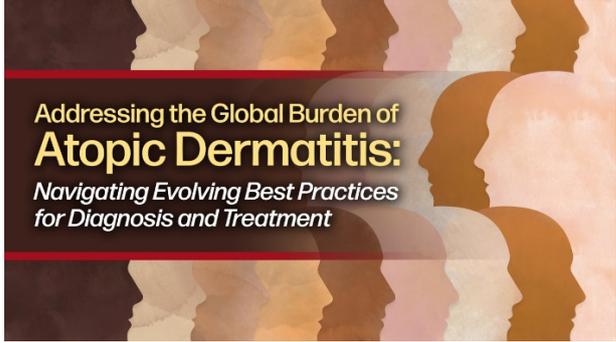
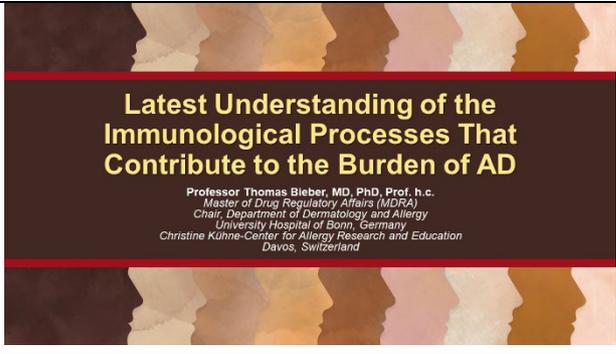
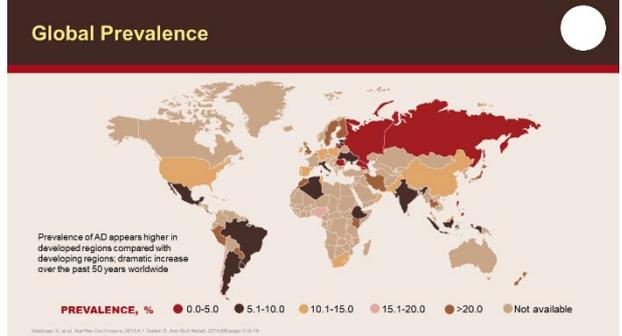


**Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung**  
 Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

1		<p>Hallo, mein Name ist Thomas Bieber, ich bin Dermatologe und Allergologe an der Universität Bonn in Deutschland, und ich begrüße Sie zu dieser Vortragsreihe, die sich mit der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis beschäftigt.</p>
2		<p>In diesem Vortrag werde ich die verschiedenen Aspekte der atopischen Dermatitis im Zusammenhang mit den immunologischen Prozessen, die zu dieser Erkrankung beitragen, erläutern.</p>
3	 <p><b>Epidemiology</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atopic dermatitis (AD), also known as eczema or atopic eczema</li> <li>15%-20% of children and 3%-10% of adults in high-income countries</li> <li>Characterized by pruritus, recurrent lesions, and heterogeneous clinical phenotype</li> <li>Can occur at any age, but usually onset in early childhood (3-6 months)</li> </ul>	<p>Wie Sie sicher wissen, ist diese Erkrankung die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung in der Dermatologie, abgesehen natürlich von der Psoriasis. Es ist auch als Ekzem oder atopisches Ekzem bekannt. Es ist die häufigste Hauterkrankung, die, ich würde sagen, ein Viertel der Kinder oder Neugeborenen und immerhin noch 3 bis 10 % der erwachsenen Bevölkerung betrifft, und das liegt vor allem daran, dass es dieses sehr merkwürdige Phänomen der Spontanremission gibt, das in der Kindheit zwischen, sagen wir, 5 und 10 Jahren auftritt. Die Krankheit selbst ist durch erheblichen</p>

## Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung

Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

		<p>Juckreiz mit rezidivierenden Läsionen und Schüben gekennzeichnet, und, was meiner Meinung nach für die Praxis am wichtigsten ist: wir müssen verstehen, dass es sich bei dieser Erkrankung um einen wirklich sehr heterogenen klinischen Phänotyp handelt. Das Alter des Ausbruchs liegt meist im frühen Kindesalter zwischen 3 und 6 Monaten, kann aber auch später, zwischen 2 und 6 Jahren, auftreten. Wir haben aber auch einige Patienten, bei denen die Erkrankung im Jugendalter beginnt, wobei insgesamt die Krankheit bei 20 % der Patienten im Erwachsenenalter beginnt.</p>
4		<p>Was die globale Prävalenz angeht, so liegen uns eine Reihe von Daten und Studien vor. So hat beispielsweise die ISAAC-Studie die Inzidenz und Prävalenz der Krankheit in verschiedenen Ländern gut analysiert. Sie sehen hier, dass die Prävalenz insbesondere in Russland gering zu sein scheint, während sie in anderen Ländern, insbesondere in den westlichen Ländern, recht hoch ist. Das ist die Situation, die derzeit analysiert wird, und wir sehen definitiv einen dramatischen Anstieg in den letzten, ich würde sagen, 40 bis 50 Jahren.</p>

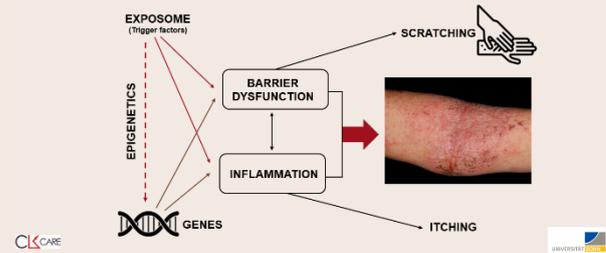
# Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung

## Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

5	<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 10px; border: 1px solid #ccc;"> <h3 style="text-align: center; background-color: #333; color: white; padding: 5px;">Burden of Atopic Dermatitis</h3> <div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Physical symptoms<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Itch</li> <li>•Pain</li> <li>•Loss of sleep</li> <li>•Effects greater in patients with moderate/severe AD and among those with inadequately controlled disease</li> <li>•Comorbidities: atopic (eg, asthma, food allergy, rhinitis) and non-atopic (eg, psychoneurologic, cardiovascular)</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Socioemotional<sup>4,5</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Stigmatization, social isolation</li> <li>•Optimistic beliefs restricted</li> <li>•Relationships, sexuality</li> <li>•Anxiety/depression</li> <li>•Restricted career opportunities</li> <li>•Impaired life achievements</li> <li>•Emotional factors and/or stress commonly reported triggers of AD symptoms</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Caregivers<sup>6</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disruption of family time</li> <li>•Loss of sleep</li> <li>•Financial worries</li> <li>•Decreased productivity</li> <li>•Anxiety and depression</li> <li>•Care coordination</li> <li>•Diminished relationships between partners</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Socioeconomic<sup>6,7</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Total annual costs in the United States estimated to be \$5.3 billion in 2015</li> <li>•Total annual cost of moderate to severe AD in Europe is €50 billion</li> <li>•Increased healthcare utilization</li> <li>•Higher personal costs</li> <li>•More sick days and reduced work performance</li> </ul> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <sup>1</sup> Simpson EL, et al. <i>JAMA Dermatol</i> 2015;151:905-912. <sup>2</sup> Staehelin J. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2016;112:144-151. <sup>3</sup> Fisher A, et al. <i>Acta Otolaryngol</i> 2015;135:121-125.  <sup>4</sup> Simpson EL, et al. <i>Clin Dermatol</i> 2015;34:22-27. <sup>5</sup> Chiriac KA, et al. <i>Dermatitis</i> 2002;13:223-227. <sup>6</sup> Drouot AJ, et al. <i>J Invest Dermatol</i> 2017;127:28-33.  <sup>7</sup> Simpson EL, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2015;30:1047-1050.         </p> </div>	<p>Es ist also bekannt, dass die Krankheit selbst eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellt, insbesondere durch den Juckreiz, der zu Schlafstörungen führt, und dass sie eine ganze Reihe von Komorbiditäten mit sich bringt, d. h. im Verlauf der atopischen Dermatitis können alle atopischen Erkrankungen wie Asthma, Nahrungsmittelallergien und Rhinitis sowie nicht-atopische Komorbiditäten wie psychoneurologische und kardiovaskuläre Störungen auftreten. Es gibt eine Reihe von sozio-emotionalen Aspekten, insbesondere die Stigmatisierung dieser Patienten, vor allem wenn bestimmte Bereiche wie das Gesicht und die Hände besonders betroffen sind. Für die Betreuer ist die atopische Dermatitis manchmal ein großes Problem bei den Kindern in der Familie. Dies führt nicht selten zu Störungen der Familienzeit und zu großen Problemen in Bezug auf die finanziellen Sorgen, die die Patienten oder Betreuer im Zusammenhang mit der Behandlung dieser Erkrankung haben, was sich in den sozioökonomischen Aspekten widerspiegelt. Um Ihnen ein paar Zahlen zu nennen: Die jährlichen Gesamtkosten der</p>
---	---	---

## Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung

Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

		<p>mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis in Europa werden auf 30 Milliarden Euro geschätzt.</p>
<p>6</p>	 <p>The diagram illustrates the complex interactions between genetic and environmental factors in atopic dermatitis. It starts with 'GENES' and 'EPIGENETICS' (represented by a DNA double helix) which influence 'BARRIER DYSFUNCTION' and 'INFLAMMATION'. 'EXPOSOME (Trigger factors)' also influences these processes. 'BARRIER DYSFUNCTION' leads to 'INFLAMMATION', which in turn causes 'ITCHING'. 'ITCHING' leads to 'SCRATCHING', which is shown with an icon of a hand scratching. The final result is a photograph of a person's arm with characteristic red, itchy skin lesions. Logos for 'CKCARE' and 'UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN' are visible at the bottom of the diagram.</p>	<p>Kurz gesagt, wenn ich meinen Patienten die Krankheit erkläre, zeige ich ihnen dieses typische Bild. Ich versuche, die Patienten auf sehr einfache Weise aufzuklären und ihnen zu zeigen, wo die Probleme liegen. Und die Probleme liegen definitiv zuerst bei den Genen, die einerseits für die Barrieredysfunktion kodieren, andererseits aber auch für eine Reihe immunologisch relevanter Strukturen verantwortlich sind, die an der Auslösung der Entzündung beteiligt sind. Auf der anderen Seite haben wir das Exposom oder die umweltbedingten Auslösefaktoren, die eine Rolle spielen und auch mit dem Immunsystem durch die Barrieredysfunktion interagieren können. Aber auch in Bezug auf die epigenetische Regulierung denken wir, dass es hier etwas gibt, das für die Forschung in den nächsten Jahrzehnten von Interesse sein könnte. Was die Symptome betrifft, so ist das Kratzen sehr wichtig. Dies ist das Hauptsymptom der meisten dieser Patienten, und dieses Kratzen ist natürlich das Ergebnis des</p>

**Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung**  
 Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

		<p>intensiven Juckreizes, den die meisten dieser Patienten spüren und der durch die Entzündungsreaktion ausgelöst wird.</p>														
<p>7</p>	<div data-bbox="443 517 1059 855"> <p><b>Environmental Factors/Exposome</b></p> <table border="1"> <tr> <td><b>In utero</b></td> <td>Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics</td> </tr> <tr> <td><b>Skin exposures</b></td> <td>Irritants and pruritogens</td> </tr> <tr> <td><b>Early life exposure to dirt and pathogens</b></td> <td>Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus</td> </tr> <tr> <td><b>Skin flora</b></td> <td><i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i></td> </tr> <tr> <td><b>Climate</b></td> <td>Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation</td> </tr> <tr> <td><b>Air pollutants</b></td> <td>Outdoor and indoor pollutants</td> </tr> <tr> <td><b>Other</b></td> <td>Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics</td> </tr> </table> <p><small>© Arnold. Dermatology expert. Bull. N. Am. Acad. Allergy 2015; 115: 10-16. Kasper, S., Steinhilber, J., Expert Rev Clin Immunol 2017; 11: 11-20.</small></p> </div>	<b>In utero</b>	Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics	<b>Skin exposures</b>	Irritants and pruritogens	<b>Early life exposure to dirt and pathogens</b>	Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus	<b>Skin flora</b>	<i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i>	<b>Climate</b>	Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation	<b>Air pollutants</b>	Outdoor and indoor pollutants	<b>Other</b>	Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics	<p>Was also die Umweltfaktoren oder das Exposom betrifft, so wissen wir, dass eine Reihe verschiedener Faktoren eine Rolle spielen, insbesondere die Exposition der Haut mit Reizstoffen und Pruritogenen in der sehr frühen Phase der Erkrankung. Bei der Mikrobiom-Frage, über die derzeit heftig diskutiert wird – und die meiner Meinung nach stark aufgebauscht wird –, also bei der Frage der Hautflora und ihrer Zusammensetzung, scheint die tatsächliche Rolle von <i>Staphylococcus aureus</i> bei Kindern eine größere Rolle zu spielen als bei Erwachsenen. Natürlich können auch Luftschadstoffe als Provokationsfaktoren eine Rolle spielen. Und nicht zuletzt ist das Zigarettenrauchen als Provokationsfaktor und wichtiger Umweltfaktor im Rahmen vieler epidemiologischer Studien bekannt.</p>
<b>In utero</b>	Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics															
<b>Skin exposures</b>	Irritants and pruritogens															
<b>Early life exposure to dirt and pathogens</b>	Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus															
<b>Skin flora</b>	<i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i>															
<b>Climate</b>	Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation															
<b>Air pollutants</b>	Outdoor and indoor pollutants															
<b>Other</b>	Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics															

# Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung

Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

<p>8</p>	<h3>Genetic Factors</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>More than 30 genetic loci have been linked to AD across different populations</li> <li>Loss of function mutations in the <i>FLG</i> gene are a major predisposing factor</li> </ul>	<p>Was die genetischen Faktoren anbelangt, so gibt es, wie ich bereits erwähnt habe, meiner Ansicht nach zwei Klassen von Genen, die hier von Bedeutung sind. Die erste Klasse sind die Gene, die für die Barrierefunktion relevant sind, und diese sind auf der linken Seite der Folie dargestellt. Vor allem Filaggrin, das am stärksten ausgeprägt ist und bei etwa 50 % der Patienten weltweit nachgewiesen wird. Andererseits kennen wir auch Kandidatengene für eine Reihe von Strukturen, darunter die Toll-like-Rezeptoren, aber auch Zytokine, proinflammatorische Zytokine und andere Chemokine, die für unser Verständnis der Immunologie dieser Erkrankung relevant sind.</p>
<p>9</p>	<h3><i>FLG</i> Loss of Function Mutations and AD</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Occur in up to 40% of patients with AD,<sup>1</sup> with distinct mutations observed in different populations<sup>2,3</sup></li> <li>Associated with increased risk of severe AD with earlier onset, longer persistence, and skin infections, particularly homozygous mutations<sup>4</sup></li> <li><i>FLG</i> expression correlates with eczema risk<sup>5</sup></li> </ul>	<p>Was die Filaggrin-Mutation betrifft, so wissen wir, dass diese extrem wichtig ist, da sie, wie bereits erwähnt, bei einem Großteil der Patienten auftritt und mit einem erhöhten Risiko für schwere AD verbunden ist. Aber nicht nur das, es besteht auch ein enger Zusammenhang mit der Persistenz der Erkrankung, mit Hautinfektionen, und ich denke, es ist auch bekannt, dass diese Patienten ein hohes Risiko haben, Nahrungsmittelallergien und</p>



# Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung

Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

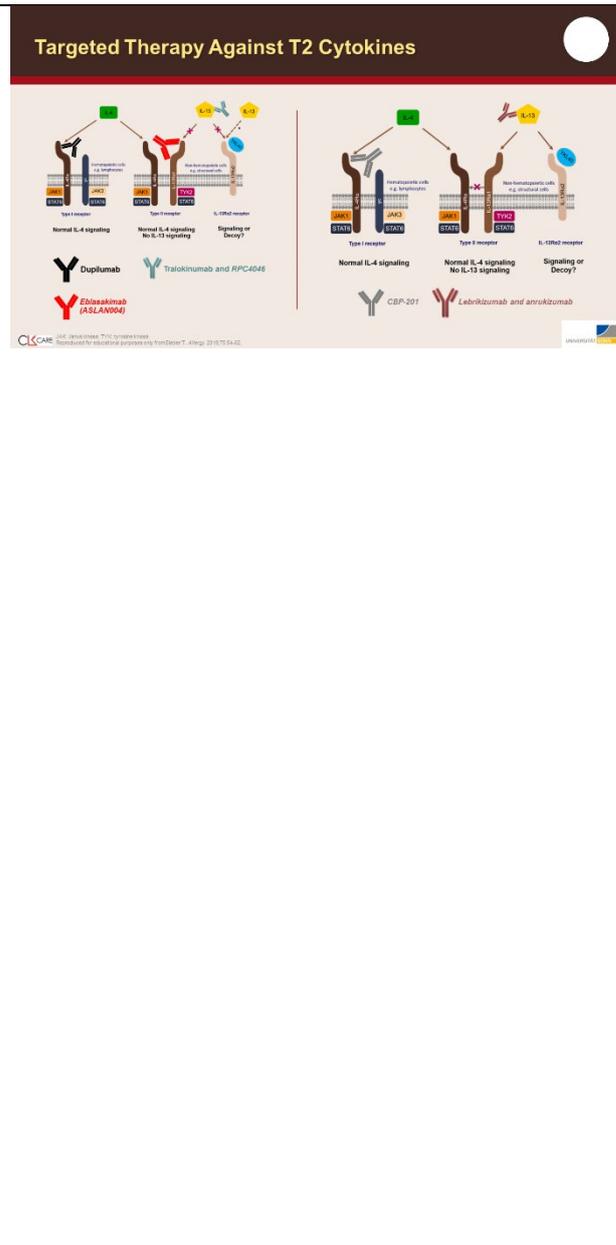
<p>12</p>	<p><b>Question</b></p> <p>Which cytokine(s) is known to play a key role in the inflammation associated with AD?</p> <p>A. IL-2 B. IL-13 C. IL-6 D. IL-10</p>	<p>Eine der ersten Fragen lautet also: Welches Zytokin spielt bekanntermaßen eine Schlüsselrolle bei der mit der atopischen Dermatitis verbundenen Entzündung? Man hat hier also die Wahl zwischen vier: IL-2, IL-13, IL-6 und IL-10. Und die Antwort lautet natürlich IL-13.</p>
<p>13</p>	<p><b>AD Has a Strong Th2 Component Associated With IL-4 and IL-13 Overproduction<sup>1</sup></b></p> <p><b>TH2 CYTOKINES ARE GREATLY INCREASED IN CHILDREN WITH AD<sup>2,1</sup></b></p> <p><b>IL-13</b></p> <p>IL-4 and IL-13 levels correlate with AD disease activity<sup>1</sup> CCL28, CCL18, IL-4, and IL-31 also reduced</p> <p><b>INCREASED LEVELS OF IL-4, IL-5, AND IFN-<math>\gamma</math> OBSERVED IN LESIONS FROM ADULTS WITH AD<sup>3</sup></b></p> <p>Currently, IL-13 is postulated to be the predominant cytokine in the pathophysiology of AD.</p>	<p>Sie werden fragen, warum ist IL-13 so wichtig und nicht IL-4? Erstens haben wir gute Beweise dafür, dass IL-13 wahrscheinlich der Hauptfaktor hinter der Entzündung bei atopischer Dermatitis ist, denn man kann diese Zytokine in hohen Konzentrationen messen, nicht nur in der Haut, sondern auch im Blutkreislauf der Patienten, die an dieser speziellen Erkrankung leiden. Aber man kann natürlich auch eine Reihe anderer Zytokine in der Haut messen, ebenso wie einen Biomarker in der Peripherie.</p>
<p>14</p>	<p><b>Postulated Primary Roles of IL-4 and IL-13</b></p> <p>While IL-4 seems to exert a more central activity (overlapping with the preferential expression of the type I receptors), IL-13 may be the more dominant T2 cytokine in the periphery where the type II receptor is preferentially expressed by tissue cells</p> <p><b>Peripheral tissues:</b> CD4<sup>+</sup> Th2, CD4<sup>+</sup> Th1, CD4<sup>+</sup> Th17, CD4<sup>+</sup> Th22, CD4<sup>+</sup> Th9, CD4<sup>+</sup> Th16, CD4<sup>+</sup> Th18, CD4<sup>+</sup> Th19, CD4<sup>+</sup> Th20, CD4<sup>+</sup> Th21, CD4<sup>+</sup> Th23, CD4<sup>+</sup> Th24, CD4<sup>+</sup> Th25, CD4<sup>+</sup> Th26, CD4<sup>+</sup> Th27, CD4<sup>+</sup> Th28, CD4<sup>+</sup> Th29, CD4<sup>+</sup> Th30, CD4<sup>+</sup> Th31, CD4<sup>+</sup> Th32, CD4<sup>+</sup> Th33, CD4<sup>+</sup> Th34, CD4<sup>+</sup> Th35, CD4<sup>+</sup> Th36, CD4<sup>+</sup> Th37, CD4<sup>+</sup> Th38, CD4<sup>+</sup> Th39, CD4<sup>+</sup> Th40, CD4<sup>+</sup> Th41, CD4<sup>+</sup> Th42, CD4<sup>+</sup> Th43, CD4<sup>+</sup> Th44, CD4<sup>+</sup> Th45, CD4<sup>+</sup> Th46, CD4<sup>+</sup> Th47, CD4<sup>+</sup> Th48, CD4<sup>+</sup> Th49, CD4<sup>+</sup> Th50, CD4<sup>+</sup> Th51, CD4<sup>+</sup> Th52, CD4<sup>+</sup> Th53, CD4<sup>+</sup> Th54, CD4<sup>+</sup> Th55, CD4<sup>+</sup> Th56, CD4<sup>+</sup> Th57, CD4<sup>+</sup> Th58, CD4<sup>+</sup> Th59, CD4<sup>+</sup> Th60, CD4<sup>+</sup> Th61, CD4<sup>+</sup> Th62, CD4<sup>+</sup> Th63, CD4<sup>+</sup> Th64, CD4<sup>+</sup> Th65, CD4<sup>+</sup> Th66, CD4<sup>+</sup> Th67, CD4<sup>+</sup> Th68, CD4<sup>+</sup> Th69, CD4<sup>+</sup> Th70, CD4<sup>+</sup> Th71, CD4<sup>+</sup> Th72, CD4<sup>+</sup> Th73, CD4<sup>+</sup> Th74, CD4<sup>+</sup> Th75, CD4<sup>+</sup> Th76, CD4<sup>+</sup> Th77, CD4<sup>+</sup> Th78, CD4<sup>+</sup> Th79, CD4<sup>+</sup> Th80, CD4<sup>+</sup> Th81, CD4<sup>+</sup> Th82, CD4<sup>+</sup> Th83, CD4<sup>+</sup> Th84, CD4<sup>+</sup> Th85, CD4<sup>+</sup> Th86, CD4<sup>+</sup> Th87, CD4<sup>+</sup> Th88, CD4<sup>+</sup> Th89, CD4<sup>+</sup> Th90, CD4<sup>+</sup> Th91, CD4<sup>+</sup> Th92, CD4<sup>+</sup> Th93, CD4<sup>+</sup> Th94, CD4<sup>+</sup> Th95, CD4<sup>+</sup> Th96, CD4<sup>+</sup> Th97, CD4<sup>+</sup> Th98, CD4<sup>+</sup> Th99, CD4<sup>+</sup> Th100, CD4<sup>+</sup> Th101, CD4<sup>+</sup> Th102, CD4<sup>+</sup> Th103, CD4<sup>+</sup> Th104, CD4<sup>+</sup> Th105, CD4<sup>+</sup> Th106, CD4<sup>+</sup> Th107, CD4<sup>+</sup> Th108, CD4<sup>+</sup> Th109, CD4<sup>+</sup> Th110, CD4<sup>+</sup> Th111, CD4<sup>+</sup> Th112, CD4<sup>+</sup> Th113, CD4<sup>+</sup> Th114, CD4<sup>+</sup> Th115, CD4<sup>+</sup> Th116, CD4<sup>+</sup> Th117, CD4<sup>+</sup> Th118, CD4<sup>+</sup> Th119, CD4<sup>+</sup> Th120, CD4<sup>+</sup> Th121, CD4<sup>+</sup> Th122, CD4<sup>+</sup> Th123, CD4<sup>+</sup> Th124, CD4<sup>+</sup> Th125, CD4<sup>+</sup> Th126, CD4<sup>+</sup> Th127, CD4<sup>+</sup> Th128, CD4<sup>+</sup> Th129, CD4<sup>+</sup> Th130, CD4<sup>+</sup> Th131, CD4<sup>+</sup> Th132, CD4<sup>+</sup> Th133, CD4<sup>+</sup> Th134, CD4<sup>+</sup> Th135, CD4<sup>+</sup> Th136, CD4<sup>+</sup> Th137, CD4<sup>+</sup> Th138, CD4<sup>+</sup> Th139, CD4<sup>+</sup> Th140, CD4<sup>+</sup> Th141, CD4<sup>+</sup> Th142, CD4<sup>+</sup> Th143, CD4<sup>+</sup> Th144, CD4<sup>+</sup> Th145, CD4<sup>+</sup> Th146, CD4<sup>+</sup> Th147, CD4<sup>+</sup> Th148, CD4<sup>+</sup> Th149, CD4<sup>+</sup> Th150, CD4<sup>+</sup> Th151, CD4<sup>+</sup> Th152, CD4<sup>+</sup> Th153, CD4<sup>+</sup> Th154, CD4<sup>+</sup> Th155, CD4<sup>+</sup> Th156, CD4<sup>+</sup> Th157, CD4<sup>+</sup> Th158, CD4<sup>+</sup> Th159, CD4<sup>+</sup> Th160, CD4<sup>+</sup> Th161, CD4<sup>+</sup> Th162, CD4<sup>+</sup> Th163, CD4<sup>+</sup> Th164, CD4<sup>+</sup> Th165, CD4<sup>+</sup> Th166, CD4<sup>+</sup> Th167, CD4<sup>+</sup> Th168, CD4<sup>+</sup> Th169, CD4<sup>+</sup> Th170, CD4<sup>+</sup> Th171, CD4<sup>+</sup> Th172, CD4<sup>+</sup> Th173, CD4<sup>+</sup> Th174, CD4<sup>+</sup> Th175, CD4<sup>+</sup> Th176, CD4<sup>+</sup> Th177, CD4<sup>+</sup> Th178, CD4<sup>+</sup> Th179, CD4<sup>+</sup> Th180, CD4<sup>+</sup> Th181, CD4<sup>+</sup> Th182, CD4<sup>+</sup> Th183, CD4<sup>+</sup> Th184, CD4<sup>+</sup> Th185, CD4<sup>+</sup> Th186, CD4<sup>+</sup> Th187, CD4<sup>+</sup> Th188, CD4<sup>+</sup> Th189, CD4<sup>+</sup> Th190, CD4<sup>+</sup> Th191, CD4<sup>+</sup> Th192, CD4<sup>+</sup> Th193, CD4<sup>+</sup> Th194, CD4<sup>+</sup> Th195, CD4<sup>+</sup> Th196, CD4<sup>+</sup> Th197, CD4<sup>+</sup> Th198, CD4<sup>+</sup> Th199, CD4<sup>+</sup> Th200, CD4<sup>+</sup> Th201, CD4<sup>+</sup> Th202, CD4<sup>+</sup> Th203, CD4<sup>+</sup> Th204, CD4<sup>+</sup> Th205, CD4<sup>+</sup> Th206, CD4<sup>+</sup> Th207, CD4<sup>+</sup> Th208, CD4<sup>+</sup> Th209, CD4<sup>+</sup> Th210, CD4<sup>+</sup> Th211, CD4<sup>+</sup> Th212, CD4<sup>+</sup> Th213, CD4<sup>+</sup> Th214, CD4<sup>+</sup> Th215, CD4<sup>+</sup> Th216, CD4<sup>+</sup> Th217, CD4<sup>+</sup> Th218, CD4<sup>+</sup> Th219, CD4<sup>+</sup> Th220, CD4<sup>+</sup> Th221, CD4<sup>+</sup> Th222, CD4<sup>+</sup> Th223, CD4<sup>+</sup> Th224, CD4<sup>+</sup> Th225, CD4<sup>+</sup> Th226, CD4<sup>+</sup> Th227, CD4<sup>+</sup> Th228, CD4<sup>+</sup> Th229, CD4<sup>+</sup> Th230, CD4<sup>+</sup> Th231, CD4<sup>+</sup> Th232, CD4<sup>+</sup> Th233, CD4<sup>+</sup> Th234, CD4<sup>+</sup> Th235, CD4<sup>+</sup> Th236, CD4<sup>+</sup> Th237, CD4<sup>+</sup> Th238, CD4<sup>+</sup> Th239, CD4<sup>+</sup> Th240, CD4<sup>+</sup> Th241, CD4<sup>+</sup> Th242, CD4<sup>+</sup> Th243, CD4<sup>+</sup> Th244, CD4<sup>+</sup> Th245, CD4<sup>+</sup> Th246, CD4<sup>+</sup> Th247, CD4<sup>+</sup> Th248, CD4<sup>+</sup> Th249, CD4<sup>+</sup> Th250, CD4<sup>+</sup> Th251, CD4<sup>+</sup> Th252, CD4<sup>+</sup> Th253, CD4<sup>+</sup> Th254, CD4<sup>+</sup> Th255, CD4<sup>+</sup> Th256, CD4<sup>+</sup> Th257, CD4<sup>+</sup> Th258, CD4<sup>+</sup> Th259, CD4<sup>+</sup> Th260, CD4<sup>+</sup> Th261, CD4<sup>+</sup> Th262, CD4<sup>+</sup> Th263, CD4<sup>+</sup> Th264, CD4<sup>+</sup> Th265, CD4<sup>+</sup> Th266, CD4<sup>+</sup> Th267, CD4<sup>+</sup> Th268, CD4<sup>+</sup> Th269, CD4<sup>+</sup> Th270, CD4<sup>+</sup> Th271, CD4<sup>+</sup> Th272, CD4<sup>+</sup> Th273, CD4<sup>+</sup> Th274, CD4<sup>+</sup> Th275, CD4<sup>+</sup> Th276, CD4<sup>+</sup> Th277, CD4<sup>+</sup> Th278, CD4<sup>+</sup> Th279, CD4<sup>+</sup> Th280, CD4<sup>+</sup> Th281, CD4<sup>+</sup> Th282, CD4<sup>+</sup> Th283, CD4<sup>+</sup> Th284, CD4<sup>+</sup> Th285, CD4<sup>+</sup> Th286, CD4<sup>+</sup> Th287, CD4<sup>+</sup> Th288, CD4<sup>+</sup> Th289, CD4<sup>+</sup> Th290, CD4<sup>+</sup> Th291, CD4<sup>+</sup> Th292, CD4<sup>+</sup> Th293, CD4<sup>+</sup> Th294, CD4<sup>+</sup> Th295, CD4<sup>+</sup> Th296, CD4<sup>+</sup> Th297, CD4<sup>+</sup> Th298, CD4<sup>+</sup> Th299, CD4<sup>+</sup> Th300, CD4<sup>+</sup> Th301, CD4<sup>+</sup> Th302, CD4<sup>+</sup> Th303, CD4<sup>+</sup> Th304, CD4<sup>+</sup> Th305, CD4<sup>+</sup> Th306, CD4<sup>+</sup> Th307, CD4<sup>+</sup> Th308, CD4<sup>+</sup> Th309, CD4<sup>+</sup> Th310, CD4<sup>+</sup> Th311, CD4<sup>+</sup> Th312, CD4<sup>+</sup> Th313, CD4<sup>+</sup> Th314, CD4<sup>+</sup> Th315, CD4<sup>+</sup> Th316, CD4<sup>+</sup> Th317, CD4<sup>+</sup> Th318, CD4<sup>+</sup> Th319, CD4<sup>+</sup> Th320, CD4<sup>+</sup> Th321, CD4<sup>+</sup> Th322, CD4<sup>+</sup> Th323, CD4<sup>+</sup> Th324, CD4<sup>+</sup> Th325, CD4<sup>+</sup> Th326, CD4<sup>+</sup> Th327, CD4<sup>+</sup> Th328, CD4<sup>+</sup> Th329, CD4<sup>+</sup> Th330, CD4<sup>+</sup> Th331, CD4<sup>+</sup> Th332, CD4<sup>+</sup> Th333, CD4<sup>+</sup> Th334, CD4<sup>+</sup> Th335, CD4<sup>+</sup> Th336, CD4<sup>+</sup> Th337, CD4<sup>+</sup> Th338, CD4<sup>+</sup> Th339, CD4<sup>+</sup> Th340, CD4<sup>+</sup> Th341, CD4<sup>+</sup> Th342, CD4<sup>+</sup> Th343, CD4<sup>+</sup> Th344, CD4<sup>+</sup> Th345, CD4<sup>+</sup> Th346, CD4<sup>+</sup> Th347, CD4<sup>+</sup> Th348, CD4<sup>+</sup> Th349, CD4<sup>+</sup> Th350, CD4<sup>+</sup> Th351, CD4<sup>+</sup> Th352, CD4<sup>+</sup> Th353, CD4<sup>+</sup> Th354, CD4<sup>+</sup> Th355, CD4<sup>+</sup> Th356, CD4<sup>+</sup> Th357, CD4<sup>+</sup> Th358, CD4<sup>+</sup> Th359, CD4<sup>+</sup> Th360, CD4<sup>+</sup> Th361, CD4<sup>+</sup> Th362, CD4<sup>+</sup> Th363, CD4<sup>+</sup> Th364, CD4<sup>+</sup> Th365, CD4<sup>+</sup> Th366, CD4<sup>+</sup> Th367, CD4<sup>+</sup> Th368, CD4<sup>+</sup> Th369, CD4<sup>+</sup> Th370, CD4<sup>+</sup> Th371, CD4<sup>+</sup> Th372, CD4<sup>+</sup> Th373, CD4<sup>+</sup> Th374, CD4<sup>+</sup> Th375, CD4<sup>+</sup> Th376, CD4<sup>+</sup> Th377, CD4<sup>+</sup> Th378, CD4<sup>+</sup> Th379, CD4<sup>+</sup> Th380, CD4<sup>+</sup> Th381, CD4<sup>+</sup> Th382, CD4<sup>+</sup> Th383, CD4<sup>+</sup> Th384, CD4<sup>+</sup> Th385, CD4<sup>+</sup> Th386, CD4<sup>+</sup> Th387, CD4<sup>+</sup> Th388, CD4<sup>+</sup> Th389, CD4<sup>+</sup> Th390, CD4<sup>+</sup> Th391, CD4<sup>+</sup> Th392, CD4<sup>+</sup> Th393, CD4<sup>+</sup> Th394, CD4<sup>+</sup> Th395, CD4<sup>+</sup> Th396, CD4<sup>+</sup> Th397, CD4<sup>+</sup> Th398, CD4<sup>+</sup> Th399, CD4<sup>+</sup> Th400, CD4<sup>+</sup> Th401, CD4<sup>+</sup> Th402, CD4<sup>+</sup> Th403, CD4<sup>+</sup> Th404, CD4<sup>+</sup> Th405, CD4<sup>+</sup> Th406, CD4<sup>+</sup> Th407, CD4<sup>+</sup> Th408, CD4<sup>+</sup> Th409, CD4<sup>+</sup> Th410, CD4<sup>+</sup> Th411, CD4<sup>+</sup> Th412, CD4<sup>+</sup> Th413, CD4<sup>+</sup> Th414, CD4<sup>+</sup> Th415, CD4<sup>+</sup> Th416, CD4<sup>+</sup> Th417, CD4<sup>+</sup> Th418, CD4<sup>+</sup> Th419, CD4<sup>+</sup> Th420, CD4<sup>+</sup> Th421, CD4<sup>+</sup> Th422, CD4<sup>+</sup> Th423, CD4<sup>+</sup> Th424, CD4<sup>+</sup> Th425, CD4<sup>+</sup> Th426, CD4<sup>+</sup> Th427, CD4<sup>+</sup> Th428, CD4<sup>+</sup> Th429, CD4<sup>+</sup> Th430, CD4<sup>+</sup> Th431, CD4<sup>+</sup> Th432, CD4<sup>+</sup> Th433, CD4<sup>+</sup> Th434, CD4<sup>+</sup> Th435, CD4<sup>+</sup> Th436, CD4<sup>+</sup> Th437, CD4<sup>+</sup> Th438, CD4<sup>+</sup> Th439, CD4<sup>+</sup> Th440, CD4<sup>+</sup> Th441, CD4<sup>+</sup> Th442, CD4<sup>+</sup> Th443, CD4<sup>+</sup> Th444, CD4<sup>+</sup> Th445, CD4<sup>+</sup> Th446, CD4<sup>+</sup> Th447, CD4<sup>+</sup> Th448, CD4<sup>+</sup> Th449, CD4<sup>+</sup> Th450, CD4<sup>+</sup> Th451, CD4<sup>+</sup> Th452, CD4<sup>+</sup> Th453, CD4<sup>+</sup> Th454, CD4<sup>+</sup> Th455, CD4<sup>+</sup> Th456, CD4<sup>+</sup> Th457, CD4<sup>+</sup> Th458, CD4<sup>+</sup> Th459, CD4<sup>+</sup> Th460, CD4<sup>+</sup> Th461, CD4<sup>+</sup> Th462, CD4<sup>+</sup> Th463, CD4<sup>+</sup> Th464, CD4<sup>+</sup> Th465, CD4<sup>+</sup> Th466, CD4<sup>+</sup> Th467, CD4<sup>+</sup> Th468, CD4<sup>+</sup> Th469, CD4<sup>+</sup> Th470, CD4<sup>+</sup> Th471, CD4<sup>+</sup> Th472, CD4<sup>+</sup> Th473, CD4<sup>+</sup> Th474, CD4<sup>+</sup> Th475, CD4<sup>+</sup> Th476, CD4<sup>+</sup> Th477, CD4<sup>+</sup> Th478, CD4<sup>+</sup> Th479, CD4<sup>+</sup> Th480, CD4<sup>+</sup> Th481, CD4<sup>+</sup> Th482, CD4<sup>+</sup> Th483, CD4<sup>+</sup> Th484, CD4<sup>+</sup> Th485, CD4<sup>+</sup> Th486, CD4<sup>+</sup> Th487, CD4<sup>+</sup> Th488, CD4<sup>+</sup> Th489, CD4<sup>+</sup> Th490, CD4<sup>+</sup> Th491, CD4<sup>+</sup> Th492, CD4<sup>+</sup> Th493, CD4<sup>+</sup> Th494, CD4<sup>+</sup> Th495, CD4<sup>+</sup> Th496, CD4<sup>+</sup> Th497, CD4<sup>+</sup> Th498, CD4<sup>+</sup> Th499, CD4<sup>+</sup> Th500, CD4<sup>+</sup> Th501, CD4<sup>+</sup> Th502, CD4<sup>+</sup> Th503, CD4<sup>+</sup> Th504, CD4<sup>+</sup> Th505, CD4<sup>+</sup> Th506, CD4<sup>+</sup> Th507, CD4<sup>+</sup> Th508, CD4<sup>+</sup> Th509, CD4<sup>+</sup> Th510, CD4<sup>+</sup> Th511, CD4<sup>+</sup> Th512, CD4<sup>+</sup> Th513, CD4<sup>+</sup> Th514, CD4<sup>+</sup> Th515, CD4<sup>+</sup> Th516, CD4<sup>+</sup> Th517, CD4<sup>+</sup> Th518, CD4<sup>+</sup> Th519, CD4<sup>+</sup> Th520, CD4<sup>+</sup> Th521, CD4<sup>+</sup> Th522, CD4<sup>+</sup> Th523, CD4<sup>+</sup> Th524, CD4<sup>+</sup> Th525, CD4<sup>+</sup> Th526, CD4<sup>+</sup> Th527, CD4<sup>+</sup> Th528, CD4<sup>+</sup> Th529, CD4<sup>+</sup> Th530, CD4<sup>+</sup> Th531, CD4<sup>+</sup> Th532, CD4<sup>+</sup> Th533, CD4<sup>+</sup> Th534, CD4<sup>+</sup> Th535, CD4<sup>+</sup> Th536, CD4<sup>+</sup> Th537, CD4<sup>+</sup> Th538, CD4<sup>+</sup> Th539, CD4<sup>+</sup> Th540, CD4<sup>+</sup> Th541, CD4<sup>+</sup> Th542, CD4<sup>+</sup> Th543, CD4<sup>+</sup> Th544, CD4<sup>+</sup> Th545, CD4<sup>+</sup> Th546, CD4<sup>+</sup> Th547, CD4<sup>+</sup> Th548, CD4<sup>+</sup> Th549, CD4<sup>+</sup> Th550, CD4<sup>+</sup> Th551, CD4<sup>+</sup> Th552, CD4<sup>+</sup> Th553, CD4<sup>+</sup> Th554, CD4<sup>+</sup> Th555, CD4<sup>+</sup> Th556, CD4<sup>+</sup> Th557, CD4<sup>+</sup> Th558, CD4<sup>+</sup> Th559, CD4<sup>+</sup> Th560, CD4<sup>+</sup> Th561, CD4<sup>+</sup> Th562, CD4<sup>+</sup> Th563, CD4<sup>+</sup> Th564, CD4<sup>+</sup> Th565, CD4<sup>+</sup> Th566, CD4<sup>+</sup> Th567, CD4<sup>+</sup> Th568, CD4<sup>+</sup> Th569, CD4<sup>+</sup> Th570, CD4<sup>+</sup> Th571, CD4<sup>+</sup> Th572, CD4<sup>+</sup> Th573, CD4<sup>+</sup> Th574, CD4<sup>+</sup> Th575, CD4<sup>+</sup> Th576, CD4<sup>+</sup> Th577, CD4<sup>+</sup> Th578, CD4<sup>+</sup> Th579, CD4<sup>+</sup> Th580, CD4<sup>+</sup> Th581, CD4<sup>+</sup> Th582, CD4<sup>+</sup> Th583, CD4<sup>+</sup> Th584, CD4<sup>+</sup> Th585, CD4<sup>+</sup> Th586, CD4<sup>+</sup> Th587, CD4<sup>+</sup> Th588, CD4<sup>+</sup> Th589, CD4<sup>+</sup> Th590, CD4<sup>+</sup> Th591, CD4<sup>+</sup> Th592, CD4<sup>+</sup> Th593, CD4<sup>+</sup> Th594, CD4<sup>+</sup> Th595, CD4<sup>+</sup> Th596, CD4<sup>+</sup> Th597, CD4<sup>+</sup> Th598, CD4<sup>+</sup> Th599, CD4<sup>+</sup> Th600, CD4<sup>+</sup> Th601, CD4<sup>+</sup> Th602, CD4<sup>+</sup> Th603, CD4<sup>+</sup> Th604, CD4<sup>+</sup> Th605, CD4<sup>+</sup> Th606, CD4<sup>+</sup> Th607, CD4<sup>+</sup> Th608, CD4<sup>+</sup> Th609, CD4<sup>+</sup> Th610, CD4<sup>+</sup> Th611, CD4<sup>+</sup> Th612, CD4<sup>+</sup> Th613, CD4<sup>+</sup> Th614, CD4<sup>+</sup> Th615, CD4<sup>+</sup> Th616, CD4<sup>+</sup> Th617, CD4<sup>+</sup> Th618, CD4<sup>+</sup> Th619, CD4<sup>+</sup> Th620, CD4<sup>+</sup> Th621, CD4<sup>+</sup> Th622, CD4<sup>+</sup> Th623, CD4<sup>+</sup> Th624, CD4<sup>+</sup> Th625, CD4<sup>+</sup> Th626, CD4<sup>+</sup> Th627, CD4<sup>+</sup> Th628, CD4<sup>+</sup> Th629, CD4<sup>+</sup> Th630, CD4<sup>+</sup> Th631, CD4<sup>+</sup> Th632, CD4<sup>+</sup> Th633, CD4<sup>+</sup> Th634, CD4<sup>+</sup> Th635, CD4<sup>+</sup> Th636, CD4<sup>+</sup> Th637, CD4<sup>+</sup> Th638, CD4<sup>+</sup> Th639, CD4<sup>+</sup> Th640, CD4<sup>+</sup> Th641, CD4<sup>+</sup> Th642, CD4<sup>+</sup> Th643, CD4<sup>+</sup> Th644, CD4<sup>+</sup> Th645, CD4<sup>+</sup> Th646, CD4<sup>+</sup> Th647, CD4<sup>+</sup> Th648, CD4<sup>+</sup> Th649, CD4<sup>+</sup> Th650, CD4<sup>+</sup> Th651, CD4<sup>+</sup> Th652, CD4<sup>+</sup> Th653, CD4<sup>+</sup> Th654, CD4<sup>+</sup> Th655, CD4<sup>+</sup> Th656, CD4<sup>+</sup> Th657, CD4<sup>+</sup> Th658, CD4<sup>+</sup> Th659, CD4<sup>+</sup> Th660, CD4<sup>+</sup> Th661, CD4<sup>+</sup> Th662, CD4<sup>+</sup> Th663, CD4<sup>+</sup> Th664, CD4<sup>+</sup> Th665, CD4<sup>+</sup> Th666, CD4<sup>+</sup> Th667, CD4<sup>+</sup> Th668, CD4<sup>+</sup> Th669, CD4<sup>+</sup> Th670, CD4<sup>+</sup> Th671, CD4<sup>+</sup> Th672, CD4<sup>+</sup> Th673, CD4<sup>+</sup> Th674, CD4<sup>+</sup> Th675, CD4<sup>+</sup> Th676, CD4<sup>+</sup> Th677, CD4<sup>+</sup> Th678, CD4<sup>+</sup> Th679, CD4<sup>+</sup> Th680, CD4<sup>+</sup> Th681, CD4<sup>+</sup> Th682, CD4<sup>+</sup> Th683, CD4<sup>+</sup> Th684, CD4<sup>+</sup> Th685, CD4<sup>+</sup> Th686, CD4<sup>+</sup> Th687, CD4<sup>+</sup> Th688, CD4<sup>+</sup> Th689, CD4<sup>+</sup> Th690, CD4<sup>+</sup> Th691, CD4<sup>+</sup> Th692, CD4<sup>+</sup> Th693, CD4<sup>+</sup> Th694, CD4<sup>+</sup> Th695, CD4<sup>+</sup> Th696, CD4<sup>+</sup> Th697, CD4<sup>+</sup> Th698, CD4<sup>+</sup> Th699, CD4<sup>+</sup> Th700, CD4<sup>+</sup> Th701, CD4<sup>+</sup> Th702, CD4<sup>+</sup> Th703, CD4<sup>+</sup> Th704, CD4<sup>+</sup> Th705, CD4<sup>+</sup> Th706, CD4<sup>+</sup> Th707, CD4<sup>+</sup> Th708, CD4<sup>+</sup> Th709, CD4<sup>+</sup> Th710, CD4<sup>+</sup> Th711, CD4<sup>+</sup> Th712, CD4<sup>+</sup> Th713, CD4<sup>+</sup> Th714, CD4<sup>+</sup> Th715, CD4<sup>+</sup> Th716, CD4<sup>+</sup> Th717, CD4<sup>+</sup> Th718, CD4<sup>+</sup> Th719, CD4<sup>+</sup> Th720, CD4<sup>+</sup> Th721, CD4<sup>+</sup> Th722, CD4<sup>+</sup> Th723, CD4<sup>+</sup> Th724, CD4<sup>+</sup> Th725, CD4<sup>+</sup> Th726, CD4<sup>+</sup> Th727, CD4<sup>+</sup> Th728, CD4<sup>+</sup> Th729, CD4<sup>+</sup> Th730, CD4<sup>+</sup> Th731, CD4<sup>+</sup> Th732, CD4<sup>+</sup> Th733, CD4<sup>+</sup> Th734, CD4<sup>+</sup> Th735, CD4<sup>+</sup> Th736, CD4<sup>+</sup> Th737, CD4<sup>+</sup> Th738, CD4<sup>+</sup> Th739, CD4<sup>+</sup> Th740, CD4<sup>+</sup> Th741, CD4<sup>+</sup> Th742, CD4<sup>+</sup> Th743, CD4<sup>+</sup> Th744, CD4<sup>+</sup> Th745, CD4<sup>+</sup> Th746, CD4<sup>+</sup> Th747, CD4<sup>+</sup> Th748, CD4<sup>+</sup> Th749, CD4<sup>+</sup> Th750, CD4<sup>+</sup> Th751, CD4<sup>+</sup> Th752, CD4<sup>+</sup> Th753, CD4<sup>+</sup> Th754, CD4<sup>+</sup> Th755, CD4<sup>+</sup> Th756, CD4<sup>+</sup> Th757, CD4<sup>+</sup> Th758, CD4<sup>+</sup> Th759, CD4<sup>+</sup> Th760, CD4<sup>+</sup> Th761, CD4<sup>+</sup> Th762, CD4<sup>+</sup> Th763, CD4<sup>+</sup> Th764, CD4<sup>+</sup> Th765, CD4<sup>+</sup> Th766, CD4<sup>+</sup> Th767, CD4<sup>+</sup> Th768, CD4<sup>+</sup> Th769, CD4<sup>+</sup> Th770, CD4<sup>+</sup> Th771, CD4<sup>+</sup> Th772, CD4<sup>+</sup> Th773, CD4<sup>+</sup> Th774, CD4<sup>+</sup> Th775, CD4<sup>+</sup> Th776, CD4<sup>+</sup> Th777, CD4<sup>+</sup> Th778, CD4<sup>+</sup> Th779, CD4<sup>+</sup> Th780, CD4<sup>+</sup> Th781, CD4<sup>+</sup> Th782, CD4<sup>+</sup> Th783, CD4<sup>+</sup> Th784, CD4<sup>+</sup> Th785, CD4<sup>+</sup> Th786, CD4<sup>+</sup> Th787, CD4<sup>+</sup> Th788, CD4<sup>+</sup> Th789, CD4<sup>+</sup> Th790, CD4<sup>+</sup> Th791, CD4<sup>+</sup> Th792, CD4<sup>+</sup> Th793, CD4<sup>+</sup> Th794, CD4<sup>+</sup> Th795, CD4<sup>+</sup> Th796, CD4<sup>+</sup> Th797, CD4<sup>+</sup> Th798, CD4<sup>+</sup> Th799, CD4<sup>+</sup> Th800, CD4<sup>+</sup> Th801, CD4<sup>+</sup> Th802, CD4<sup>+</sup> Th803, CD4<sup>+</sup> Th804, CD4<sup>+</sup> Th805, CD4<sup>+</sup> Th806, CD4<sup>+</sup> Th807, CD4<sup>+</sup> Th808, CD4<sup>+</sup> Th809, CD4<sup>+</sup> Th810, CD4<sup>+</sup> Th811, CD4<sup>+</sup> Th812, CD4<sup>+</sup> Th813, CD4<sup>+</sup> Th814, CD4<sup>+</sup> Th815, CD4<sup>+</sup> Th816, CD4<sup>+</sup> Th817, CD4<sup>+</sup> Th818, CD4<sup>+</sup> Th819, CD4<sup>+</sup> Th820, CD4<sup>+</sup> Th821, CD4<sup>+</sup> Th822, CD4<sup>+</sup> Th823, CD4<sup>+</sup> Th824, CD4<sup>+</sup> Th825, CD4<sup>+</sup> Th826, CD4<sup>+</sup> Th827, CD4<sup>+</sup> Th828, CD4<sup>+</sup> Th829, CD4<sup>+</sup> Th830, CD4<sup>+</sup> Th831, CD4<sup>+</sup> Th832, CD4<sup>+</sup> Th833, CD4<sup>+</sup> Th834, CD4<sup>+</sup> Th835, CD4<sup>+</sup> Th836, CD4<sup>+</sup> Th837, CD4<sup>+</sup> Th838, CD4<sup>+</sup> Th839, CD4<sup>+</sup> Th840, CD4<sup>+</sup> Th841, CD4<sup>+</sup> Th842, CD4<sup>+</sup> Th843, CD4<sup>+</sup> Th844, CD4<sup>+</sup> Th845, CD4<sup>+</sup> Th846, CD4<sup>+</sup> Th847, CD4<sup>+</sup> Th848, CD4<sup>+</sup> Th849, CD4<sup>+</sup> Th850, CD4<sup>+</sup> Th851, CD4<sup>+</sup> Th852, CD4<sup>+</sup> Th853, CD4<sup>+</sup> Th854, CD4<sup>+</sup> Th855, CD4<sup>+</sup> Th856, CD4<sup>+</sup> Th857, CD4<sup>+</sup> Th858, CD4<sup>+</sup> Th859, CD4<sup>+</sup> Th860, CD4<sup>+</sup> Th861, CD4<sup>+</sup> Th862, CD4<sup>+</sup> Th863, CD4<sup>+</sup> Th864, CD4<sup>+</sup> Th865, CD4<sup>+</sup> Th866, CD4<sup>+</sup> Th867, CD4<sup>+</sup> Th868, CD4<sup>+</sup> Th869, CD4<sup>+</sup> Th870, CD4<sup>+</sup> Th871, CD4<sup>+</sup> Th872, CD4<sup>+</sup> Th873, CD4<sup>+</sup> Th874, CD4<sup>+</sup> Th875, CD4<sup>+</sup> Th876, CD4<sup>+</sup> Th877, CD4<sup>+</sup> Th878, CD4<sup>+</sup> Th879, CD4<sup>+</sup> Th880, CD4<sup>+</sup> Th881, CD4<sup>+</sup> Th882, CD4<sup>+</sup> Th883, CD4<sup>+</sup> Th884, CD4<sup>+</sup> Th885, CD4<sup>+</sup> Th886, CD4<sup>+</sup> Th887, CD4<sup>+&lt;/</sup></p>	

**Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung**  
 Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

		<p>humoralen Immunität zusammenhängt. IL-4 ist bekanntlich eines der wichtigsten Zytokine bei der Regulierung der IgE-Synthese, und Sie wissen, dass IgE ein typisches Merkmal bei der großen Mehrheit der Patienten mit atopischer Dermatitis ist.</p>
<p>15</p>	<p><b>Sources and Impact of IL-13 in Skin</b></p> <p>In contrast to IL-4 and in line with the concept that IL-13 is the dominant T2 cytokine in the periphery, IL-13 is overexpressed by different cell types in the skin of AD. There, this T2 cytokine has a wide impact, including the decrease of the barrier function, inducing itch and affecting the microbiome.</p> <p><small>TC21, transcription factor 21.      Reprinted for educational purposes only from Deiser T, et al. (2016) 16:44-62.</small></p>	<p>Andererseits ist IL-13, wie ich bereits erwähnt habe, die wichtigste treibende Kraft in Bezug auf Zytokine in der Haut selbst. Man kann eine große Menge dieser Zytokine im Gewebe messen, insbesondere in der läSIONalen Haut, aber auch in der nicht läSIONalen Haut, und die biologische Aktivität dieser Zytokine wird hier gerade dargestellt. Sie sehen hier deutlich, dass IL-13 nicht nur Entzündungen auslöst, sondern auch tiefgreifende Auswirkungen auf die Barrierefunktion und das Mikrobiom hat. Es kann auch direkt Juckreiz auslösen, und indirekt, durch die Anregung der Kollagensynthese, trägt es auch zur Hautfibrose bei, die bei den meisten Patienten zu beobachten ist. Die Frage ist nun also: Wie können wir durch eine Art strategischen pharmakologischen Ansatz versuchen, insbesondere auf IL-13 einzuwirken?</p>

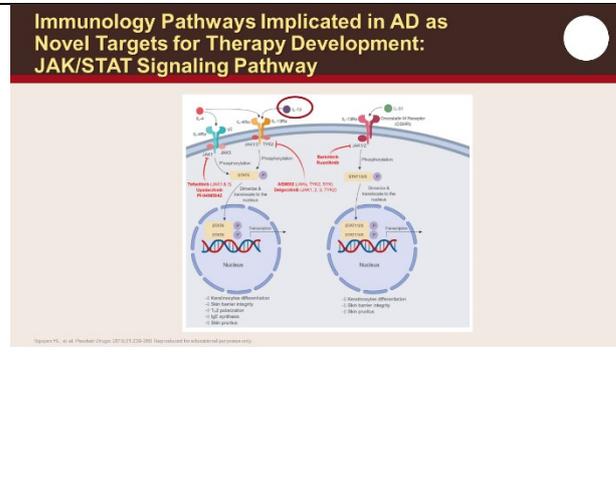
**Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung**  
 Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

16



Zurzeit sind wir sehr froh, dass wir mindestens zwei Biologika haben, die auf IL-4 und IL-13 abzielen, entweder durch Bindung an den Rezeptor wie Dupilumab oder durch Bindung an das freie Zytokin wie Tralokinumab. Dieses Bild zeigt Ihnen auch deutlich, dass wir derzeit eine Reihe anderer Moleküle in der Pipeline haben, insbesondere Lebrikizumab, das sich jetzt in der Endphase der Zulassung befindet, und einige andere wie Cendakimab oder RPC4046, die sich ebenfalls in der Pipeline befinden, sowie Eblasakimab. Sie sehen also, dass die Reihe der Moleküle oder Biologika, die sich derzeit in der Pipeline befinden, sehr interessant ist, und ich denke, wir sind alle sehr daran interessiert, dass all diese Produkte in der nächsten Zeit für unsere Patienten verfügbar werden.

17



Neben diesen Biologika, die per Injektion verabreicht werden müssen, gibt es jetzt natürlich auch die neue Generation der so genannten JAK-Kinase-Inhibitoren. Diese Inhibitoren wirken nämlich direkt auf die Signaltransduktions-Maschinerie, die an der biologischen Aktivität insbesondere von IL-4 und

**Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung**  
 Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

		<p>IL-13, aber auch von anderen Zytokinen wie IL-31, das hauptsächlich für das Juckreizgefühl verantwortlich ist, beteiligt ist. Und diese Bilder zeigen Ihnen die verschiedenen Arten von Kinasen, die hier beteiligt sind: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Für all diese verschiedenen Arten von JAK-Kinasen stehen nun verschiedene Produkte zur Verfügung, die sogenannten JAK-Kinase-Inhibitoren, z. B. Baricitinib, das JAK1 und JAK2 blockiert, oder Upadacitinib und Abrocitinib, die hauptsächlich oder selektiv an JAK1 binden. Und natürlich gibt es eine Reihe weiterer Moleküle, die weniger selektiv sind, sogenannte pan-JAK-Kinase-Inhibitoren wie Delgocitinib, die bei dieser Erkrankung ebenfalls effizient wirken.</p>
<p>18</p>	<p><b>Vicious Cycle Between Barrier Impairment and Allergic Disorder in AD</b></p> <p>FLG deficiency is a typical cause of barrier impairment (as seen in ichthyosis vulgaris), which allows protein antigens to penetrate through stratum corneum, leading to LC-mediated TH2 allergic responses. The resultant upregulation of IL-4/IL-13 production reduces FLG expression, resulting in further reduction in barrier and promotion of allergic reaction.</p> <p>AD and ichthyosis vulgaris</p> <p>High levels of IgE</p>	<p>Eines der größten Probleme bei dieser speziellen Erkrankung ist also dieser Teufelskreis zwischen der Barrierestörung und der allergischen Erkrankung bei der atopischen Dermatitis, denn wie ich bereits erwähnt habe, wissen wir, dass die Barrierestörung das Eindringen einer beträchtlichen Anzahl von Substanzen in die Haut ermöglicht, die dann in direkten Kontakt mit den lokalen</p>



## Bewältigung der weltweiten Belastung durch atopische Dermatitis: Abwägen der sich weiterentwickelnden Best Practices zur Diagnose und Behandlung

Neueste Erkenntnisse zu den immunologischen Prozessen, die zur Belastung durch AD beitragen

		<p>Zytokine in hohen Mengen in Hautläsionen bei atopischer Dermatitis gemessen wurden. Bei der sogenannten atopischen Dermatitis der intrinsischen Form besteht möglicherweise auch ein gewisser Zusammenhang mit dem Th17-Signalweg, doch ist dies noch unklar und bedarf weiterer Bestätigung. Ich hoffe, dass es mir gelungen ist, den aktuellen Wissensstand in der Immunologie der atopischen Dermatitis einigermaßen zusammenzufassen und das Problem der Kern-T2-Immunantwort, auf die die Ausweitung der Immunantwort bei dieser atopischen Dermatitis folgt, ein wenig zu beleuchten. Dies ähnelt in der Tat einer Art immunologischem Marsch, und dieser bietet tatsächlich eine Reihe von Zielen für pharmakologische Ansätze und für die Entwicklung neuer Medikamente.</p>
20	 <p>Thank You!</p>	<p>Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>