

stabile Erkrankung). Zudem ist Juckreiz ein Hauptsymptom der folliculären HS⁴. Analysiert man diese Phänotypen hinsichtlich ihres Endotyps/Zytokinmusters, stellt sich heraus, dass iHS vermehrt die klassischen proinflammatorischen Zytokine wie TNF-Alpha, IL-17 und IL-1 aufweist, während fHS hohe Spiegel an IL-10 zeigt, welches maßgeblich an der folliculären Okklusion beteiligt sein soll. Zudem leiden Patienten mit fHS häufig an zusätzlichen Erkrankungen der fOT⁵.

Fasst man die Phänotypisierungs-Konzepte zusammen, weist alles auf einen oberflächlichen folliculären Typ neben der klassischen Ausprägung der HS hin. Die Frage, ob syndromale Varianten in diesen mit einfließen sollten, bleibt neben der Entschlüsselung der pathomechanistischen Grundlagen Ziel zukünftiger Forschung. Dennoch spielt die Kenntnis und Identifikation der Phänotypen auch heute schon eine wichtige Rolle im klinischen Alltag: Sie sichert eine frühzeitige Diagnosestellung und bildet die Basis für personalisierte Therapiekonzepte.

Korrespondenz: antonia.wiala@gesundheitsverbund.at

ble disease). In addition, itching was reported as a major symptom of follicular HS⁴. When analysing these phenotypes with regard to their endotype/cytokine pattern, it becomes apparent that iHS is marked by an increased presence of the classic proinflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-17, and IL-1, while fHS is marked by high levels of IL-10, which is thought to be significantly involved in follicular occlusion. Furthermore, patients with fHS often suffer from additional diseases of the fOT⁵.

If the phenotyping concepts are summarized, everything points toward a superficial follicular type in addition to the classic manifestation of HS. The question of whether syndromic variants should be included in this type must be addressed by researchers in the future, who must additionally decipher the pathomechanistic basis. Nevertheless, the knowledge and phenotype identification already play important roles in everyday clinical practice: They ensure that an early diagnosis is made and form the basis for developing personalized therapy concepts.

Correspondence: antonia.wiala@gesundheitsverbund.at

Literatur

1. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1506–11.
2. Naasan H, Affleck A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):891–3.
3. Frew JW, Hawkes JE, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG. Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype–phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):566–71.
4. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(6):1309–18.
5. Gonzalez-Manso A, Agut-Busquet E, Romani J, Villarrasa E, Bittencourt F, Mensa A, et al. Hidradenitis Suppurativa: Proposal of Classification in Two Endotypes with Two-Step Cluster Analysis. *Dermatology.* 2021;237(3):365–71.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10031>

mRNA-Vakzinierung bei Melanom

Zusammenfassung des Vortrags von Christian Posch. Jahrestagung der ÖGDV in Salzburg, 30.11.–1.12.2023. Abteilung für Dermatologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

Trotz effektiver, moderner Systemtherapien besteht großer Bedarf Melanom-Patienten weitere Behandlungsoptionen anbieten zu können: Bei bis zu 50% der Patienten sind derzeitige Therapie-Strategien nicht wirksam. Vakzinierungen mit dem Ziel einer tumorspezifische Immunreaktion, werden in der Onkologie bereits seit vielen Jahren untersucht, bisher

mRNA vaccination for melanoma

Summary of a talk by Christian Posch. Annual meeting of the ÖGDV in Salzburg, 30.11.–1.12.2023. Department of Dermatology, Hietzing Clinic, Vienna, Austria

Despite the availability of effective adjuvant and neoadjuvant therapies, there is a need for modern treatment options for melanoma patients to further improve their overall survival and quality of life. The use of mRNA vaccines has gained considerable relevance in oncological

jedoch mit mäßigem Erfolg. Die mRNA Technologie, die sich vor allem während der COVID-19 Pandemie rasant weiterentwickelt hat, eröffnet nun neue Möglichkeiten um die adjuvante Therapie des Melanoms weiter zu verbessern.

Es ist bereits länger bekannt, dass die Vakzinierung von Patienten mit Melanom-Antigenen immunologische Effekte auslöst, und eine Beeinflussung von regulatorischen T-Zellen, Monozyten, NK-Zellen und myeloiden Suppressorzellen (MDSCs) mit sich bringt. Klinisch äußert sich dies durch den Rückgang von Primärtumoren sowie Tumormetastasen. Bisherige Vakzinierungsstrategien mit „generellen“ Melanom-Antigenen (z.B. Melan-A, Tyrosinase, gp100) konnten aufgrund ihrer geringen Tumorspezifität nur begrenzte Erfolge verzeichnen¹. Anders sieht es jedoch aus, wenn gezielt generierte „personalisierte“ Melanom-Antigene zum Einsatz kommen. Diese personalisierten neo-Antigene können die endogene antitumorale T-Zell-Antwort gezielt verstärken und ein Epitope Spreading induzieren. Die personalisierte Vakzine wird dabei für jede an Melanom erkrankte Person individuell und basierend auf Tumor- und Mutationsanalysen hergestellt. Der gesamte Prozess – von der Analyse der Tumormutationen über die Auswahl geeigneter Neoantigene bis hin zur mRNA-Synthese und Lieferung an die Kliniken – dauert derzeit etwa sechs Wochen.

Die vielversprechenden Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten Phase-2 Studie KEYNOTE 942 betonen die Potenziale dieser personalisierten Therapie. Melanom-Patienten erhielten nach der Tumorresektion eine „Standard-of-care“-Behandlung mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich die personalisierte mRNA-Vakzine mRNA-4157 (V940)². Die Kombination der mRNA-Vakzine mit Pembrolizumab als adjuvante Therapie bei reseziertem Hochrisiko-Melanom verlängerte das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu Pembrolizumab allein signifikant, ohne dass es zu einer Zunahme klinisch bedeutsamer unerwünschter Nebenwirkungen kam. Diese Ergebnisse belegen erstmals einen Vorteil des personalisierten Neoantigen-Ansatzes gegenüber der adjuvanten Standardtherapie mit PD1-Blockade bei reseziertem Hochrisiko-Melanom. Größere Patientenzahlen sowie längere Nachbeobachtungszeiten sind nötig, um dies zu bestätigen; eine Phase-3-Studie bei Patienten mit Melanom wird derzeit eingeleitet.

Alternative Ansätze wie der Einsatz personalisierter Peptid-Vakzine und die personalisierte *ex-vivo*-Vakzinierung werden derzeit ebenfalls in frühen Studien getestet^{3,4}. Diese Fortschritte in der personalisierten Medizin zeigen eine vielversprechende Zukunft für die Melanom-Therapie.

Redaktionelle Erstellung: Dr. Florence Boulme

Korrespondenz: editors@skinonline.at

therapy – and thus also in melanoma – in recent years. The development of mRNA vaccines has been driven in particular by the COVID-19 pandemic.

It has long been known that the vaccination of patients with melanoma antigens triggers immunological effects and influences regulatory T cells, monocytes, NK cells, and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Clinically, this manifests itself in the regression of primary tumours and tumour metastases. Previous vaccination strategies with “general” melanoma antigens (e.g. Melan-A, tyrosinase, gp100) have had only limited success due to their low tumoral specificity¹. However, the situation is different when specifically generated (i.e. “personalised”) melanoma antigens are used. These personalised neo-antigens can enhance the endogenous antitumoral T-cell response and induce epitope spreading. The vaccine is personalised by being produced individually for each person suffering from melanoma based on tumour and mutation analyses. The entire process, extending from the analysis of tumour mutations and the selection of suitable neoantigens to mRNA synthesis and delivery to the clinics, currently takes around 6 weeks.

The promising results of the recently published phase 2 study KEYNOTE 942 emphasize the potential of this personalised therapy. Melanoma patients received “standard-of-care” treatment with the PD1 inhibitor pembrolizumab after tumour resection. Some of the patients also received the personalised mRNA vaccine mRNA-4157 (V940)². The combination of the mRNA vaccine with pembrolizumab as an adjuvant therapy for resected high-risk melanoma significantly the prolonged recurrence-free survival rates as compared to pembrolizumab alone, but did not increase clinically significant adverse events. For the first time, these results demonstrate the advantages of taking a personalised neoantigen approach over standard adjuvant therapy with a PD1 blockade in resected high-risk melanoma. Larger numbers of patients and longer follow-up periods are needed to confirm these promising results; a phase 3 trial in patients with melanoma is currently being initiated.

Alternative approaches such as the use of personalised peptide vaccines and *ex vivo* vaccination are also currently being tested in early trials^{3,4}. These advances in personalised medicine show a promising future for melanoma therapy.

Editorial work: Dr. Florence Boulme

Correspondence: editors@skinonline.at

Literatur

1. Weide B, Pascolo S, Scheel B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother* 2009;32(5):498–507.
2. Khattak A, Carlino M, Meniawy T, Ansstas G, Medina T, Taylor MH et al. Abstract CToo1: A personalized cancer vaccine, mRNA-4157, combined with pembrolizumab versus pembrolizumab in patients with resected high-risk melanoma: Efficacy and safety results from the randomized, open-label Phase 2 mRNA-4157-P201/Keynote-942 trial. *Cancer Research* 2023;83(8_Supplement):CToo1-CToo1.
3. Mork SK, Kadivar M, Bol KF, Draghi A, Westergaard MCW, Skadborg SK et al. Personalized therapy with peptide-based neoantigen vaccine (EVX-01) including a novel adjuvant, CAF(R)09b, in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology* 2022;11(1):2023255.
4. Borgers JSW, Lenkala D, McCarthy B, Kohler V, Hymson S, Esaulova K et al. 1017O NTC-001: A phase I study to test safety and efficacy of BNT221, a non-engineered neoantigen-specific T cell product, in patients with advanced or metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2023;34:S619.

<https://doi.org/10.61783/oegclv10020>

Giorgia Nasi¹, Leonie C. Schoeftner¹, Oliver Nussbaumer³, Andrew Hutton³, Amalia Sophianidis¹, Anshu Sharma¹, Stefan Hainzl², Christina Guttman-Gruber², Iris K. Gratz^{1,2,4,5}

Xeno-Transplantations-Mausmodelle zur Untersuchung kutaner $\gamma\delta$ -T-Zellen

¹Fachbereich Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Universität Salzburg, Salzburg, Österreich, ²EB House Austria, Forschungsprogramm für Molekulare Therapie von Genodermatosen, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich, ³GammaDelta Therapeutics Ltd, London, Vereinigtes Königreich, ⁴Benaroya Research Institute, Seattle, WA 98101, USA, ⁵Zentrum für Tumorbologie und Immunologie, Universität Salzburg, Salzburg, Österreich

Gamma-Delta-T-Zellen ($\gamma\delta$ -T-Zellen) sind T-Lymphozyten mit vielfältigen Aufgaben bei der Überwachung von zellulärem Stress, Tumoren und Infektionen, die dazu beitragen, die Integrität des Gewebes aufrechtzuerhalten und die adaptiven Reaktionen auf diese Reize zu modulieren. $\gamma\delta$ -T-Zellen haben keine MHC-Beschränkung und können gestresste und bösartige Zellen über Oberflächenmoleküle wie NKG2D erkennen. Nach dem Kontakt mit dem Rezeptor können $\gamma\delta$ -T-Zellen die Zielzellen direkt abtöten und entzündliche Zytokine produzieren, um die adaptive Antitumor-Immunität zu verstärken und die Angiogenese zu hemmen¹. $\gamma\delta$ -T-Zellen reagieren *in vitro* und *in vivo* in Xenotransplantations Modellen auf eine Vielzahl von soliden und hämatologischen Tumoren, und das Vorhandensein von tumorinfiltrierenden $\gamma\delta$ -T-Zellen war die signifikanteste prognostische Immunpopulation unter 39 menschlichen Krebsarten, einschließlich Kopf- und Halskrebs^{2,3}. Zusammengefasst sind $\gamma\delta$ -T-Zellen vielversprechende Kandidaten für immuntherapeutische Ansätze

Giorgia Nasi¹, Leonie C. Schoeftner¹, Oliver Nussbaumer³, Andrew Hutton³, Amalia Sophianidis¹, Anshu Sharma¹, Stefan Hainzl², Christina Guttman-Gruber², Iris K. Gratz^{1,2,4,5}

Xenografting mouse models to study human cutaneous $\gamma\delta$ T cells in health and disease

¹Department of Biosciences and Medical Biology, University of Salzburg, Salzburg, Austria, ²EB House Austria, Research Program for Molecular Therapy of Genodermatoses, Department of Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical University, 5020 Salzburg, Austria, ³GammaDelta Therapeutics Ltd, London, United Kingdom, ⁴Benaroya Research Institute, Seattle, WA 98101, USA, ⁵Center for Tumor Biology and Immunology, University of Salzburg, 5020 Salzburg, Austria

Gamma delta T cells ($\gamma\delta$ T cells) are T lymphocytes with multiple roles in the surveillance of cellular stress, tumours, and infection, that help maintain tissue integrity, and modulate adaptive responses to these stimuli. $\gamma\delta$ -T-cells are MHC-unrestricted and can recognize stressed and malignant cells via surface molecules, such as NKG2D. Upon receptor engagement, $\gamma\delta$ T cells can directly kill target cells and produce inflammatory cytokines to enhance adaptive antitumor immunity and inhibit angiogenesis¹. $\gamma\delta$ T cells respond to a variety of solid and haematological tumours *in vitro* and *in vivo* xenograft models, and the presence of tumour infiltrating $\gamma\delta$ T cells was the most significant favourable prognostic immune population among 39 human cancer types, including head and neck cancer^{2,3}. Taken together, these findings indicate that $\gamma\delta$ T cells are promising candidates for anti-tumour immune therapeutic approaches, but so far