

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.

Ein wichtiger Aspekt der metabolischen Plastizität ist das Gleichgewicht zwischen den beiden wichtigsten energieerzeugenden Prozessen einer Zelle: der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) und der Glykolyse. In Gegenwart von Sauerstoff nutzen normale Zellen vorwiegend die OXPHOS zur Energiegewinnung. Krebszellen weisen jedoch auch unter aeroben Bedingungen eine erhebliche glykolytische Aktivität auf³. Diese Beobachtung, die ursprünglich von Otto Warburg in den 1920er Jahren gemacht wurde, führte zu der Annahme, dass Krebszellen aufgrund von Funktionsstörungen in ihren Mitochondrien stark auf die Glykolyse angewiesen sind. Inzwischen ist jedoch klar, dass Krebszellen bei vielen Tumorarten über funktionstüchtige Mitochondrien verfügen, die ihnen eine effiziente Energiegewinnung ermöglichen⁴. Neue Profilierungstechnologien haben dazu beigetragen, die Tatsache aufzudecken, dass verschiedene Tumorarten und sogar Subpopulationen innerhalb von Tumoren unterschiedliche bioenergetische Veränderungen aufweisen⁵. Die gezielte Beeinflussung der metabolischen Schwachstellen von Krebszellen oder Untergruppen von Krebszellen ist daher ein vielversprechender Ansatzpunkt für Interventionen und ein wichtiger Schritt in Richtung Präzisionsonkologie.

Im Gegensatz zum Melanom ist die Erforschung der metabolischen Plastizität bei kutanen Plattenepithelkarzinomen (cSCC) vergleichsweise begrenzt. In unserer jüngsten Arbeit haben wir versucht, die metabolischen Feinheiten aggressiver Plattenepithelkarzinome zu erforschen, wobei wir uns besonders auf jene konzentrierten, die im Zusammenhang mit der seltenen genetischen Hautkrankheit rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa (RDEB) entstehen. Durch eine Kombination aus *In-silico*-Analysen und zellbasierten Assays konnten wir feststellen, dass RDEB-cSCC-Zellen in der Lage sind, zwischen OXPHOS und Glykolyse zu wechseln, wenn sie einem wechselnden Selektionsdruck ausgesetzt werden⁶. Dies ist bemerkenswert, da RDEB mit wiederkehrenden Verwundungen, chronischen Entzündungen und einer abweichenden Proteinbiosynthese in Verbindung gebracht wird – Bedingungen, die den Zellen spezifische Energieanforderungen abverlangen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass unter solch belastenden Bedingungen letztlich Zellen ausgewählt werden, die sowohl metabolisch leistungsfähig als auch anpassungsfähig sind.

Die Identifizierung der metabolischen Schwachstellen von Krebszellen ermöglicht die Entwicklung von Strategien, die auf diese spezifischen Schwachstellen abzielen⁷. Besonders überzeugend in dieser Hinsicht war unsere Untersuchung des Antidiabetikums Metformin als potenzielles Therapeutikum gegen RDEB-cSCC. Unsere *In-vitro*-Experimente zeigten, dass Metformin sowohl die respiratorischen als auch die glykolytischen Aktivitäten in RDEB-cSCC-Zellen wirksam hemmen konnte, was zu einer deutlichen Verringerung der Lebensfähigkeit und des klonogenen Potenzials der Zellen führte. Die Anwendung von Metformin in einem orthotopen cSCC-Mausmodell, das als Surrogatmodell für aggressives cSCC diente, zeigte ermutigende Ergebnisse in Form einer verzögerten Tumorprogression und einer erhöhten Überlebensrate. Somit deutet unsere Arbeit auch auf einen möglichen Einsatz von Metformin als Krebspräventions-

A key aspect of metabolic plasticity is the balance between two major energy-producing cell processes: oxidative phosphorylation (OXPHOS) and glycolysis. In the presence of oxygen, normal cells predominantly utilise OXPHOS for energy production. However, cancer cells exhibit significant levels of glycolytic activity, even under aerobic conditions³. This observation, initially made by Otto Warburg in the 1920s, led researchers to assume that cancer cells relied heavily on glycolysis due to dysfunctions in their mitochondria. In many tumor types, however, it is now evident that cancer cells maintain functional mitochondria, allowing them to generate energy efficiently⁴. New profiling technologies have helped to uncover the fact that different tumour types, and even subpopulations within tumours, have different bioenergetic alterations⁵. As such, targeting the metabolic vulnerabilities of cancer cells or cancer cell subsets represents a promising avenue for intervention and an important step towards precision oncology.

Unlike the research on metabolic plasticity in melanoma, research in cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is comparatively limited. In our recent work, we sought to explore the metabolic intricacies of aggressive cSCC, focusing especially on metabolic aspects that arise in the context of the rare genetic skin disease recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB). By using a combination of *in silico* analyses and cell-based assays, we found that RDEB-cSCC cells are capable of transitioning between the OXPHOS and glycolysis processes when placed under various selective pressures⁶. This finding is noteworthy, since RDEB is associated with recurrent wounding, chronic inflammation, and aberrant protein biosynthesis, conditions that place specific energy demands on cells. That such onerous conditions ultimately select for cells that are both metabolically proficient and adaptable is therefore not surprising.

Identifying the metabolic vulnerabilities of cancer cells enables researchers to design strategies to target them⁷. Particularly compelling in this respect was our exploration of the anti-diabetic drug metformin as a potential therapeutic against RDEB-cSCC. Our *in vitro* experiments demonstrated that metformin could effectively inhibit both respiratory and glycolytic activities in RDEB-cSCC cells, leading to a significant reduction in cell viability and clonogenic potential. The application of metformin in an orthotopic murine cSCC model, which served as a surrogate model for aggressive cSCC, showed encouraging results in terms of delayed tumour progression and increased survival rates. Thus, our work also points to a potential use of metformin as a cancer prevention therapy in RDEB. The high safety profile of long-term use of metformin, backed by decades of extensive experience in diabetic patients, supports its potential use as a preventative measure in this patient cohort⁸. However, given the significant overlap in cellular processes for tumour progression and wound healing, metformin's effect on

therapie bei RDEB hin. Das hohe Sicherheitsprofil der Langzeitanwendung von Metformin und die jahrzehntelange Erfahrung mit Diabetikern sprechen für seinen potenziellen Einsatz als Präventionsmaßnahme in dieser Patientengruppe⁸. Da sich jedoch die zellulären Prozesse der Tumorprogression und der Wundheilung erheblich überschneiden, muss die Wirkung von Metformin auf den Wundverschluss in künftigen Studien untersucht werden, um Nebenwirkungen auszuschließen, die die Wundheilung weiter stören könnten. Da sich das cSCC bei RDEB-Patienten mit fast 100-prozentiger Sicherheit entwickelt und eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt, könnte jedes Medikament, das die Tumorbildung verzögern kann, für diese Patienten ein Wendepunkt sein und ist daher eine weitere Untersuchung wert⁹.

Unsere Arbeit liefert nicht nur ein nuanciertes Verständnis der metabolischen Grundlagen von cSCC im einzigartigen Kontext von RDEB, sondern eröffnet auch vielversprechende Wege für zukünftige Forschungen und therapeutische Entwicklungen, die auf diese spezielle Patientenpopulation zugeschnitten sind. Die Integration von computergestützten Analysen, wie sie in dieser Studie gezeigt wurde, schafft die Voraussetzungen für den Einsatz neuerer Technologien zur Erstellung von Einzelzellprofilen, um einen personalisierten Ansatz zu entwickeln, der darauf abzielt, die unterschiedlichen Stoffwechselsignaturen, die mit dem Tumor eines Patienten verbunden sind, gezielt zu behandeln. Die Entwicklung solcher maßgeschneiderten therapeutischen Ansätze birgt das Potenzial, die Prognose und Lebensqualität von RDEB-Patienten mit aggressivem cSCC deutlich zu verbessern, und könnte einen transformativen Ansatz in der Behandlungslandschaft für diese Patienten darstellen.

Korrespondenz: t.welponer@salk.at

wound closure needs to be investigated in future studies to exclude side effects that could further disrupt wound healing. Nevertheless, since cSCC nearly always develops in RDEB patients and constitutes a life-threatening complication, any medication that can delay tumour formation could be a game changer for these patients; thereby, this is worth investigating further⁹.

Our work provides a clearer understanding of the metabolic pathway as underpinnings of cSCC within the unique context of RDEB and opens up promising avenues for future research and therapeutic developments tailored to this specific patient population. The integration of computational analyses, as demonstrated in this study, sets the stage for the adoption of newer single cell profiling technologies, ushering in a personalized approach that can target the distinct metabolic signatures associated with a patient's tumour. Developing such tailored therapeutic approaches can significantly enhance the prognosis for and quality of life of RDEB patients with aggressive cSCC and could transform the treatment approach landscape for these patients.

Correspondence: t.welponer@salk.at

Literature

1. Martinez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(10):669-80.
2. Jia D, Park JH, Jung KH, Levine H, Kaiparettu BA. Elucidating the Metabolic Plasticity of Cancer: Mitochondrial Reprogramming and Hybrid Metabolic States. *Cells*. 2018;7(3):21.
3. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv*. 2016 May 27;2(5):e1600200.
4. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5):325-37.
5. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Terentiev AA. Metabolic Heterogeneity of Cancer Cells: An Interplay between HIF-1, GLUTs, and AMPK. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):862.
6. Welponer T, Weber DD, Trattner L, Tockner B, Aminzadeh-Gohari S, Leb-Reichl V, et al. Metformin shows anti-neoplastic properties by inhibition of oxidative phosphorylation and glycolysis in epidermolysis bullosa-associated aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Jan;38(1):112-23.
7. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*. 2017;168(4):657-69.
8. Zhang K, Bai P, Dai H, Deng Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):52-8.
9. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):56-67.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10030>