

Johanna Strobl

Die vielgestaltige Rolle kutaner Makrophagen in der Graft-versus-Host Erkrankung

Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK; CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, Österreich

Bei der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) 2023 wurde der Artikel „Diverse Makrophagenpopulationen tragen zu unterschiedlichen Manifestationen der humanen kutanen Graft-versus-Host-Krankheit bei“¹ mit dem LEO Pharma Young Researcher Award ausgezeichnet. Die Publikation erörtert pathophysiologische Mechanismen in der komplexen Landschaft der kutanen Spender-gegen-Empfänger Reaktion (GvHD), einer schweren und potenziell lebensbedrohlichen Komplikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)². Diese Erkrankung stellt ein erhebliches Hindernis für die breitere Anwendung der HSCT bei der Behandlung hämatologischer Malignome dar.

Die kutane GvHD kann sich in drei verschiedenen klinischen Erscheinungsformen manifestieren: akute, chronische lichenoid und chronisch sklerotische Hautentzündungen, mit unterschiedlichen histopathologischen Erscheinungsbildern und damit verbundenen Zytokinprofilen^{3,4}. Während die zentrale Rolle der in die Haut eindringenden Spender-T-Zellen und der im Gewebe verbleibenden Gedächtnis-T-Zellen bei der Ausbreitung der GvHD gut bekannt ist^{5,6}, war der Beitrag von Makrophagen in der Auslösung der Hautentzündung noch relativ wenig erforscht. Jüngste Arbeiten haben gezeigt, dass von Monozyten abstammende Makrophagen des Spenders an der Zytotoxizität der Keratinozyten nach HSCT beteiligt sind⁷.

Unsere aktuelle Forschungsarbeit trägt zu neuen Erkenntnissen über die komplexe immunologische Landschaft nach HSCT bei, indem sie sowohl vom Spender als auch vom Empfänger stammende Makrophagen als wichtige zelluläre Akteure bei verschiedenen klinischen GvHD-Subtypen identifiziert¹. Die Veröffentlichung im *British Journal of Dermatology* wurde von einem Kommentar von Döbel & Schäkel⁸ begleitet. Mit Hilfe der Einzelzell-RNA-Sequenzierung von Blut- und Hautleukozyten von Personen mit akuter GvHD konnten wir eine signifikante Zunahme mononukleärer Phagozyten, insbesondere kutaner Makrophagen mit einem regulatorischen Phänotyp, feststellen. Die Proteinvalidierung ergab, dass es sich bei diesen Zellen um CD163⁺CD68⁺CD11b⁺-Gewebsmakrophagen handelt, die durch eine hohe Expression von transformierendem Wachstumsfaktor- β und Interleukin-10 gekennzeichnet sind – Zytokine, die mit regulatorischen Eigenschaften und Gewebeumbauaktivität in Verbindung gebracht werden. Ana-

Johanna Strobl

Multi-faceted roles of cutaneous macrophages in graft-versus-host disease

Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK; CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria

At the 2023 annual meeting of the Austrian Society of Dermatology and Venerology (ÖGDV), the article *Diverse macrophage populations contribute to distinct manifestations of human cutaneous graft-versus-host disease*¹ was honoured with the LEO Pharma Young Researcher Award.

The publication discusses pathophysiological mechanisms in the complex landscape of cutaneous graft-versus-host disease (GvHD), a severe and potentially life-threatening complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)². This condition poses a significant obstacle to the broader application of HSCT in treating haematological malignancies.

Cutaneous GvHD may manifest in three distinct clinical presentations, namely acute, chronic lichenoid, and chronic sclerotic-type skin inflammation, with distinct histopathological presentations and associated cytokine profiles^{3,4}. While the pivotal role of skin-infiltrating donor T cells and remaining host tissue-resident memory T cells in propagating GvHD is well-established^{5,6}, the contribution of macrophages in driving skin inflammation remains relatively understudied. Recent work implicated monocyte-derived macrophages of donor origin as contributing to keratinocyte cytopathicity after HSCT⁷.

Our present research offers novel insights into the complex immunological post-HSCT landscape and identifies both donor- and host-derived macrophages as major cellular players in distinct clinical GvHD subtypes¹. The publication appearing in the *British Journal of Dermatology* was accompanied by a commentary from Döbel and Schäkel⁸.

Employing single-cell RNA sequencing of blood and skin leukocytes from individuals with acute GvHD, we detected a significant increase in the density of mononuclear phagocytes, and specifically cutaneous macrophages with a regulatory phenotype. Protein validation revealed these cells as CD163⁺CD68⁺CD11b⁺ tissue macrophages, which are marked by a high expression of transforming growth factor- β and interleukin-10; these cytokines are associated with regulatory properties and tissue remodelling activity. Cell-cell interaction analyses

lysen der Zell-Zell-Interaktion deuten auf potenzielle Signalmechanismen zur Stärkung der regulatorischen T-Zell-Reaktionen hin. Die Analyse von geschlechtsinkongruenten Transplantationen zeigte, dass Spender- und Empfänger Makrophagen sehr ähnliche Transkriptionszustände und Funktionsprofile aufwiesen, was die rasche Anpassung der transplantierten, aus Monozyten gewonnenen Makrophagen durch lokale Signale an das Empfängergewebe unterstreicht. Umgekehrt gingen bei chronischer kutaner GvHD die regulatorischen Makrophagen verloren, und die mononukleären Phagozyten der Haut wurden zu pro-inflammatorischen CCR7⁺-Makrophagen umgewandelt, die Interferon-Gamma produzieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Daten eine dynamische Rolle der Makrophagen nach einer HSCT zeigen und ihre positive Beteiligung an der Begrenzung der akuten GvHD-Hautentzündung aufzeigen. Die Identifizierung spezifischer Makrophagenpopulationen mit entzündungshemmenden Eigenschaften eröffnet neue Möglichkeiten für therapeutische Interventionen zur Linderung der GvHD. Die zeitlich gezielte Förderung oder Re-Polarisierung dieser Zelluntergruppe könnte eine vielversprechende Strategie zur Bekämpfung von Hautentzündungen im Zusammenhang mit GvHD oder anderen lichenoiden entzündlichen Hauterkrankungen darstellen.

Danksagung: Die Abbildung wurde mit BioRender.com erstellt. Der Originaltext wurde von der Autorin mit Unterstützung künstlicher Intelligenz verfasst.

Korrespondenz: johanna.strobl@meduniwien.ac.at

suggest that potential signalling mechanisms strengthen regulatory T-cell responses. Notably, the analysis of sex-mismatched transplantations indicated that donor and host macrophages shared transcriptional states and functional profiles, highlighting the ability of transplanted monocyte-derived macrophages to rapidly adapt to local tissue signals.

Conversely, in chronic cutaneous GvHD, regulatory macrophages were lost, and skin mononuclear phagocytes underwent repolarization to pro-inflammatory CCR7⁺ macrophages producing interferon-gamma.

In conclusion, our data demonstrate that macrophages play a dynamic role following HSCT, shedding light on their beneficial involvement in limiting acute GvHD skin inflammation. The identification of specific macrophage populations with anti-inflammatory properties opens up novel avenues for therapeutic interventions aimed at mitigating GvHD. Time-resolved targeting to promote or repolarize this cell subset could be a promising strategy in combating skin inflammation associated with GvHD or other lichenoid inflammatory skin diseases.

Acknowledgements: Figure created with BioRender.com. Original text written by the author with the assistance of artificial intelligence.

Correspondence: johanna.strobl@meduniwien.ac.at

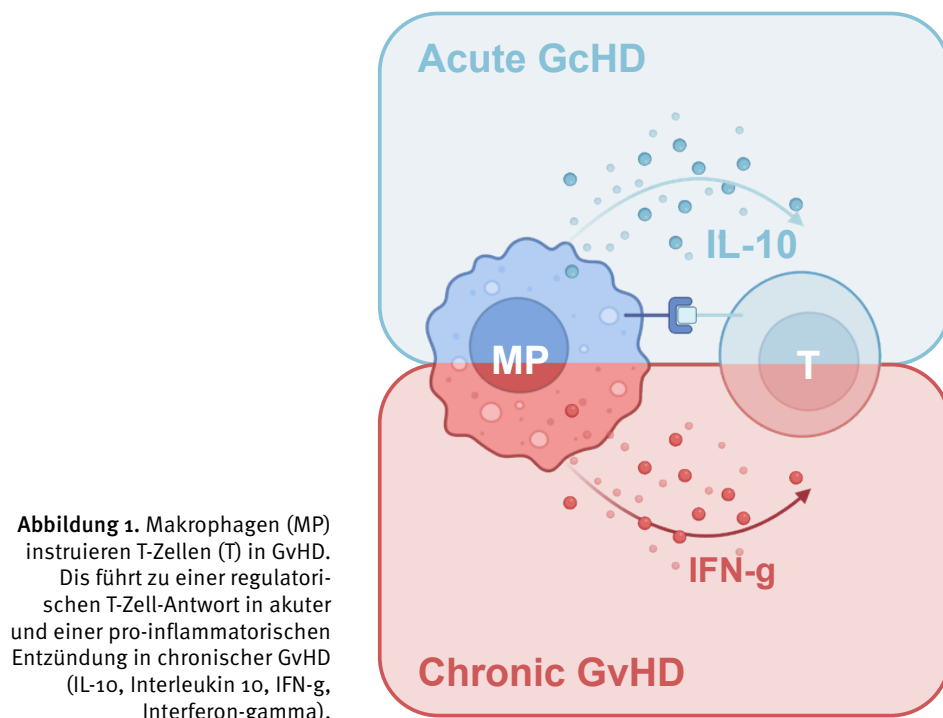


Figure 1. Macrophages (MP) instruct T cells (T) in GvHD, resulting in a regulatory T cell response in acute GvHD and pro-inflammatory signals in chronic GvHD subtypes (IL-10, interleukin 10; IFN-g, interferon-gamma).

Literatur

1. Strobl J, Gail LM, Krecu L, Madad S, Kleissl L, Unterluggauer L et al. Diverse macrophage populations contribute to distinct manifestations of human cutaneous graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2023 Nov 27:ljad402.
2. Gail LM, Schell KJ, Łacina P, Strobl J, Bolton SJ, Steinbakk Ulriksen E et al. Complex interactions of cellular players in chronic Graft-versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2023 Jun 26;14:1199422.
3. Brügggen MC, Klein I, Greinix H, Bauer W, Kuzmina Z, Rabitsch W et al. Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease. *Blood*. 2014;123:290–9.
4. Pandey RV, Strobl J, Redl A, Unterluggauer L, Gail L, Kleissl L et al. Epigenetic regulation of T cell lineages in skin and blood following hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol*. 2023;248:109245.
5. Divito SJ, Aasebø AT, Matos TR, Hsieh PC, Collin M, Elco CP et al. Peripheral host T cells survive hematopoietic stem cell transplantation and promote graft-versus-host disease. *J Clin Invest*. 2020;130:4624–36.
6. Strobl J, Pandey RV, Krausgruber T, Bayer N, Kleissl L, Reininger B, Vieyra-Garcia P, Wolf P, Jentus MM, Mitterbauer M, Wohlfarth P, Rabitsch W, Stingl G, Bock C, Stary G. Long-term skin-resident memory T cells proliferate in situ and are involved in human graft-versus-host disease. *Sci Transl Med*. 2020;12:eabb7028.
7. Jardine L, Cytlak U, Gunawan M, Reynolds G, Green K, Wang XN, Pagan S, Paramitha M, Lamb CA, Long AK, Hurst E, Nair S, Jackson GH, Publicover A, Bigley V, Haniffa M, Simpson AJ, Collin M. Donor monocyte-derived macrophages promote human acute graft-versus-host disease. *J Clin Invest*. 2020;130:4574–86.
8. Döbel T, Schäkel K. Transcriptional landscape of macrophages in cutaneous graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2023:ljad458.

T Welponer^{1,2}, C Guttman-Gruber², J Piñon Hofbauer²

Zielgerichtete metabolische Plastizität bei Epidermolysis bullosa-assoziierten aggressiven Plattenepithelkarzinomen der Haut: Erkenntnisse, Herausforderungen und therapeutische Perspektiven

¹Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, 5020 Salzburg, Österreich

²EB House Austria, Forschungsprogramm für molekulare Therapie von Genodermatosen, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, 5020 Salzburg, Österreich

Bei Krebszellen bezieht sich die metabolische Plastizität auf die Fähigkeit dieser Zellen, zwischen verschiedenen Energieerzeugungswegen zu wechseln, um den zellulären Anforderungen angesichts der schwankenden Bedingungen in der Mikroumgebung gerecht zu werden¹. Diese Art von Anpassungsfähigkeit ist die Grundlage für einen aggressiven Tumorphänotyp, der es den Krebszellen ermöglicht, auch bei Sauerstoff- oder Nährstoffmangel zu gedeihen. Über die Energieproduktion hinaus bedeutet metabolische Plastizität auch, dass Krebszellen in der Lage sind, Stoffwechselzwischenprodukte in biosynthetische Wege umzuleiten, um die Biomassebildung zu unterstützen².

T Welponer^{1,2}, C Guttman-Gruber², J Piñon Hofbauer²

Targeting metabolic plasticity in epidermolysis bullosa-associated aggressive cutaneous squamous cell carcinoma: insights, challenges, and therapeutic perspectives

¹Department of Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg, Austria

²EB House Austria, Research Program for Molecular Therapy of Genodermatoses, Department of Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg, Austria

In cancer cells, metabolic plasticity refers to the ability of these cells to switch between different energy production pathways in order to meet cellular demands resulting from fluctuating conditions in the microenvironment¹. This kind of adaptability underpins an aggressive tumour phenotype, allowing cancer cells to thrive even when oxygen or nutrients are scarce. Beyond energy production, metabolic plasticity also refers to the fact that cancer cells can divert metabolic intermediates into biosynthetic pathways to generate biomass².