

Klaus Wolff Vorlesung

Durch die Klaus Wolff-Vorlesung soll das wissenschaftliche, pädagogische, ärztliche und soziale Werk des Eingeladenen gewürdigt werden. Dieser hat durch sein Engagement als Wissenschaftler, Arzt und Lehrer wesentlich für die Weiterentwicklung des Faches und dessen Stellung in der nationalen und internationalen medizinischen Gemeinschaft beigetragen.

Klaus Wolff Lecturer:
 Prof. Dr. Rudolf Stadler (Minden, Deutschland)
 Die Fortschritte der Dermatologie im Zeitalter der molekularen Medizin

Klaus Wolff Lecture

The Klaus Wolff Lecture is intended to honor the scientific, educational, medical and social work of the invited speaker. Through his commitment as a scientist, doctor and teacher, he has made a significant contribution to the further development of the discipline and its position in the national and international medical community.

Klaus Wolff Lecturer 2023:
 Prof. Dr. Rudolf Stadler (Minden, Germany)
 The progress of dermatology in the age of molecular medicine



Univ.-Prof. Dr. Matthias Schmuth



Rachael Clark A., M.D., Ph.D.



Prof. Dr. Rudolf Stadler

<https://doi.org/10.61783/oegdv10032>

Die Fortschritte der Dermatologie im Zeitalter der molekularen Revolution

Zusammenfassung des Vortrags von Rudolf Stadler.
 Jahrestagung der ÖGDV in Salzburg, 30.11.–1.12.2023
 Universitätsklinik für Dermatologie, Johannes Wesling
 Klinikum Minden, Deutschland

Die Entdeckung der DNA-Helix 1953 legte den Grundstein für die molekulare Revolution; seither hat sich in der Medizin generell und in der Dermatologie im speziellen ein tiefgreifender Wandel vollzogen. Durch die rasante Weiterentwicklung von Sequenzierungsmethoden ist es heute möglich, das gesamte humane Genom für etwa 1.000 Euro zu sequenzieren und Next-Generation Sequencing (NGS) wird routinemäßig angewendet. In der Dermatologie ist die molekulare Diagnostik, neben der klinischen und morphologischen Diagnose, heute Voraussetzung für die valide Klassifikation von Erkrankungen. Durch Identifikation von Mutationen, Translokationen und Expressionsmustern von Oberflächenmolekülen können Dermatosen präzise diagnostiziert oder neue Formen detailliert beschrieben werden.

In den vergangenen Jahrzehnten hat insbesondere die personalisierte und zielgerichtete Medizin Einzug gehalten. Thera-

Advances in dermatology in the age of the molecular revolution

Summary of the talk by Rudolf Stadler. Annual meeting ÖGDV in Salzburg, 30.11.–1.12.2023
 Department of Dermatology, Johannes Wesling Hospital
 Minden, Germany

The discovery of the DNA helix in 1953 laid the foundation for the molecular revolution; since then, medicine in general and dermatology in particular have undergone profound changes. Thanks to the rapid development of sequencing methods, it is now possible to sequence the entire human genome for around 1,000 euros, and next-generation sequencing (NGS) is used routinely. In dermatology, carrying out molecular diagnostics, in addition to performing clinical and morphological diagnoses, are now prerequisites for validly classifying diseases. By identifying mutations, translocations, and the expression patterns of surface molecules, dermatoses can be precisely diagnosed or new forms can be described in detail.

In recent decades, inroads have especially been made in personalized and targeted medicine. Therapeutic ap-

Ansätze berücksichtigen nun die individuellen molekularen Merkmale eines Patienten und können gezielt auf vorhandene Zielstrukturen ausgerichtet werden. So wurde beispielsweise im Jahr 2014 bei der tuberösen Sklerose Harmartin (TSC1) und Tuberin (TSC2) als genetische Signatur, die den mTOR-Signalweg anstößt, identifiziert. Mit diesem Wissen wurde die Erkrankung erfolgreich mit Rapamycin lokal behandelbar¹. Ebenso revolutionär war die Beschreibung der BRAF^{V600E}-Mutation beim malignem Melanom, die in etwa 50-60% aller fortgeschrittenen Melanome vorkommt und zu aggressivem Zellwachstum führt². Diese Erkenntnis führte zur raschen Entwicklung erster zielgerichteter Medikamente für das maligne Melanom; die Identifikation von weiteren, therapeutisch nutzbaren Zielstrukturen folgte (BRAF, cKIT, NRAS, TP53 sowie TERT). Konsensbasierte Leitlinien geben heute dezidierte Behandlungsalgorithmen für das maligne Melanom vor³. Bedeutende Zielstrukturen liegen heute auch für zahlreiche andere Dermatosen (z.B. für das Basalzellkarzinom: SMO; für das Plattenepithelzellkarzinom: EGFR, ALK, ROS1, PDL1) vor.

Für andere Erkrankungen – z.B. das kutane T-Zell/Lymphom – konnte bisher noch keine molekulare Signatur definiert werden. Hier wurde jedoch gezeigt, dass die Tumorklonhäufigkeit der stärkste prognostische Faktor für das progressionsfreie Überleben (PFS) darstellt⁴. Ein diagnostischer Mehrwert könnte sich hier mit der Oxford Nanopore-Sequenzierung durch die Bestimmung des T-Zell-Rezeptor-Status ergeben.

Ein weiterer Schritt in der molekularen Entwicklung wurde durch die Entdeckung der Genschere CRISPR-Cas angestoßen⁵. Diese innovative Technologie ermöglicht die gezielte Korrektur von Gendefekten und führte kürzlich zur Zulassung der ersten Gentherapie mit CRISPR-Cas für Patienten mit Sichelzellenanämie und Beta-Thalassämie⁶.

Redaktionelle Erstellung: Dr. Florence Boulme

Korrespondenz: editors@skinonline.at

approaches now take into account the individual molecular characteristics of a patient and can be specifically directed towards existing target structures. In 2014, for example, harmartin (TSC1) and tuberin (TSC2) were identified as the genetic signature that triggers the mTOR signalling pathway in tuberous sclerosis. With this knowledge, the disease could be successfully treated locally with rapamycin¹. Equally revolutionary was the description of the BRAF^{V600E} mutation in malignant melanoma, which occurs in around 50-60% of all advanced melanomas and leads to aggressive cell growth². This finding led to the rapid development of the first targeted drugs for malignant myeloma; this was followed by the identification of other therapeutically useful target structures (BRAF, cKIT, NRAS, TP53, and TERT). Today, consensus-based guidelines specify dedicated treatment algorithms for malignant melanoma³. Significant target structures are also available today for numerous other dermatoses (e.g. for basal cell carcinoma: SMO; for squamous cell carcinoma: EGFR, ALK, ROS1, PDL1).

For other diseases such as cutaneous T-cell lymphoma, no molecular signature has yet been defined. However, researchers have shown that the tumour clone frequency is the strongest factor for predicting progression-free survival (PFS)⁴. Oxford nanopore sequencing could provide added diagnostic value here, as it allows the determination of the T-cell receptor status.

A further step in molecular development was promoted by the discovery of the CRISPR-Cas gene scissors⁵. This innovative technology enables the targeted correction of genetic defects and recently led to the approval of the first gene therapy with CRISPR-Cas for patients with sickle cell anaemia and beta-thalassemia⁶.

Editorial work: Dr. Florence Boulme

Correspondence: editors@skinonline.at

Literatur

1. Northrup H. The mTOR inhibitor revolution rolls on. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1418-19.
2. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
3. AWMF Leitlinienregister: S3-Leitlinie Melanom. Letzter Zugang im Jänner 2024 bei: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLL_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
4. de Masson A, O'Malley JT, Elco CP, Garcia SS, Divito SJ, Lowry EL et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor beta gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med* 2018;10(440):eaar5894.
5. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012;337(6096):816-21.
6. Pressemitteilung: MHRA authorises world-first gene therapy that aims to cure sickle-cell disease and transfusion-dependent β -thalassemia. Letzter Zugang im Jänner 2024 bei: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-authorises-world-first-gene-therapy-that-aims-to-cure-sickle-cell-disease-and-transfusion-dependent-thalassemia>.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10027>