne Berufstätigkeit, für Depression bei keinerlei sportlicher Tätigkeit, für psychologischen Stress bei nächtlichem Erwachen, für allgemeine Psychopathologien und ADHS ab einer von Betroffenen als mittelschwer erlebter AD. ADHS war zudem mit Schlaflosigkeit $\geq$ 40 % (3x↑), Stress (3x↑) und mittlerem bis hohem mütterlichem Bildungsniveau (3–7x↑) assoziiert.

Einige assoziierte Faktoren wie die Schlaflosigkeit und eingeschränkte dermatologische Lebensqualität können durch eine bessere Krankheitskontrolle sowie Lebensstilmassnahmen wie Sport, Stressreduktion oder die Berufstätigkeit beeinflusst werden. Hierbei könnte die CK-CARE-Forschung zu Krankheitsbeginn, Schweregrad und anderen mit AD assoziierten Faktoren Präzisionsmedizin im Rahmen der neuen Systemtherapien sowie mit Edukation einen entscheidenden Beitrag leisten. Unter anderem haben wir mithilfe des ProRaD-Kollektivs Bonn Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen zunächst klinisch eine eindeutige AD bzw. eine Schuppenflechte/Psoriasis (P) diagnostiziert; im Verlauf der Erkrankung jedoch ein Umschlagen in die jeweils andere Erkrankung beobachtet wurde (AD  $\rightarrow$  P bzw. P  $\rightarrow$  AD). Dies kann gelegentlich spontan auftreten, jedoch auch durch zielgerichtete, immunmodulierende Therapien ausgelöst werden. Dieses sogenannte «Flip-Flop-Phänomen» könnte möglicherweise 2 % der Patientinnen und Patienten weltweit betreffen, d. h. mehr als 17 000 Personen in der Schweiz, mehr als 1.5 Millionen Menschen in Deutschland und 160 Millionen Menschen weltweit. Bisher gab es kein diagnostisches Instrument zur Erkennung eines «Flip-Flops».

Es gelang uns, einen Algorithmus zu entwickeln und mit Hilfe von *Machine Learning* zu optimieren. Damit gelingt die Identifikation von «Flip-Flop»-Betroffenen mit sehr hoher Trennschärfe. Die Patientenidentifikation ist wichtig für die richtige Therapiewahl und die zukünftige Arzneimittelentwicklung für dieses neu beschriebene Kollektiv. Der Algorithmus soll im Verlauf auf der CK-CARE-Webseite bereitgestellt werden, um auch im klinischen Alltag allgemein Anwendung zu finden.

### **microRNA – klein, aber oho!**

Mit der Zulassung der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 sind diese einfach herstellbaren und leicht adaptierbaren Moleküle nicht nur populär geworden, sondern auch Herstellungsprozesse und Zulassungsverfahren wurden routiniert. Auch microRNA, als wichtige Regulatoren von Entzündungsprozessen und Biomarker für verschiedene Krankheiten, sind vielversprechende Therapiekandidaten und in präklinischen und klinischen Studien vertreten, unter anderem in der lokalen Anwendung bei Schuppenflechte oder zur Reduzierung von Narbenbildung während der Wundheilung. In einem Pilotprojekt wurden microRNA in Seren von 150 Teilnehmenden der ProRaD-Studie (gesunde Kontrollen und AD-Betroffene) analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass ein microRNA-Kandidat vor allem bei AD-Betroffenen ohne Allergien und Asthma mit der Schwere der Krankheit assoziiert ist, ein anderer hingegen bei den Patienten mit Allergien oder Asthma. Dies könnte sich noch als wegweisend in der Erkennung und/oder Therapie von individuellen Krankheitsverläufen herausstellen, vor allem vor dem Hintergrund des sogenannten «atopic march». Dieser beschreibt die weitere Entwicklung von anderen allergischen Erkrankungen wie Nahrungsmittelallergien, Asthma und/oder «Heuschnupfen» zusätzlich zur AD. Ausserdem konnte ein Zusammenhang eines microRNA-Kandidaten mit Juckreiz und dessen Lebensqualität hergestellt werden, was auf zukünftige Möglichkeiten im Beschwerdemanagement hinweist. Es bleibt abzuwarten, ob sich microRNA, ähnlich wie die mRNA-Impfstoffe, zukünftig als nächste Generation an Therapeutika etablieren werden. Wie Graham Bell schon sagte «Geh nicht immer auf dem vorgezeichneten Weg, der nur dahin führt, wo andere bereits gegangen sind.»

## Davos/SIAF

### **Molekulare und zelluläre Mechanismen der atopischen Dermatitis in Verbindung mit Störungen der Hautbarriere**

Von der chronisch-entzündlichen Hauterkrankung AD sind weltweit mehr als 25 % der Kleinkinder und 4 % der Erwachsenen betroffen. Die Belastung ist für die Betroffenen und die öffentliche Gesundheit enorm. Daher ist es von grosser Wichtigkeit, die komplexen Mechanismen von AD auf molekularer und zellulärer Ebene zu entschlüsseln/erforschen.

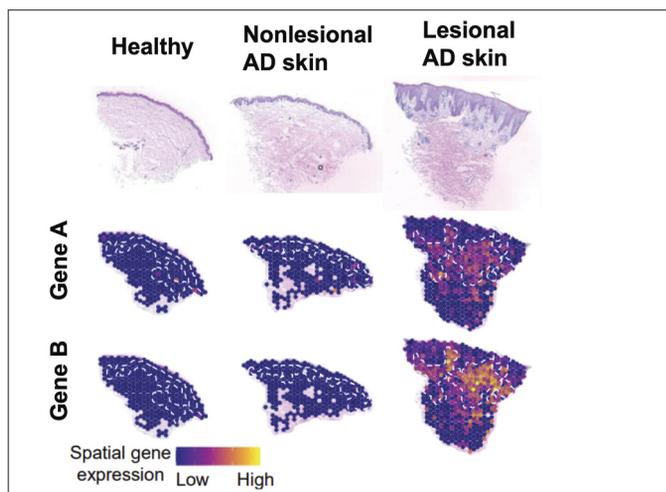
In einem über zwei Jahre laufenden Projekt, das am SIAF in Zusammenarbeit mit der Stiftungsprofessur und dem Zentrum St.Gallen durchgeführt wird, werden neue molekulare Biomarker für die frühe Vorhersage von AD identifiziert. So können neue Vorbeugungs- und Behandlungskonzepte im Zusammenhang mit den Mechanismen der Hautläsionsbildung und der Barrierestörung bei Säuglingen entwickelt werden. Der Zustand der Hautbarriere bei Säuglingen und Erwachsenen wurde mithilfe der elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS) gemessen. Weiter wird geklärt, wie diese Mechanismen das physiologische Gleichgewicht der Haut sowie die Barrierefunktion regulieren. Dieses Projekt dient dazu, eindeutige Korrelationen zwischen der EIS und den im Labor

gemessenen Biomarkern zu finden, damit eine einfache diagnostische Methode entwickelt werden kann. Viele unbekannte Gene und Hautstrukturen sollen nach ihrer Art und ihrer räumlichen Verteilung in der komplexen Pathogenese von AD analysiert werden, damit die Mechanismen der Läsionsbildung und der Zerstörung der Hautbarriere bei Betroffenen aufgedeckt werden können.

Der Nachweis der Integrität der Hautbarriere erfolgt durch EIS. Diese Technologie ermöglicht eine nichtinvasive Messung der Hautbarriere innerhalb von acht Sekunden und bietet potenzielle Anwendungsmöglichkeiten, wie z. B. die Vorhersage der Krankheitsentwicklung, die Charakterisierung nicht-lesionärer Haut, eine verbesserte und frühere Diagnose, die Nachverfolgung von Läsionen und die Bewertung von Therapien. Hier liegen erste Resultate vor, die im 2. Teil des Projektes auf zellulärer und molekularer Ebene verifiziert werden müssen.

Dazu wird mit speziellen Techniken die epitheliale Barrierefunktion *in vitro* untersucht. Diese neuen Technologien ermöglichen quantitative und qualitative Informationen zu den Proteinen in den Hautzellen. Darüber hinaus wurde eine Methode zur Darstellung der räumlichen Genexpression (Visiumtechnologie) angewendet, um die Lokalisierung dieser Gene in den Geweben von Patienten zu bestimmen, was ein wichtiger Meilenstein in diesem Projekt ist. Durch die Anwendung von Technologien wie Visium, Einzelzell-RNA-Sequenzierung, Proteomik und Immunhistochemie konnten wir einzigartige molekulare Interaktionen zwischen spezifischen Fibroblasten, dendritischen Zellen, Makrophagen und T-Zellen in den von Leukozyten infiltrierten Bereichen der Hautläsionen nachweisen.

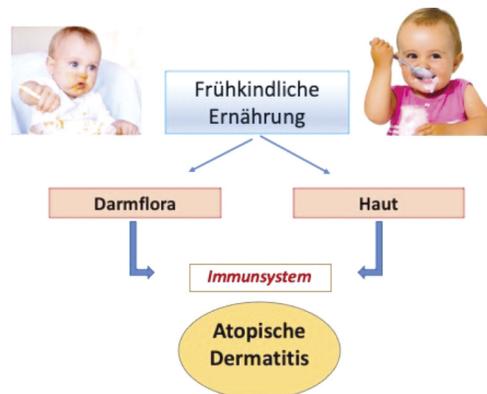
Zum grösseren Teil konnten diese Messungen im Berichtsjahr bereits durchgeführt werden, neue Methoden der Bildgebung und Sequenzierung kommen im Laufe des nächsten Jahres dazu. In diesem Projekt wird standortübergreifend mit den Kooperationspartnern daran gearbeitet, eine bereits entwickelte Methode der AD-Diagnose an Patientenmaterial aus der CK-CARE-Biobank zu validieren.



Bildlegende: Gen A und Gen B treten nur in den geschädigten Hautzonen von AD-Patienten zusammen auf (dargestellt durch die gestrichelte Linie).

## St.Gallen

Im Rahmen der CARE-Studie in St.Gallen wollen wir Umweltfaktoren wie zum Beispiel die Ernährung charakterisieren, die vor der Entstehung von Allergien im frühen Kindesalter schützen. Um dieses Ziel zu erreichen, gehen wir stufenweise vor. Erstens messen und bestimmen wir die Umweltfaktoren systematisch. Zweitens schauen wir genauer, wie sich der Darm und die Haut anpassen, weil das Bereiche des Körpers sind, die mit der Umwelt in Kontakt sind. Sie geben die Informationen von aussen an den Körper und vor allem an das Immunsystem weiter und beeinflussen damit wesentlich die Reifung des Immunsystems. Drittens bestimmen wir in aufwendigen, wiederkehrenden klinischen Visiten die Häufigkeit, die Intensität und die Art der Entstehung von AD bei Kleinkindern. Mittlerweile wurden schon über 1000 klinische Visiten durchgeführt.



### Umweltfaktoren

Ein Umweltfaktor, auf den wir ein besonderes Augenmerk legen, ist die frühkindliche Ernährung. Deshalb sammeln wir in Form von Tagebüchern detaillierte Informationen darüber, was die teilnehmenden Kinder in den ersten drei Lebensjahren zu sich nehmen. Mittlerweile besteht die Sammlung aus mehr als 10 000 Tagebüchern.

Ein anderer wichtiger Ernährungsbestandteil in der frühen Kindheit ist die Muttermilch. Wir sammelten und analysierten schon über 400 Proben. In diesen konnten wir Stoffe nachweisen, die eine gesunde Darmflora fördern. Eine gesunde Entwicklung der Darmflora ist unabdingbar für die Entwicklung eines gesunden Immunsystems. Diese Erkenntnisse werden von uns bald in wissenschaftlichen Journalen publiziert.

Wir wollen auch immer neue, noch nicht bekannte Umwelteinflüsse identifizieren, die die Entstehung von AD beeinflussen. Unsere Hypothese ist, dass der in immer grösserer Zahl in der Umwelt vorkommende Mikroplastik von Kindern aufgenommen werden und so einen entscheidenden Effekt auf die Entwicklung des Immunsystems haben könnte. Aus diesem Grund haben wir begonnen in Zusammenarbeit mit der EAWAG in Zürich (Wasserforschungsinstitut der ETH) das Vorkommen von Mikroplastik in Stuhlproben von Kindern zu bestimmen.

## **Darm und Haut**

Die Darmflora ist ein kritischer Bereich, der für die Entstehung von AD wichtig ist, weil Darmbakterien die Entwicklung des Immunsystems wesentlich beeinflussen. Wir haben sowohl Bakterienfamilien gefunden, die kritisch für eine gesunde Entwicklung des Immunsystems sind als auch, wie bereits beschrieben, Stoffe in der Muttermilch, die diese Bakterienfamilien fördern. Diese Erkenntnisse konnten wir im wichtigsten Allergiejournale publizieren. Damit ist diese Forschung aber nicht abgeschlossen. Schon über 20 000 Stuhlproben wurden gesammelt. Ein Teil davon wird detailliert mit dem Ziel untersucht, diese Bakterien besser zu charakterisieren, was bei der Entwicklung von Probiotika helfen wird.

Weiter ist die Identifikation einer gesunden Haut bezüglich Bakterienzusammensetzung und Barrierefunktion wichtig, um die Richtung für die Entwicklung einer wirksamen Prävention vorzugeben. Dafür schauten wir die Bakterien an, die auf der Haut leben, weil eine gute Zusammensetzung der Hautbakterien und eine gesunde Haut sich gegenseitig beeinflussen und das Risiko der AD-Entwicklung senken können. Die CARE-Longitudinalstudie mit über 600 wiederholt gesammelten Proben dürfte interessante Erkenntnisse bringen.

Ein kritischer Faktor, der eine gesunde Haut ausmacht, ist deren Barrierefunktion. Eine gut geschlossene Hautbarriere ist undurchlässig für Schadstoffe, aber auch für Pollen und senkt das Risiko für die Entstehung von AD. Die Messung der Barrierefunktion ist ein wichtiger Hinweis darauf, ob sich die Haut im frühen Kindesalter gesund entwickelt. Wir haben wesentlich dazu beigetragen, ein Gerät zu entwickeln, mit dem die Hautbarrierefunktion verlässlich gemessen werden kann, und können damit das Risiko für die Entstehung von AD bei Kindern abschätzen. Wir haben bereits über 1000 Messungen bei Kindern durchgeführt und analysiert. Um die Methode zu validieren und weiter zu optimieren, werden die Hautbarriermessungen in Zukunft noch intensiviert. Das Ziel besteht darin, dieses einfache Verfahren in der Dermatologie allgemein zu etablieren.

## **Stiftungsprofessur**

### **Medikamentenallergien – zu neuen Behandlungsoptionen**

Zu den Allergien, die uns beschäftigen, gehören auch Medikamentenallergien, die bis zu 10 % der Gesamtbevölkerung betreffen. Ungefähr 2–5 % der Medikamentenallergien sind gefährlich und potenziell lebensbedrohlich. Zu diesen schweren Reaktionen gehört auch die sogenannte «Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms» (DRESS). Als weltweit erstes Zentrum haben wir ein Medikament zur Behandlung sehr schwerer Fälle von DRESS erfolgreich eingesetzt (IL5R-Antikörper), das bisher für wenige

andere Erkrankungen (z. B. Asthma) verwendet wurde. Wir konnten diesen Erfolg mit allen weiteren Patientinnen und Patienten, die seither mit dem Medikament behandelt wurden, bestätigen und konnten spezielle Entzündungsmuster (Immunzellen und Botenstoffe) finden, die nur in schweren Medikamentenallergien auftreten. Wir arbeiten daran, die Anwendung der Antikörper, die einen bedeutenden Umschwung für diese Erkrankten bedeutet, selber und weltweit zu validieren und in die internationalen Behandlungsleitlinien für Medikamentenallergien/DRESS einzuarbeiten.

## **Studienzentrum HGK**

Personen in Wissenschaft und Klinik arbeiten auf dem Medizin-campus Davos eng zusammen mit dem Ziel, die Versorgung von Patientinnen und Patienten zu verbessern. Seit Beginn der COVID-19-Pandemie hat die HGK in einem schweizweit beachteten Rehabilitationsprogramm COVID-Betroffene mit einem komplizierten Krankheitsverlauf und/oder Langzeitfolgen behandelt. Von Forschungsseite hat das Campus-Team (unter der Leitung von Frau Prof. Brüggli) Biomarker im Blut von Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen gemessen und leitete daraus Richtlinien zur Projektion möglicher Krankheitsverläufe ab. Im Rahmen der Studie wurden dafür über hundert COVID-19-Betroffene untersucht: Die Kombination der Resultate klinischer Untersuchungen mit Untersuchungen der Biomarker im Patientenblut förderte verschiedene Immunprofile von Long-Covid-Patienten zu Tage. Die Resultate der Untersuchungen reflektieren die unterschiedlichen Schweregrade und Krankheitsverläufe. Die Ergebnisse der Studie werden bald veröffentlicht.

# Global Allergy Forum

Nach einem längeren Unterbruch fand in Davos zum vierten Mal das Global Allergy Forum (GAF) statt. Anlässlich des von CK-CARE initiierten internationalen Think-Tanks zum Thema Allergie haben sich im September 70 weltweit renommierte Fachpersonen mit der ungebremsten Zunahme an allergischen Erkrankungen auseinandergesetzt. Im Jahr 2050 sind bis zu 50 % mehr Erkrankte zu erwarten. Deswegen wurden aktuelle Herausforderungen, Behandlungsmöglichkeiten und auch Präventionsmassnahmen in Bezug auf Allergien diskutiert und zusammengetragen. Das dreitägige Arbeitstreffen wurde von uns auf dem Medizincampus Davos organisiert und bot den Rahmen für einen intensiven wissenschaftlichen Austausch in sechs Arbeitsgruppen zu den globalen Problemen und möglichen neuen Lösungsansätzen allergischer Erkrankungen. Edukationsthemen wurden ebenso besprochen wie komplexe Fragen zu Ursachen, Diagnose, Therapie und Prävention von Allergien. Aus den Gruppenarbeiten und der abschliessenden kritischen Diskussion im Plenum können folgende Kernaussagen zusammengefasst werden.

**Umweltveränderungen als treibende Kraft:** Klimawandel und Industrialisierung lassen die Umwelt insgesamt «allergener» werden. Temperaturanstieg, Trockenheit oder Feuchtigkeit und Umweltverschmutzung führen zu einer höheren Belastung durch Pollen und Schimmelpilze. Auch die Landbevölkerung lebt zunehmend urbanisiert und ist somit mehr allergiegefährdet, weil schützende Faktoren wegfallen. Mit zunehmenden regulatorischen Anforderungen an Hygiene und der industriellen Verarbeitung von Lebensmitteln geht der vor Allergien schützende «Bauernhof-Effekt» verloren.

**Atopische Dermatitis als Einfallstor:** Die atopische Dermatitis (atopisches Ekzem/Neurodermitis) ist für jeden Einzelnen, sein persönliches Umfeld, die Gesellschaft und nicht zuletzt das Gesundheitssystem sehr belastend. Meist ist sie nur Ausgangspunkt für weitere allergische Erkrankungen – der Start für den sogenannten «atopischen Marsch», der von einer wesentlichen Abweichung der Immunantwort in vielen Organsystemen, insbesondere der Grenzflächen wie Haut, Lunge und Darm begleitet wird. Das Mikrobiom, die Summe der Mikroorganismen in und am Menschen, aber auch die Ernährung, spielen bei dieser Abweichung des Immunsystems eine entscheidende Rolle. Veränderungen der Umwelt und des Lebensstils stellen die Anpassungsfähigkeit der Haut in Frage.

**Eine gestörte Hautbarriere** ist eine der wichtigsten Ursachen für die atopische Dermatitis und auch für Allergien. Sie wird durch genetische und umweltbedingte Faktoren wie z. B. Allergene, Mikroben, Luftverschmutzung, Wasch- und Reinigungsmittel beeinträchtigt. Neben schädlichen Einflüssen gibt es aber auch schützende Ernährungs- und Umwelteinflüsse, die der Entwicklung von Allergien entgegenwirken. Eine frühzeitige und genaue Diagnose von Defekten der Epithelbarriere und damit verbundenen Entzündungen sind für eine bessere Behandlung der atopischen



Dermatitis unerlässlich. Intensivierte Forschung zum besseren Verständnis solcher die Hautbarriere schädigenden oder heilenden Faktoren ist weiterhin notwendig.

**Juckreiz bei atopischer Dermatitis:** Der Juckreiz wird von Patientinnen und Patienten als vorherrschendes Symptom und grösste Belastung wahrgenommen. Den Juckreiz auslösende Faktoren sind weiterhin nicht gänzlich geklärt. Insbesondere im Verständnis des Zusammenspiels zwischen dem Nervensystem (einschliesslich des Gehirns), dem Immunsystem und der Hautbarriere eröffnen sich neue Handlungsoptionen gegen die atopische Dermatitis.

**Digitale Medizin für Forschung, Therapiemanagement, Edukation und Prävention:** Werkzeuge wie zum Beispiel «Wearables» und Methoden der Künstlichen Intelligenz (KI) werden die Veränderungen im persönlichen Umfeld messen und interpretieren können. Gleichzeitig öffnet sich ein breites Anwendungsfeld der digitalen Medizin für das umfassende Therapiemanagement chronisch entzündlicher, allergischer Erkrankungen.

**Identifizierte Lücken bei Diagnose und Therapie:** Bei der atopischen Dermatitis mangelt es noch an einem globalen Konsens über die Definition individueller Diagnose- und Behandlungsziele. Das gilt insbesondere für die neuen, vielversprechenden Therapien wie Biologika. Durch weitere Forschung in den Bereichen Prävention, Diagnose und Behandlung sowie durch zielgruppengerechte Bildungsaktivitäten können solche Lücken geschlossen werden. Im Fokus ist dabei auch die personalisierte Medizin – weg vom One-size-fits-all-Ansatz. In Bezug auf Therapie und Vorsorge wurden weder ethische noch geschlechtsbezogene Unterschiede bislang ausreichend beachtet.

CK-CARE ist in allen diesen Bereichen aktiv und arbeitet im Verbund aller CK-CARE-Zentren und mit externen Partnern intensiv an der Beantwortung der aufgeworfenen Fragen und an Lösungsstrategien, um die identifizierten Lücken zu schliessen.

# Organisatorisches – Facts and Figures 2022

## ■ Zentralisierung Davos – neue Forschungsgruppen

Im April durften wir PD Dr. Pierre-Yves Mantel als Research Group Leader im Davoser Team willkommen heissen.

Prof. Dr. Mirjam Schenk hat als zweite Forschungsgruppenleiterin, ihre Tätigkeit im November aufgenommen. In jeder Forschungsgruppe startete gleichzeitig ein Post-doktorand.

Im Rahmen der Zentralisierungsstrategie wurden temporäre Laboreinrichtungen bereitgestellt und Ende 2022 in Betrieb genommen.

## ■ CK-CARE Daten- und Biobank

Die Daten- und Biobank enthält per Ende 2022 Proben von 2 369 Patientinnen und Patienten der ProRaD- und CARE-Studien sowie über 106 500 einzelne biologische Proben (Aliquots).

## ■ Zertifizierung Swiss Biobanking Plattform

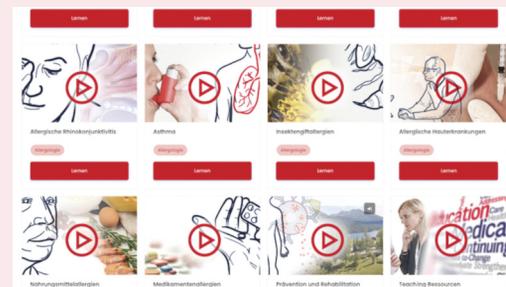
Die CK-CARE-Biobank wurde von der Swiss Biobanking Plattform (SBP) mit dem VITA-Label ausgezeichnet, das die Einhaltung des geltenden rechtlichen und ethischen Rahmens bescheinigt. Diese Kennzeichnung ist Teil der langfristigen Strategie, die Biobanking-Praktiken zu stärken und der Forschungsgemeinschaft qualitativ hochwertige Proben zur Verfügung zu stellen.

## ■ Nia App

Das Projekt zur CK-CARE-Nia-App startete im Mai 2022 mit einem Kick-off-Workshop in Augsburg. Anschliessend wurde ein In-App-Fragebogen für die ProRaD-Studie entwickelt, implementiert und in einer Beta-Version intern sowie von ausgewählte Patientinnen und Patienten getestet. Ein Datenschutzkonzept für alle Studienzentren wurde angefertigt. Das Go-live der ersten Appversion ist für Anfang 2023 geplant.

## ■ Lernplattform (Allergie-Online-Campus)

Im Berichtsjahr wurden unsere Erklärvideos, Tutorien, Merk- und Infoblätter sowie weitere Lernvideos auf eine effektive Online-Lernplattform (Moodle) übertragen. Aus einer Sammlung von einzelnen, qualitativ hochstehenden Allergie-Lernressourcen wurde ein zielgruppengerichtetes Online-Kurssystem mit flexibel einsetzbaren Blended-Learning-Aktivitäten.



# Edukation

## Edukation – innovativ lehren und lernen

Erfreulicherweise war es im Jahr 2022 möglich, die Edukationsaktivitäten wieder aufzunehmen. Zwei Edukationsziele standen im Vordergrund: gut laufende Projekte weiterzuverfolgen und, wo machbar noch innovativer zu gestalten; andererseits das Potenzial des Flipped-Classroom-Konzepts (eine Form von Blended Learning) weiter auszuschöpfen. Unsere Allergologie-Online-Lerneinheiten sind neu in einem Lernmanagementsystem (LMS) integriert – somit konnten wir jede Allergologie-Bildungsveranstaltung – ob virtuell oder physisch an einem Ort – aus didaktischer Sicht in diesem fortschrittlichen Lehr/Lernkonzept des Flipped Classrooms anbieten und noch besser durchführen.

Durch die Erweiterung des CK-CARE-Edukationsteams im April 22 mit Miriam Uhlmann (PhD in Medical Education) können neuartiges Lernen und neue Lernbereiche sehr professionell noch weiter ausgebaut werden. Ihre Kompetenz und langjährige, globale Erfahrung in den Bereichen Professional Development und Onlinelernen kommen uns dabei sehr zugute.

Beide begehrten Allergologie-Praktika mit Medizinstudierenden der Universität Basel (im Mai 2022) und Zürich (im Juli 2022) am Medizincampus Davos haben von diesen neuen Kompetenzen bereits profitiert. Der Wissenserwerb im eigenen Tempo und zum selbstgewählten Zeitpunkt in Kombination mit echten Patientinnen und Patienten an der Hochgebirgsklinik (HGK) und interaktiver

Wissensverarbeitung in Kleingruppen stösst bei den Studierenden auf grosses Interesse und wird durchgehend mit Bestnoten beurteilt.

Im Bereich der ärztlichen Fortbildung wurde das modulare Allergologie-Curriculum für niedergelassene Kinderärztinnen und Kinderärzte für den bereits zehnten Blockkurs in Kooperation mit *Kinderärzte Schweiz* (startet 2023) auf den verstärkten Einsatz des Blended-Learning-Konzepts umgeschrieben. Auch wurde eine globale Bildungsaktivität «Virtual Course on Innovative and Targeted Therapies for Atopic Dermatitis» mit einem «Educational Grant» hauptsächlich von Lilly im didaktischen Format des Flipped Classrooms durchgeführt. Die Teilnehmenden haben sich mit dem Studium der «pre-recorded lectures» online vorbereitet. Während der beiden synchronen (einmal am Nachmittag für einen Teil der Welt und einmal am nächsten Vormittag für Teilnehmende aus dem anderen Teil der Welt) waren die Faculty, Kurs-Chair und Kurs-moderatorin in Davos und konnten im Austausch mit den Teilnehmenden vertieft auf spezifische Fallszenarien und gezielte Fragestellungen eingehen. Diese Formate ermöglichen eine interaktive Fortbildung sowohl vor Ort wie auch im internationalen, ja globalen Kontext.

Das Pilotprojekt klinikinterne CK-CARE-Allergie-Beratungsstellen (vorerst hauptsächlich für atopische Dermatitis) wurde im Berichtszeitraum zuerst innerhalb der Allergiestation am Universitätsspital Zürich und später am Ostschweizer Kinderspital St.Gallen etabliert. Entsprechende Evaluationen werden zu Beginn des Folgejahres gemacht mit dem Ziel, das Konzept an weiteren Kliniken/CK-CARE-Standorten zu übernehmen. Auch hier kommt der Flipped Classroom für die «Beratenden» im Bereich «Mikroschulung» zum Einsatz.

### Was genau ist mit Flipped Classroom gemeint?

Im Flipped oder auch Inverted Classroom steht die «gemeinsame» Informationsverarbeitung im Fokus. Das Faktenwissen wird vorab asynchron und individuell erworben und dient als Grundlage für die Präsenzphase, in der durch aktivierendes Lernen das Wissen in den Kontext gebracht, interaktiv verarbeitet, vertieft und angewendet wird. Dadurch wird der Erwerb von kognitiv anspruchsvollen Fähigkeiten wie Analyse, Synthese und Evaluation gefördert, worauf die für den Beruf von Ärztinnen und Ärzten wichtigen Kompetenzen wie kritisches Denken, klinische Entscheidungsfindung, Problemlösungsstrategien, aber auch Kommunikationsfähigkeit fussen.

CK-CARE stellt mit dem Aufbau des Allergie-Online-Campus für die individuelle Vorbereitungsphase entsprechende Lernmaterialien zur Verfügung – wie Lernvideos/Tutorien, die u. a. von Studierenden der UniZH als Masterarbeiten in Kooperation mit uns erstellt werden. Mit dieser innovativen Didaktik werden Kursteilnehmende kompetent auf ihren praktischen und klinischen Alltag vorbereitet und die Anwendung der neuen Fähigkeiten fällt ihnen leichter.

«Last but not least» sind digitale Tools heutzutage in der Medizin zweifelsfrei wichtig, um breite Gruppen zu erreichen. Mit der Entwicklung einer eigenen App – in Zusammenarbeit mit NIA – für die Teilnehmenden der ProRaD-Studie sind wir einen grossen Schritt vorangekommen. Durch die NIA-App kann einerseits die Studien-Compliance gestärkt und andererseits können künftig Aspekte der Edukation wie auch der Forschung damit ausgezeichnet erfasst werden.



Wissenserwerb durch Vorkurslernen – Kompetenzen erlangen durch vertieftes, interaktives Zusammenarbeiten und Diskutieren.

## Teamtreffen

Im Mittelpunkt des Teammeetings vom 10. und 11. Oktober 2022 standen die übergreifenden Forschungs- und Bildungsthemen des CK-CARE-Konsortiums sowie die zentrumsübergreifende Zusammenarbeit. Der Montagnachmittag war der Teamarbeit mit speziellen, nicht-wissenschaftlichen Themen gewidmet. Am Dienstagvormittag wurde in denselben gemischten Teams wissenschaftlich im Kontext der 12 Forschungsfragen von CK-CARE weitergearbeitet mit dem Ziel, die Gruppenergebnisse für mögliche künftige Projekte zu skizzieren und zu präsentieren. Die insgesamt 48 Teilnehmenden arbeiteten in sechs Teams – jedes Team wurde von einem Mitglied des CK-CARE-Scientific Boards (SB) moderiert.

Im Vorfeld des Meetings mussten die Teilnehmenden den aus ihrer Sicht aktuellen Stand der internationalen und internen Forschung zusammentragen und anschliessend ihrer Arbeitsgruppe kurz präsentieren. Dann arbeitete jede Projektgruppe an einer zentrumsübergreifenden Projektidee innerhalb der Themen der jeweiligen CK-CARE-Forschungsfragen:

Teams 1A und 1B: «Epithelial barrier dysfunction and microbiome and dysbiosis; Targets for intervention; IgE sensitization (trans-epidermal); The role of specific IgE».

Team 3: «Age of disease onset; The role of the adaptive vs innate immune system; Extrinsic vs intrinsic forms of AD».

Team 4: «The atopic march; Disease modification; Environmental and psychosocial factors».

Team 5: «The role of cytokines and biomarkers in AD; Endotypes, predictive and diagnostic biomarkers; Scores in combination with phenotype and symptoms».

Team 6: «Digital health and education; Dissemination of research outcomes to the public/other researchers/HCPs and/or Foundation».

Die vorgestellten Projektskizzen beschrieben Bedürfnisse, Lücken und Möglichkeiten im Rahmen der CK-CARE-Forschung, einschliesslich der Biobank, des Datenspeichers sowie Davos Bio-Sciences (für industrielle Kooperationen). Der Umfang jeder Projektidee sollte zu den Forschungsfragen jeder Gruppe passen und der typischen CK-CARE-Forschungs-Projektgrösse entsprechen. Alle Projektideen wurden in der abschliessenden Plenarsitzung diskutiert. Jedes Team wurde beauftragt, seine Projektskizze in einem vorgegebenen Format termingerecht einzureichen, damit der wissenschaftliche Beirat die attraktivste(n) Projektideen für eine Finanzierung im Rahmen der Budgetperioden des Folgejahres auswählen konnte.

## Awards, Degrees

### Awards

**Barletta E.** LS2 Travel Grant for PhD students 2022. 14th Advanced Proteomics European Summer School in Brixen/Bressanone, South Tirol, 31 July–6 August 2022.

**Fehr D.** Scientific award for the best presentation» in der Kategorie Medizin am «Graubünden forscht 2022.

**Gökkaya M.** Best abstract prize – flash talk, Hybrid Congress 2022, EACCI, 3 July 2022.

**Gökkaya M.** Talk, 5<sup>th</sup> Molecular Allergology workshop 2022, Uppsala, Sweden, 29 November 2022.

**Gökkaya M.** Poster prize, Dr. Wolfbauer-Stiftung, Wissenschaftstag Augsburg 2022, 1 December 2022.

**Holetschek C.** Poster prize, Dr. Wolfbauer-Stiftung Augsburg 2022, 1 December 2022.

**Koch J.** BioLegend Best Workshop Presentations Award. WIRM 2022, Davos, Switzerland, 6–9 July 2022.

**Koch J.** SIB days poster prize. SIB days, Biel, Switzerland, 14–15 June 2022.

**Koch J.** LS2 Travel Grant. CSHL meeting Translational Control 2022, Cold Spring Harbour, USA, 6–10 September 2022.

**Rauer L.** OBF (Open Bioinformatics Foundation) Event Fellowship

**Schneider S.** SIAF Science Day Award 1st Place. SIAF science day in Davos, Switzerland, 9. December 2022.

**Sokolowska M.** Distinguished Reviewer Award, Allergy.

**Van de Veen W.** Top Reviewer award 2022. Allergy – European Journal of Allergy and Clinical Immunology.

**Wallimann A.** Best Workshop Presentation. WIRM 2022, Davos, Switzerland, 6–9 July 2022.

**Ziadlou R.** Best poster presentation award, EAACI Immunology winter school, Switzerland.

**Ziadlou R.** Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) postdoctoral fellowship award, Japan (2022).

### Degrees

**Jansen K.** PhD defense: The plasticity of T regulatory cells during human rhinovirus infection. University of Zurich, Switzerland. 19 May 2022.

**Pat Y.** Specialization in Medical Microbiology: Investigation of The Effect of Some Short Chain Fatty Acids Related to Probiotics on Respiratory Epithelial Barrier Function. Aydin Adnan Menderes University, Turkey. 12 May 2022.

**Radzikowska U.** PhD defense: Effects of house dust mite stimulation on inflammasome activation in human bronchial epithelium in asthma after rhinovirus infection. Medical University of Bialystok, Poland. 18 November 2022.

**Sokolowska M.** Habilitation in Immunology, Allergology and Pulmonology (Venia Legendi, PD): Eicosanoid signaling and regulation of NLRP3 inflammasome activation in the pathogenesis of severe asthma. University of Zurich, Switzerland. 30 March 2022.

**Wallimann A.** PhD defense: The Gut Microbiota and Bone: Microbial-Derived Components and Metabolites That Mediate Effects on Bone Health. University of Zurich, Switzerland. 11 April 2022.

# Ausgewählte Literaturhinweise aus dem Berichtsjahr

- Alpine altitude climate treatment for severe and uncontrolled asthma: An EAACI position paper. Fieten KB, et al. *Allergy*. 2022. 77(7): p. 1991-2024.
- An Overview of the Latest Metabolomics Studies on Atopic Eczema with New Directions for Study. Afghani J, et al. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(15).
- Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. Bieber T. *Nature reviews. Drug discovery* 2022;21:21-40.
- Atopic Dermatitis: The importance of future research in Africa. Fehr D, Schmid-Grendelmeier P, Brüggen MC. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):327-328.
- Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. Bieber, T, Paller, AS, Kabashima, K, Feely, M, Rueda, MJ, Ross Terres, JA, et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV 2022;36:1432-49.
- Bifidobacterium Species Colonization in Infancy: A Global Cross-Sectional Comparison by Population History of Breastfeeding. Taft DH, Lewis ZT, Nguyen N, Ho S, Masarweh C, Dunne-Castagna V, Tancredi DJ, Huda MN, Stephensen CB, Hinde K, von Mutius E, Kirjavainen PV, Dalphin JC, Lauener R, Riedler J, Smilowitz JT, German JB, Morrow AL, Mills DA. *Nutrients*. 2022 Mar 29;14(7):1423. doi: 10.3390/nu14071423.
- Biomarkers in atopic dermatitis and psoriasis-a Delphi-based guide through the jungle? Fehr D, Brüggen MC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1400-1401.
- Climate change: A call to action for the United Nations. Nadeau KC, Agache I, Jutel M, Annesi Maesano I, Akdis M, Sampath V, D'Amato G, Cecchi L, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. *Allergy*. 2022 Apr;77(4):1087-1090. doi: 10.1111/all.15079. IPF: 14.71
- Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients. Mitamura Y, Schulz D, Oro S, Li N, Kolm I, Lang C, Ziadlou R, Tan G, Bodenmiller B, Steiger P, Marzano A, de Prost N, Caudin O, Levesque M, Stoffel C, Schmid-Grendelmeier P, Maverakis E, Akdis CA, Brüggen MC. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):595-608. doi: 10.1111/all.14983. IPF: 14.71
- Desert dust and respiratory diseases: Further insights into the epithelial barrier hypothesis. D'Amato G, Akdis CA. *Allergy*. 2022 Dec;77(12):3490-3492. doi: 10.1111/all.15392. IPF: 14.71 *Metabolites*. 2021;11(7).
- Detecting Airborne Pollen Using an Automatic, Real-Time Monitoring System: Evidence from Two Sites. Plaza MP, et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19(4).
- Different adjuvant treatments are associated with distinct immune signature changes in epidermal necrolysis patients. Schmidt V, Lalevee S, Traidl S, Ameri M, Nägeli M, Meier-Schiesser B, French LE, Ingen-Housz-Oro S, Cottassot E, Brüggen MC. *Allergy*. 2022 Dec 4. doi: 10.1111/all.15608.
- Differentiation of bronchial epithelial spheroids in the presence of IL-13 recapitulates characteristic features of asthmatic airway epithelia. Pat Y, Rückert, B, Ogulur I, Yazici D, Pérez-Diego M, Küçükkase OC, Li M, Akdis CA. (2022). *Allergy*. 2022 March 10; 77(7), 2229-2233. doi: 10.1111/all.15279.
- Drivers of the release of the allergens Bet v 1 and Phl p 5 from birch and grass pollen. Maya-Manzano JM, et al. *Environ Res*. 2022. 214(Pt 3): p. 113987.
- Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. Schmid B, Künstner A, Fähnrich A, Bersuch E, Schmid-Grendelmeier P, Busch H, Glatz M, Bosshard PP. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Oct;36(10):1811-1819.
- Enhanced Access to the Health-Related Skin Metabolome by Fast, Reproducible and Non-Invasive WET PREP Sampling. Afghani J, et al. *Metabolites*, 2021. 11(7).
- Environment-dependent alterations of immune mediators in urban and rural South African children with atopic dermatitis. Lunjani N, Tan G, Dreher A, Sokolowska M, Groeger D, Warwyzniak M, Altunbulakli C, Westermann P, Basera W, Hobane L, Botha M, Gray C, Mankahla A, Gray C, Nadeau KC, Hlela C, Levin M, O'Mahony L, Akdis CA. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):569-581. doi: 10.1111/all.14974. IPF: 14.71
- Environmental influences on childhood allergies and asthma – The Farm effect. Frei R, Heye K, Roduit C. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jun;33(6):e13807. doi: 10.1111/pai.13807.
- Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, Altiner S, Ozbey U, Ogulur I, Mitamura Y, Yilmaz I, Nadeau K, Ozdemir C, Mungan D, Akdis CA. *Allergy*. 2022 May;77(5):1418-1449. doi: 10.1111/all.15240. IPF: 14.71
- European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. Wollenberg, A, Kinberger, M, Arents, B, Aszodi, N, Avila Valle, G, Barbarot, S, et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV 2022;36:1409-31
- From Skin Barrier Dysfunction to Systemic Impact of Atopic Dermatitis: Implications for a Precision Approach in Dermocosmetics and Medicine. Maintz, L, Bieber, T, Simpson, HD, Demessant-Flavigny, A-L. *Journal of personalized medicine* 2022;12.
- Honey bee venom re-challenge during specific immunotherapy: prolonged cardio-pulmonary resuscitation allowed survival in a case of near fatal anaphylaxis. Micaletto S, Ruetzler K, Bruesch M, Schmid-Grendelmeier P. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Jun 2;18(1):44. doi: 10.1186/s13223-022-00687-x. PMID: 35655287; PMCID: PMC9164337.
- Immune Responsiveness to LPS Determines Risk of Childhood Wheeze and Asthma in 17q21 Risk Allele Carriers. Illi S, Depner M, Pfefferle Pl, Renz H, Roduit C, Taft DH, Kalanetra KM, Mills DA, Farquharson FM, Louis P, Schmausser-Hechfellner E, Divaret-Chauveau A, Lauener R, Karvonen AM, Pekkanen J, Kirjavainen PV, Roponen M, Riedler J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E; PASTURE Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Mar 15;205(6):641-650. doi: 10.1164/rccm.202106-1458OC.
- Inverse associations between food diversity in the second year of life and allergic diseases. Stampfli M, Frei R, Divaret-Chauveau A, Schmausser-Hechfellner E, Karvonen AM, Pekkanen J, Riedler J, Schaub B, von Mutius E, Lauener R, Roduit C; Protection against Allergy-Study in Rural Environments Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jan;128(1):39-45. doi: 10.1016/j.anaai.2021.10.005.
- Physical activity in asthma control and its immune modulatory effect in asthmatic preschoolers. Maurer DJ, Liu C, Xepapadaki P, Stanic B, Bachert C, Finotto S, Gao YD, Graser A, Jartti T, Kistler W, Kowalski M, Lukkarinen H, Pasioti M, Tan G, Villiger M, Zhang L, Zhang N, Akdis M, Papadopoulos NG, Akdis CA. *Allergy*. 2022 Apr;77(4):1216-1230. doi: 10.1111/all.15105. IPF: 14.71
- Predicting dupilumab treatment outcome in patients with primary diffuse type 2 chronic rhinosinusitis. Soyka MB, Ryser FS, Brühlmann C, Fehr D, Dülgeroglu J, Schmid-Grendelmeier P, Brüggen MC, Steiner UC. *Allergy*. 2022 Sep 26. doi: 10.1111/all.15532. Epub ahead of print. PMID: 36161658
- Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity. Rauer L, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022.
- Targeting interleukin-5 with benralizumab: a novel treatment for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Maverakis E, Ji-Xu A, Brüggen MC. *Allergy*. 2022 Mar 14. doi: 10.1111/all.15283. Online ahead of print.
- The abundance of *Ruminococcus bromii* is associated with faecal butyrate levels and atopic dermatitis in infancy. Sasaki M, Schwab C, Ramirez Garcia A, Li Q, Ferstl R, Bersuch E, Akdis CA, Lauener R; CK-CARE study group; Frei R, Roduit C. *Allergy*. 2022 Aug 2. doi: 10.1111/all.15440.
- The External Exposome and Allergies: From the Perspective of the Epithelial Barrier Hypothesis. Celebi Sozener Z, Özbey Yücel Ü, Altiner S, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Türk M, Gorgülü Akin B, Akdis M, Yilmaz I, Ozdemir C, Mungan D, Akdis CA. *Front Allergy*. 2022 Jul 8;3:887672. doi: 10.3389/falgy.2022.887672. Review. IPF: 14.71
- Trajectories of cough without a cold in early childhood and associations with atopic diseases. Divaret-Chauveau A, Mauny F, Hose A, Depner M, Dalphin ML, Kaulek V, Barnig C, Schaub B, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, Riedler J, Pekkanen J, Karvonen AM, Täubel M, Lauener R, Roduit C, Vuitton DA, von Mutius E, Demoulin-Alexikova S; PASTURE study group. *Clin Exp Allergy*. 2022 Dec 1. doi: 10.1111/cea.14257. Online ahead of print. PMID: 36453463

# Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Afghani Jamie, PhD student  
Akaryildiz Mustafa, MD  
Ameri Milad, MSc  
Barmani Avend, MD\*  
Bouschery Dorothee, MD\*  
Bösch Stephanie  
Boonpiyathad Tadech, MD\*  
Bühler Neeta\*  
Burla Daniel, Master student\*  
Casanova Marine, Master student  
Chengyao Liu, MD  
Cevhertas Lacin, PhD student\*  
Clemens Clara, MD candidate  
Daanje Monique, Master student\*  
De Tomassi Amedeo, TA  
Dietschweiler Cathalina\*  
Ding Mei, MD  
Deng Yuxuan, PhD student  
Dreher Anita, MSc\*  
Dumycz Karolina, EAACI fellowship  
El Saadany Tamara, MD  
Fairweather Victoria, PhD  
Fang Yongxing, Dr.\*  
Fehr Danielle, MD, PhD student  
Ferstl Ruth, PhD\*  
Fischer Bigna\*  
Frei Remo, PhD\*  
Gao Yadong, MD  
Gilles Stefanie, PD Dr.  
Globinska Anna, MSc, PhD student  
Glodde Marianne  
Gökkaya Mehmet, PhD student  
Greschek Sabine\*  
Gülzow Carina\*  
Hammel Gertrud, Dipl.-Soz.  
Havenith Regina, MD\*  
Heider Anja, MSc  
Herrmann Nadine, PhD  
Heuer Kathrin, MD  
Huber Conny  
Hug Daniel  
Hirt Lena, Master student  
Hülpüsch Claudia, Dr.\*  
Hüls-Overkemping Ingrid, MD student  
Jansen Kirstin, MSc, PhD student  
Kemski Sarah  
Kläschen Anna Sophie, Dr.\*  
Lang Claudia, Dr. MD  
Leier-Wirtz Vivien, TA  
Li Manru, MSc, Doktorandin  
Li Nick, MSc

Loeliger Susanne\*  
Ludwig Alike, MD  
Luschkova Daria, MD student\*  
Ma Siyuan, MD  
Maintz Laura, MD\*  
Mantel Pierre-Yves, PD Dr. \*  
Martinez Murillo Paola, PhD \*  
Maurer Deborah, MS  
Meier Mari, MD\*  
Meier Mirjam, Master student  
Metz Aline, B.Sc.  
Mitamura Yasutaka, MD  
Müller Svenja, MD  
Neukirch Frederik, MD student  
Neumann Avidan, Prof. PhD  
Nickel Marcel, MD student  
Ogulur Ismail, PhD  
Peng Yaqi, MD  
Philipp, Marie-Sophie, PhD\*  
Perzynski Lisa, MD student  
Pochert Nicole, M. Sc.  
Ranieri Claudia  
Rauer Luise, PhD student  
Radzikowska Urszula, MSc, Doktorandin  
Reiger Matthias, Dr.  
Reindl Julius, MD student  
Roduit Caroline, MD, PhD\*  
Rohayem Robin, MD student  
Royeck Thorben, MD\*  
Satitsuksanoa Patraporn, PhD  
Schenk Mirjam, Prof. Dr.\*  
Schmid Bianca  
Schmitz Marie-Therese, PhD\*  
Seemann Monika  
Sokolowska Milena, MD, PhD  
Stampfli Martha  
Stajkovikj Stefani \*  
Straub Piccirillo Doris, MME \*  
Tran Lucas, PhD \*  
Uhlmann Miriam, PhD\*  
van de Veen Willem, PhD  
Wallimann Alexandra, PhD \*  
Wart Monika \*  
Wawrocki Sebastian, PhD  
Welchowski Thomas, PhD\*  
Weßendorf Jörg, Dr.  
White Anna, PhD  
Yazici Duygu, MSc, Doktorandin  
Zeiser Katharina, PhD student\*  
Ziadlou Reihane, PhD

\*wird ganz oder teilweise durch CK-CARE finanziert.

Die anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter arbeiten an CK-CARE-Themen und -Aufgaben und werden aus anderen Mitteln finanziert.

# Organisation

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) – ein Programm der Kühne-Stiftung



Das Stifterehepaar Klaus-Michael und Christine Kühne

## CK-CARE AG

### Verwaltungsrat

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Rietschel, Berlin (Präsident)

Dr. Christian Berthold, Kühne-Stiftung, Schindellegi

Prof. Dr. med. Thomas Bieber, Bonn

### Scientific Board



Prof. Dr. med. Cezmi Akdis  
Direktor Schweizerisches Institut für  
Allergie- und Asthmaforschung (SIAF),  
Davos  
akdisac@siaf.uzh.ch



Prof. Dr. med. Roger Lauener  
Chefarzt Ostschweizer Kinderspital  
St.Gallen  
roger.lauener@kispisg.ch



Prof. Dr. med. Thomas Bieber  
Direktor Klinik für Dermatologie und  
Allergologie, Universitätsklinikum Bonn  
thomas.bieber@ukb.uni-bonn.de



Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier  
Leiter Allergiestation, Dermatologische Klinik,  
Universitätsspital Zürich  
peter.schmid@usz.ch



Prof. Dr. med. Marie-Charlotte Brüggén  
Stiftungsprofessorin  
Medizincampus Davos  
marie-charlotte.brueggen@hgk.ch



Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann  
Direktorin Institut für Umweltmedizin,  
Helmholtz Zentrum München, Lehrstuhl  
für Umweltmedizin Universität Augsburg  
traidl-hoffmann@helmholtz-muenchen.de

Sprecherin

### Geschäftsstelle CK-CARE AG



Dr. sc. nat. Claudio Rhyner  
Geschäftsführer CK-CARE  
claudio.rhyner@ck-care.ch



Gabriela Fleury  
Head Administration & HR  
gabriela.fleury@ck-care.ch



## KÜHNE-STIFTUNG

Die Kühne-Stiftung hat sich die Aus- und Weiterbildung sowie Forschung und Wissenschaft im Bereich der Logistik zur Schwerpunktaufgabe gemacht; dazu gehört auch die humanitäre Logistik. Zudem fördert die Kühne-Stiftung die liberale Wirtschaftsordnung. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der medizinischen Forschung und Bildung auf dem Gebiet der Allergierkrankheiten. Schliesslich ist die Förderung von Kulturvorhaben, vorrangig in der Musik und Literatur, ein besonderes Anliegen.

**Geschäftsstelle CK-CARE AG**

Hermann-Burchard-Strasse 1

CH-7265 Davos Wolfgang

Tel. +41 81 410 13 00

[info@ck-care.ch](mailto:info@ck-care.ch)

[www.ck-care.ch](http://www.ck-care.ch)