

WISSENSCHAFTLICHE BEITRÄGE

Johann W. Bauer¹, Martin Laimer¹, Matthias Schmuth²

Genodermatosen – Neue und zukünftige therapeutische Optionen

¹Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Salzburg, EB House Austria
²Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck

Bis vor kurzem ging man davon aus, dass das menschliche Haar eine recht einfache Keratinstruktur hat. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Biologie des Haares viel komplexer ist und nicht nur Keratinproteine, sondern auch Adhäsionsmoleküle und sogar Vitamin D umfasst, deren Störungen zu den Ursachen von Haar-erkrankungen gehören. Das Gebiet wird immer interessanter, denn inzwischen sind mindestens 16 Gene bekannt, die bei genetisch bedingten Haarstörungen eine Rolle spielen¹. Eine bekannte Erkrankung ist das Struwwelpeter-Syndrom, bei dem die Patienten nicht kämmbares Haar haben (Abb. 1). Drei Gene (*PADI3*, *TGM3* und *TCHH*) werden derzeit mit dieser Störung in Verbindung gebracht, aber wahrscheinlich werden noch weitere Gene entdeckt. Behandlungen für genetisch bedingte Haarstörungen befinden sich in der Entwicklung. Versuche wurden bei der X-chromosomalen hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie (XLHED) unternommen, bei der das rekombinante EDA₁-Ersatzprotein Fc-EDA ab der 26. Schwangerschaftswoche verabreicht wurde². Während die Transpiration durch diese Behandlung wiederhergestellt wird, wurden keine korrigierenden Auswirkungen auf die Entwicklung von Kopfhaar und Milchzähnen beobachtet, wahrscheinlich, weil sich diese ektodermalen Strukturen während der früheren Embryogenese bilden. Daher befinden sich Behandlungen für genetisch bedingte Haarstörungen noch im präklinischen Stadium.

Epidermolysis bullosa (EB) ist der Prototyp der vererbten Blasenbildung, deren klinische Erscheinungsbilder von leicht bis verheerend reichen. Die jüngste Zulassung eines EB-Medikaments in Europa, das für schwere junctionale und dystrophe Formen von Epidermolysis bullosa (DEB)³ indiziert ist, ist eine vielversprechende Entwicklung. Das Medikament Filsuvez[®], das als Gel formuliert ist, basiert auf einem Birkenrindenextrakt, der die Wundheilung beschleunigt. Die Patienten zei-



Haare eines Patienten mit Peptidyl Arginine Deiminase 3 (*PADI3*) Defizienz

Johann W. Bauer¹, Martin Laimer¹, Matthias Schmuth²

Genodermatoses – novel and upcoming therapeutic options

¹Dept. of Dermatology, University Hospital of Salzburg, EB House Austria, ²Dept. of Dermatology Innsbruck, Medical University of Innsbruck

Until recently, human hair was thought to have a rather simple keratin structure. However, it turns out that the biology of hair is much more complex, involving not only keratin proteins, but also adhesion molecules and even vitamin D, disruptions of which are among the causes of hair disorders. The field is getting more and more interesting, with at least 16 genes now known to play a role in genetic hair disorders¹. A well-known condition is Struwwelpeter syndrome, in which patients have hair that cannot be combed (Fig. 1). Three gene loci (*PADI3*, *TGM3*, and *TCHH*) are currently implicated in the disorder, but probably more genes remain to be discovered.

Treatments for genetic hair disorders are in development. Attempts have been made in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED), where recombinant EDA₁ replacement protein Fc-EDA is administered starting from gestational week 26. While perspiration (sweat gland development) is restored by this treatment², no corrective effects on the development of scalp hair and primary teeth were observed, probably because these ectodermal structures form during early embryogenesis. Thus, treatments for genetic hair disorders are still at the preclinical stage.

Epidermolysis bullosa (EB) is the prototype of inherited blistering diseases, featuring clinical phenotypes from mild to devastating. Recent approval of an EB-drug in Europe, indicated for severe junctional and dystrophic forms of epidermolysis bullosa (DEB)³ is a promising development. The drug, Filsuvez[®], formulated as a gel, is based on a birch bark extract that works to accelerate wound healing. Patients show significant improvement in wound healing, and their quality of life is considerably

gen eine signifikante Verbesserung der Wundheilung, und ihre Lebensqualität wird erheblich gesteigert. Dieser wichtige Fortschritt zeigt, dass die Zulassung neuer und wirksamer Arzneimittel für EB tatsächlich möglich ist.

Es gibt auch eine nicht-integrierende Gentherapie für EB, die auf einem Herpesvirus basiert. Aus Sicherheitsgründen wurden wichtige virale Gene entfernt, um den Vektor unschädlich zu machen, und durch zwei Kopien des Kollagen-7-Gens modifiziert. Dieses modifizierte Herpesvirus wird einmal wöchentlich auf die Wunden von Patienten mit DEB aufgetragen und erzielt hervorragende Ergebnisse⁴. Die Therapie ist besonders attraktiv, weil sie zu Hause durchgeführt werden kann. Diese nicht-integrierende und somit nicht-kausale Gentherapie ist in den USA bereits zugelassen, und die Zulassung in Europa wird in Kürze erwartet.

Die rezessive DEB (RDEB) wird durch kutane Plattenepithelkarzinome (kPEK) kompliziert. Das kPEK ist die häufigste Todesursache bei EB, mit einem kumulativen Risiko für einen vorzeitigen Tod von 70 % bis zum Alter von 45 Jahren. Die Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene (inoperable/metastasierte) RDEB-assoziierte kPEK sind begrenzt, und es gibt nur wenige Belege für die Wirksamkeit der verfügbaren Behandlungen. Es wurde allerdings bereits gezeigt, dass RDEB-kPEK-Keratinozyten besonders empfindlich auf die Hemmung der Polo-like-Kinase-1 durch Rigosertib (RGS) reagieren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von RGS wird derzeit in zwei offenen, einarmigen Phase-2-Studien untersucht. Bislang wurden vier Patienten behandelt und die Wirksamkeit des Medikaments wird weiter beobachtet. Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass RGS eine mögliche Behandlung für kPEK bei RDEB-Patienten ist (Bauer et al., unveröffentlichte Beobachtungen).

Ichthyosen sind eine weitere große Gruppe von Genodermatosen. Neue therapeutische Entwicklungen für Ichthyosen sind ein gutes Beispiel für das „Repurposing“ von Arzneimitteln: Mehrere Berichte deuten darauf hin, dass Wirkstoffe, die für Psoriasis entwickelt wurden, auch für die Behandlung von Ichthyosen von Nutzen sein könnten. Dieser Ansatz beruht auf der Tatsache, dass die Zytokinexpressionsmuster bei einigen Ichthyose-Phänotypen denen der Psoriasis ähneln. Bei der kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie (KIE) aufgrund von *NIPAL4*-Mutationen und beim Netherton-Syndrom aufgrund von *SPINK5*-Mutationen, die mit schweren entzündlichen Hauterscheinungen einhergehen, sind beispielsweise therapeutische Antikörper, die Interleukin-17 blockieren, bei einigen Patienten von Vorteil. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Antikörper gegen Interleukin-12/23, Interleukin-36 und den Tumornekrosefaktor alpha die Ichthyose verbessern können. Außerdem wurde berichtet, dass Netherton-Patienten auf Antikörper gegen Interleukin-4/13 ansprechen, die zur Behandlung von atopischer Dermatitis, Prurigo nodularis, nasaler Polyposis und Asthma zugelassen sind. Trotz dieser ermutigenden Berichte profitiert ein beträchtlicher Teil der Ichthyose-Patienten nicht von Biologika. Trotzdem haben diese Beobachtungen zu einer Erweiterung der therapeutischen Optionen für Ichthyose geführt, die aus dem Spektrum

improved. Importantly, this advance demonstrates that approval of new and effective drugs for EB is indeed possible.

There is also a non-integrating gene therapy for EB based on a herpes virus. For safety, important viral genes have been removed to render the vector innocuous, modified by two copies of the collagen-7 gene. This modified herpes virus is applied to the wounds of patients with DEB once a week, giving excellent results⁴. The therapy is particularly attractive because it can be administered at home. This non-integrating and therefore non-causal gene therapy is already approved in the USA, and approval in Europe is expected soon.

Recessive DEB (RDEB) is complicated by cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). cSCC is the most common cause of mortality in EB, with a cumulative risk for premature death of 70% by age 45. Treatment options for advanced (unresectable/metastatic) RDEB-associated SCC are limited, and evidence for efficacy of available treatments is scarce. It was previously demonstrated that RDEB SCC keratinocytes are specifically sensitive to inhibition of polo-like kinase-1 by rigosertib (RGS). Safety and efficacy of RGS is currently being evaluated in two open-label, single-arm Phase 2 studies. Four patients have been treated to date and are being followed for drug efficacy. Preliminary results indicate that RGS is a potential treatment for cSCC in RDEB patients (Bauer et al., unpublished observations).

Ichthyoses are another large group of genodermatoses. New therapeutic developments for ichthyosis provide a good example of drug repurposing: several reports suggest that agents developed for psoriasis may also be beneficial for the treatment of ichthyoses. This approach is based on the fact that cytokine expression patterns in some ichthyosis phenotypes resemble those in psoriasis. For example, in congenital ichthyosiform erythroderma (CIE) due to *NIPAL4* mutations and in Netherton syndrome due to *SPINK5* mutations, which are associated with severe inflammatory skin manifestations, therapeutic antibodies that block interleukin-17 are beneficial in some patients. In addition, antibodies against interleukin-12/23, interleukin-36 and tumor necrosis factor alpha have been shown to improve ichthyosis. Furthermore, Netherton patients have been reported to respond to antibodies against interleukin-4/13, which are approved for treating atopic dermatitis, prurigo nodularis, nasal polyposis and asthma. Despite these encouraging reports, a considerable portion of ichthyosis patients does not benefit from biologics. Nevertheless, these observations have led to an expansion of therapeutic options for ichthyosis, ones borrowed from the spectrum of therapies for psoriasis and atopic dermatitis, but it will be important to understand why some patients benefit while others do not.

der Therapien für Psoriasis und atopische Dermatitis entlehnt sind. Es wird jedoch wichtig sein zu verstehen, warum einige Patienten davon profitieren und andere nicht.

Dieselbe nicht-integrierende topische Genterapie auf der Basis von Herpesviren, die oben für Kollagen-7 beschrieben wurde, wurde auch erfolgreich bei Patienten mit Mutationen im Transglutaminase-1 (TGM1)-Gen eingesetzt, das bei einer relativ großen Zahl von Ichthyose-Patienten mutiert ist. Bei TGM1-Mutationsträgern mit Ichthyose-Phänotyp wird das Therapeutikum auf die intakte Haut aufgetragen, die im Vergleich zur verletzten Haut bei DEB eine geringere Medikamentendurchlässigkeit aufweist, was ein potenzieller Nachteil ist. Diese Behandlung befindet sich noch in Phase-1/2-Studien und ist noch nicht für die klinische Routineanwendung zugelassen⁵. Für Ichthyose-Subtypen mit einer Störung des Protease/Protease-Inhibitor-Netzwerks in der äußeren Epidermis werden Kallikrein-Inhibitoren untersucht; diese befinden sich jedoch noch in der präklinischen Entwicklung^{6,7}.

Generell gibt es auf dem Gebiet der Genodermatosen besondere Herausforderungen, die ihren Ursprung in nichtmedizinischen Bereichen haben. Erstens gibt es ein „Tal des Todes“, wenn es um die Umsetzung von Forschungsergebnissen in zugelassene Produkte geht, denn es ist bekannt, dass die Pharmaindustrie in der Regel zögert, sich an einem Arzneimittelprodukt zu beteiligen, bevor eine Phase 3 Studie abgeschlossen ist. Bei seltenen Krankheiten gibt es ein zweites „Tal des Todes“, das mit der Finanzierung des Gesundheitswesens zusammenhängt. Selbst wenn Produkte zugelassen werden, werden einige wieder vom Markt genommen, weil sie sehr teuer sind und von den nationalen Gesundheitssystemen nicht bezahlt werden. Dies war zum Beispiel bei der Behandlung von Hämophilie und Immundefekten der Fall. Die Finanzierung von Therapien für Patienten mit seltenen Krankheiten – wie Genodermatosen – ist daher auch ein ethisches und gesellschaftspolitisches Problem.

Seit 2017 gibt es die Europäischen Referenznetzwerke (ERN) für seltene Erkrankungen, und das Kompetenzzentrum für Genodermatosen mit Schwerpunkt EB, das EB-Haus Austria, ist Gründungsmitglied des ERN on Rare Skin Disorders (ERN-Skin; www.ern-skin.eu). Inzwischen wurde ein weiteres Kompetenzzentrum für Genodermatosen und ein ERN-Mitglied mit dem Schwerpunkt Ichthyosen an der Universitätsklinik für Dermatologie in Innsbruck genehmigt. Die ERNs wurden ursprünglich von der Europäischen Kommission für fünf Jahre gefördert und die Förderung wurde um weitere fünf Jahre bis Ende 2027 verlängert. Das ist eine gute Nachricht, denn die Europäische Kommission hat erkannt, dass diese sehr spezielle Patientengruppe eine kontinuierliche Unterstützung der Politik braucht. Die Mitgliedschaft im ERN ermöglicht die Vernetzung mit Kollegen auf europäischer Ebene und den Austausch von Informationen über Patienten mit seltenen Krankheiten, insbesondere Genodermatosen. Für die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten ist es wichtig, dass die einzelnen Zentren zu einem Netzwerk ausgebaut werden, das weitere Zentren im ganzen Land umfasst.

The same non-integrating topical herpes virus-based gene therapy described above for collagen-7 was also successfully used in patients with abnormalities in the transglutaminase-1 (*TGM1*) gene, which is mutated in a relatively large number of ichthyosis patients. In cases of *TGM1* mutation carriers with an ichthyosis phenotype, the therapeutic is applied to intact skin, which has less drug permeability compared to the wounded skin in DEB, a potential drawback. This treatment is still in Phase 1/2 trials and has not reached the approval stage for routine clinical use⁵. For ichthyosis subtypes with disturbance of the protease/ protease-inhibitor network in the outer epidermis, kallikrein inhibitors are being investigated; however, these are still in preclinical development^{6,7}.

In general, there are particular challenges in the field of genodermatoses originating in non-medical arenas. First, there is a “valley of death” when it comes to translating research results into approved products, as it is well known that the pharmaceutical industry is usually reluctant to become involved in a drug product prior to Phase 3 trials. For rare diseases, there is a second “valley of death”, this one related to healthcare funding. Even when products are approved, some are taken off the market because they are very expensive and not paid for by social healthcare systems. This has been seen, for example, with hemophilia and immunodeficiency treatments. The financing of therapies for patients with rare diseases – such as genodermatoses – is therefore also an ethical and sociopolitical problem.

The European Reference Networks (ERN) for Rare Diseases have been in existence since 2017, and the Center of Expertise for Genodermatoses with a focus on EB, the EB house Austria, is an inaugural member of the ERN on Rare Skin Disorders (ERN-Skin; www.ern-skin.eu). Meanwhile, another expertise center for genodermatoses and an ERN member with a focus on ichthyoses has been approved at the Department of Dermatology in Innsbruck.

The ERNs were originally funded by the European Commission for five years, and funding has been extended for an additional five years until the end of 2027. This is good news, because the European Commission has recognized that this very peculiar group of patients is in need of support from policy makers. Membership in the ERN enables networking with colleagues at the European level and exchange of information about patients with rare diseases, specifically genodermatoses. It is important for the clinical care of patients with rare diseases that the initial centers be expanded into a network that includes additional centers throughout the country. To this end, the working group for genetics and regenerative medicine within the Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV) coordinates a national rare disease clinical network and interfaces with the ERN and other international organizations of patients and specialized healthcare professionals.

Zu diesem Zweck koordiniert die Arbeitsgruppe für Genetik und Regenerative Medizin innerhalb der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) ein nationales klinisches Netzwerk für seltene Krankheiten und bildet die Schnittstelle zum ERN und anderen internationalen Organisationen von Patienten und medizinischen Experten.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10003>

Literatur

1. Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H et al. Recent advances in clinical research on rare intractable hereditary skin diseases in Japan. *Keio J Med* 2023;doi: 10.2302/kjm.2023-0008-IR.
2. Schneider H, Schweikl C, Faschingbauer F, Hadj-Rabia S, Schneider P. A causal treatment for x-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: long-term results of short-term perinatal ectodysplasin A1 replacement. *Int J Mol Sci* 2023;24(8):7155.
3. Heo YA. Birch bark extract: a review in epidermolysis bullosa. *Drugs* 2023;83(14):1309-1314.
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2022;387(24):2211-2219.
5. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Gostyński AH. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):269.
6. Liddle J, Beneton V, Benson M, Bingham R, Bouillot A, Boullay AB et al. A potent and selective kallikrein-5 inhibitor delivers high pharmacological activity in skin from patients with netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2021;141(9):2272-2279.
7. Chavarria-Smith J, Cecilia P C Chiu CPC, Jackman JK, Yin J, Zhang J, Hackney JA et al. Dual antibody inhibition of KLK5 and KLK7 for netherton syndrome and atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2022;14(675):eabp91.

Clemens Schöffl

Fortschritte in der Urtikaria-Forschung: Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien am Horizont

Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Die chronische spontane Urtikaria (CSU) ist eine Erkrankung, die durch wiederkehrende Quaddeln, Angioödem und Juckreiz gekennzeichnet ist, die mindestens 6 Wochen lang ohne bekannte Ursache bestehen und meist innerhalb von 2 bis 5 Jahren abklingen¹. Punktprävalenzstudien zeigen ein höheres Auftreten in Asien (1,4 %) im Vergleich zu Europa (0,5 %) und Nordamerika (0,1 %)². Die CSU wird teilweise durch Autoantikörper wie Antihyperoxidase-IgE, IgE-Antitissue-Factor und Anti-Interleukin (IL) 24-IgE ausgelöst, die als Indikatoren für die autoimmune (autoallergische) CSU des Typs I identifiziert wurden, während die Patienten bei der autoimmunen CSU des Typs IIb IgG-Antikörper besitzen, die gegen IgE oder FcεRI auf Mastzellen und Basophilen gerichtet sind. Die derzeitige Behandlung konzentriert sich auf die Blockierung der IgE-vermittelten Mastzellaktivierung und der Mediatorwirkung. Die Standardtherapie der CSU umfasst Antihistaminika der zweiten Generation (zgAHs) und Omalizumab, das derzeit die Hauptstütze der Behandlung der antihistamin-resistenten CSU ist. Bei Non-Respondern wird eine Erhöhung der

Clemens Schöffl

Advancements in urticaria research: novel insights and therapeutic strategies on the horizon

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Austria

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a condition characterized by recurring wheals, angioedema, and pruritus persisting for at least 6 weeks without a known cause, most often resolving within 2 to 5 years¹. Point-prevalence studies indicate a higher occurrence in Asia (1.4%) compared to Europe (0.5%) and North America (0.1%)². CSU is partially driven by autoantibodies, such as antihyperoxidase-IgE, IgE antitissue factor, and antiinterleukin (IL) 24-IgE, which have been identified as indicative of type I autoimmune (autoallergic) CSU, while in type IIb autoimmune CSU, patients possess IgG antibodies targeting IgE or FcεRI on mast cells and basophils. Current treatments focus on blocking IgE-mediated mast cell activation and mediator actions. Standard CSU therapy comprises second-generation antihistamines (sgAHs) and omalizumab, which is currently the mainstay of treatment of antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. Increasing the dose up to fourfold is recommended for non-responders, leading to complete remission in 63.2%