

WINNERS OF THE ÖGDV AWARDS

ANTON LUGER PREIS DER ÖGDV 2024

Dr. med. univ. Sophie Frech

Dermal fibroblast lineages in skin homeostasis and wound healing

Florian Hornsteiner, MSc.

The role of myeloid cells in tumor-targeted therapy-mediated anti-tumor immunity in melanoma

HEINRICH AUSPITZ PREIS DER ÖGDV 2024

Dipl. Ing. Agnes Forsthuber, PhD

Cancer associated fibroblast subtypes modulate the tumor-immune microenvironment and are associated with skin cancer malignancy

Dr. med. univ. Anna Gabriel (ehem. Redl)

Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial

WISSENSCHAFTSPREIS DER ÖGDV 2024

DDr. Monika Ettinger-Krautgartner, MSc.

Th17-associated cytokines IL-17 and IL-23 in inflamed skin of Darier disease patients as potential therapeutic targets

Katja Knapp, MSc.

Combination of compound screening with an animal model identifies pentamidine to prevent Chlamydia trachomatis infection



Sophie Frech

Biografie

Sophie Frech hegte bereits seit ihrem Studium der Humanmedizin großes Interesse an der Grundlagenforschung, wo sie im Rahmen ihrer Diplomarbeit unter der Leitung von Assoc. Prof. PD Mag. Dr. Gernot Schabbauer die Rolle der PI3K in der Pathogenese der Multiplen Sklerose untersuchte. Nach Beendigung ihres Studiums im Jahr 2016 heuerte sie als PhD-Studentin in der Arbeitsgruppe von Ap. Prof. Mag. Dr. Beate M. Lichtenberger an, wo sie sich auf die Erforschung der Rolle von dermalen Fibroblastensubpopulationen in Haut-homöostase und Hautregeneration konzentrierte. Ihre wissenschaftlichen Erkenntnisse wurden in renommierten internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht und führten 2024 zu ihrer Promotion mit der Dissertation „Dermal fibroblast lineages in

Short biography

Sophie Frech has been interested in basic research ever since she began her studies in human medicine. As part of her diploma thesis, she investigated the role of PI3K in the pathogenesis of multiple sclerosis under the supervision of Assoc. Prof. PD Mag. Dr. Gernot Schabbauer. After completing her studies in 2016, she joined the research group of Ap. Prof. Mag. Dr. Beate M. Lichtenberger as a PhD student, where she focused on the role of dermal fibroblast subpopulations in skin homeostasis and regeneration. Her scientific findings were published in renowned international journals, resulting in her receiving her doctorate in 2024 with the dissertation “Dermal fibroblast lineages in skin homeostasis

skin homeostasis and wound healing“. Derzeit ist Sophie Frech als Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien tätig, wo sie ihr Forschungsinteresse mit ihrer klinischen Arbeit verbinden kann.

Zusammenfassung der Dissertation

Fibroblasten der Dermis sind zentrale Akteure in der Hautbiologie, sowohl während der Embryonalentwicklung als auch in der Wundheilung, Krebsentstehung und bei entzündlichen Hauterkrankungen. Während in Mausmodellen nachgewiesen wurde, dass dermale Fibroblasten aus zwei unterschiedlichen Entwicklungslinien stammen und funktionell verschiedene Populationen bilden, fehlen vergleichbare Erkenntnisse für den Menschen. Jede dieser Populationen besitzt spezifische Funktionen in der Embryogenese, der Aufrechterhaltung der Hauthomöostase und unter pathologischen Bedingungen. Zudem vermitteln sie epidermale Signale über unterschiedliche Signalwege. Ein besonderes Merkmal von Fibroblasten ist ihre Rolle in der Wundheilung. Während Wunden im fetalen Stadium vollständig regenerieren und sogar Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel neu bilden, führt die Wundheilung im Erwachsenenalter zur Narbenbildung ohne diese Strukturen. Die gezielte Modulation von Signalwegen, die in der Embryonalentwicklung aktiv sind, könnte eine fötale Hautregeneration nach Verletzungen ermöglichen. Der erste Teil dieser Dissertation widmet sich der Identifikation und Charakterisierung dermalen Fibroblasten in der menschlichen Haut. In Anlehnung an murine Fibroblasten-Linien wurden zwei Zellmembranmarker identifiziert, die eine gezielte Isolierung und funktionale Analyse papillärer und retikulärer Fibroblasten ermöglichen. Dies eröffnet neue Möglichkeiten, die Rolle dieser Zellen in der Pathogenese dermatologischer Erkrankungen zu erforschen. Im zweiten Teil der Dissertation wurde die Bedeutung des embryonalen Hedgehog-Signalwegs für die Wundheilung untersucht. Es zeigte sich ein dualer Effekt dieses Signalwegs: Während die Aktivierung in retikulären Fibroblasten die Wundheilung durch Förderung des Wundverschlusses, der Zellproliferation und der Angiogenese unterstützt, spielt die Hedgehog-Aktivierung in papillären Fibroblasten eine Schlüsselrolle bei der Neubildung von Haarfollikeln und damit bei der regenerativen Wundheilung. Diese Erkenntnisse tragen wesentlich zum Verständnis der dermalen Fibroblasten-Heterogenität und ihrer Funktion in der Hauthomöostase sowie in Krankheitsprozessen bei. Langfristig könnten sie dazu beitragen, neue Therapieansätze für die Wundheilung und regenerative Dermatologie zu entwickeln.

and wound healing“. Sophie Frech is currently working as an assistant doctor at the University Clinic for Dermatology at the Medical University of Vienna, where she can combine her research interest with her clinical work.

Summary of the dissertation

Fibroblasts of the dermis are central players in skin biology, both during embryonic development and in wound healing, carcinogenesis, and inflammatory skin diseases. While it has been shown in mouse models that dermal fibroblasts originate from two different developmental lines and form functionally distinct populations, comparable findings are lacking for humans. Each of these populations has specific functions in embryogenesis, in maintaining skin homeostasis, and under pathological conditions. In addition, they mediate epidermal signals via different signaling pathways. A special feature of fibroblasts is their role in wound healing. While wounds in the fetal stage regenerate completely and even form skin appendages such as hair follicles, wound healing in adulthood leads to scarring without these structures. The targeted modulation of signaling pathways that are active in embryonic development could enable fetal skin regeneration after injury. The first part of this dissertation is dedicated to the identification and characterization of dermal fibroblasts in human skin. Based on murine fibroblast lines, two cell membrane markers were identified that enable the targeted isolation and functional analysis of papillary and reticular fibroblasts. This opens up new possibilities for investigating the role of these cells in the pathogenesis of dermatological diseases. In the second part of the thesis, the importance of the embryonic hedgehog signaling pathway for wound healing was investigated. A dual effect of this signaling pathway was observed: While activation in reticular fibroblasts supports wound healing by promoting wound closure, cell proliferation, and angiogenesis, hedgehog activation in papillary fibroblasts plays a key role in the formation of new hair follicles and thus in regenerative wound healing. These findings significantly contribute to our understanding of dermal fibroblast heterogeneity and their function in skin homeostasis and disease processes. In the long term, they could help develop new therapeutic approaches for wound healing and regenerative dermatology.



Florian Hornsteiner

Biografie

Florian Hornsteiner absolvierte das Masterstudium Molekulare Zell- und Entwicklungsbiologie an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. Im März 2024 promovierte er an der Medizinischen Universität Innsbruck unter der Betreuung von Prof. Patrizia Stoitzner an der Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. In seiner Dissertation widmete sich Florian der Untersuchung des Einflusses der zielgerichteten Tumorthherapie auf das myeloide Zellnetzwerk, mit besonderem Fokus auf dendritische Zellen. Diese Arbeit liefert wichtige Einsichten für die Optimierung immuntherapeutischer Ansätze bei Melanompatient:innen. Weitere wichtige Erkenntnisse im Bereich der Tumorimmunologie erlangte er während seines Forschungsaufenthaltes am Malaghan Institute of Medical Research in Wellington in Neuseeland. Während seines PhD-Studiums erhielt er im Jahr 2021 ein Doktratsstipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Nach Abschluss seines PhD trat Florian eine Postdoc-Stelle im Labor für virale Immuntherapie von Krebs an der Universitätsklinik für Innere Medizin V in Innsbruck an, wo er an der Entwicklung neuartiger Virus-therapien zur Krebsbehandlung arbeitet.

Zusammenfassung

Das Melanom zählt zu den zehn häufigsten Krebsarten. Die Hälfte der Melanompatient:innen trägt eine spezifische Punktmutation im BRAF-Gen (BRAV600E), was eine konstitutive Aktivierung des MAPK-Signalwegs zur Folge hat. Die zielgerichtete Therapie von Tumoren mittels Inhibitoren, welche spezifisch für das mutierte BRAF-Gen sind, zeigt hohe Ansprechraten bei Melanompatient:innen. Allerdings führt das Auftreten von Therapie-Resistenzen auf lange Sicht zu begrenzten Überlebensvorteilen.

Die zielgerichtete Therapie von Tumoren moduliert das Tumormilieu und löst anti-tumorale Immunreaktionen aus. Über die Rolle des myeloiden Zellnetzwerks während dieser Tumorthherapie, insbesondere im Hinblick auf dendritische Zellen (DC), ist wenig bekannt. Wir stellten die Hypothese auf, dass die BRAF-Inhibitor (BRAFi) Therapie die anti-tumorale Immunität durch Modulation der myeloiden Zellpopulationen fördert. Um die Heterogenität und Komplexität des myeloiden Zellnetzwerks zu untersuchen, haben wir ein 26-Farben-Panel für die Durchflusszytometrie entwickelt. Dies ermöglicht eine Identifizierung der verschiede-

Biography

Florian Hornsteiner completed his master's degree in molecular cell and developmental biology at the University of Innsbruck. In March 2024, he received his doctorate from the Medical University of Innsbruck under the supervision of Prof. Patrizia Stoitzner at the University Clinic for Dermatology, Venerology and Allergology. In his dissertation, Florian investigated the influence of targeted tumor therapy on the myeloid cell network, with a particular focus on dendritic cells. This work provides important insights for optimizing immunotherapeutic approaches in melanoma patients. He gained further important insights in the field of tumor immunology during his research stay at the Malaghan Institute of Medical Research in Wellington, New Zealand. During his PhD studies, he received a doctoral scholarship from the Austrian Academy of Sciences in 2021. After completing his PhD, Florian took up a post-doc position in the Laboratory for Viral Immunotherapy of Cancer at the University Clinic for Internal Medicine V in Innsbruck, where he is working on the development of novel viral therapies for cancer treatment.

Abstract

Melanoma belongs to the ten most common cancer types. Half of the melanoma patients carry a specific point mutation in the BRAF gene, leading to an amino acid substitution of valine to glutamic acid at position 600 (BRAV600E), which constitutively activates the MAPK pathway. Tumor-targeted therapy using inhibitors specific for mutant BRAF (BRAFi) elicits high response rates in melanoma patients. However, the emergence of resistance mechanisms results in limited long-term survival benefits.

Tumor-targeted therapy modulates the tumor immune microenvironment and induces anti-tumor immune responses. Little information is available about the role of the myeloid cell network, especially dendritic cells (DC), during tumor-targeted therapy. We hypothesized that tumor-targeted therapy promotes anti-tumor immunity by modulating the myeloid landscape. To understand the heterogeneity and complexity of the myeloid cell network, we designed a 26-color flow cytometry panel. This allows a detailed separation of the different DC subsets, namely conventional DC type 1 (cDC1), cDC2,

nen DC-Untergruppen, nämlich konventionelle DC Typ 1 (cDC1), cDC2, Langerhans-Zellen (LC) und plasmazytoide DC (pDC) mit gleichzeitiger Analyse von NK-Zellen, NKT-Zellen, T-Zellen, B-Zellen sowie Monozyten, Neutrophilen und Makrophagen.

Mit diesem 26-Farben-Durchflusszytometrie-Panel haben wir therapievermittelte immunologische Veränderungen anhand des D4M.3A-Mausmodells mit BRAFV600E-Mutation charakterisiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die BRAFi-Therapie die Tumorummunogenität verbesserte. Das immunogene Tumormilieu enthielt eine erhöhte Anzahl aktivierter cDC1 und cDC2, aber auch entzündliche, aktivierte CCR2-exprimierende Monozyten. Zusätzlich migrierten mehr aktivierte DC in den tumor-drainierenden Lymphknoten (LK). Weiters identifizierten wir eine cDC2-Population, die in Tumoren und tumor-drainierenden LK den Fc gamma Receptor 1 (FcγRI)/CD64 exprimiert und durch eine starke Expression von CD40 und CCR7 charakterisiert war, was auf eine Beteiligung an der T-Zell-vermittelten Tumorummunität hindeutete. Die Relevanz von cDC2 wird durch einen nur teilweisen Verlust der Therapieantwort in einem cDC1-defizienten Mausmodell unterstrichen. Sowohl CD4+ als auch CD8+ T-Zellen waren für den Therapieerfolg entscheidend, da ihre jeweilige Depletion den Therapieerfolg beeinträchtigte. Bei der Resistenzentwicklung kehrten die Tumore zu einem immunologisch inerten Zustand zurück, einhergehend mit dem Verlust von DC und entzündlichen Monozyten sowie der Akkumulation regulatorischer T-Zellen. Darüber hinaus waren tumorantigen-spezifische CD8+ T-Zellen in ihrer Proliferation und IFNγ-Produktion beeinträchtigt. Unsere Ergebnisse geben neue Einblicke in die Modulierung der Immunlandschaft durch zielgerichtete Tumortherapien. Dieses Wissen hat wichtige Implikationen für die Entwicklung zukünftiger Kombinationstherapien.

Langerhans cells (LC), and plasmacytoid DC (pDC) with simultaneous identification of NK cells, NKT cells, T cells, B cells as well as monocytes, neutrophils and macrophages.

With this 26-color flow cytometry panel, we characterized therapy-mediated immunological alterations using the D4M.3A melanoma mouse model harboring the BRAFV600E mutation. Our findings demonstrate that BRAFi therapy increased tumor immunogenicity, reflected by a transient inflammatory tumor milieu. We observed a T cell-inflamed tumor microenvironment (TME) linked to an upregulation of genes associated with activation of the immune system and inflammatory responses in treated tumors. The immunogenic TME contained elevated numbers of activated cDC1 and cDC2 but also inflammatory, activated CCR2-expressing monocytes. At the same time, tumor-targeted therapy enhanced the frequency of migratory, activated DC subsets in tumor-draining lymph nodes (LN). Even more, we identified a cDC2 population expressing the Fc gamma receptor 1 (FcγRI)/CD64 in tumors and tumor-draining LN that displayed high levels of CD40 and CCR7, indicating involvement in T cell-mediated tumor immunity. The importance of cDC2 is underlined by just partial loss of therapy response in a cDC1-deficient mouse model. Both CD4+ and CD8+ T cells were essential for therapy response, as their respective depletion impaired therapy success. Upon resistance development, the tumors reverted to an immunologically inert state with a loss of DC and inflammatory monocytes together with the accumulation of regulatory T cells (Treg). Moreover, tumor antigen-specific CD8+ T cells were compromised in proliferation and IFNγ-production. Our findings give novel insights into the remodeling of the immune landscape by tumor-targeted therapy. This knowledge has important implications for the development of future combination therapies.



Agnes Forsthuber

Biografie

Agnes Forsthuber studierte Biotechnologie an der BOKU Wien und schloss sich für ihre Masterarbeit über gewebensässige Makrophagen dem Labor von Prof. Hans-Reimer Rodewald am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg an. Anschließend promovierte sie unter der Leitung von Prof. Dr. Robert Loewe an der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien über CXCL5 und Neutrophile im Krankheitsverlauf des kutanen Melanoms 2018 im Bereich der Hautkrebsforschung. Anschließend trat sie dem Labor von Ap. Prof. Dr. Beate Lichtenberger (Medizinische Universität Wien) als Postdoktorandin bei. Ihre aktuelle Forschung konzentriert sich auf Hautfibroblasten in der Dermis von Mäusen und Menschen. Sie verwendet verschiedene Mausmodelle und Proben gesunder und kranker menschlicher Haut, um die Vielfalt und Funktionen von Hautfibroblasten bei der Entwicklung, Homöostase und Krankheiten wie Hautkrebs, Fibrose und Kalzinose zu untersuchen.

Ihre neueste Erstautor-Publikation, die in *Nature Communications* veröffentlicht wurde, gibt Einblicke in die Vielfalt krebsassoziiierter Fibroblasten bei weißem und schwarzem Hautkrebs und beschreibt ihre unterschiedlichen immunmodulatorischen Rollen in der Tumorumgebung.

Kurzfassung

Fibroblasten sind spezialisierte Zellen im Bindegewebe, die eine wichtige Rolle bei der Wundheilung und Gewebereparatur spielen. Sie produzieren und organisieren die extrazelluläre Matrix, ein Netzwerk aus Proteinen wie Kollagen, das das Gewebe stabil und elastisch macht, aber auch viele andere Aufgaben erfüllt. Bei Krebserkrankungen sind sogenannte krebsassoziierte Fibroblasten (CAFs) ein wichtiger Bestandteil der Tumormikroumgebung (TME). Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Krebsentstehung und haben einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg. In dieser Studie wurde die bisher unbekannt Vielfalt von CAFs bei verschiedenen Hautkrebsarten – Basalzellkarzinom (BCC), Plattenepithelkarzinom (SCC) und Melanom – auf molekularer und räumlicher Ebene in der Einzelzellanalyse untersucht.

Die Autoren identifizierten drei klar unterscheidbare Subtypen von CAFs: myofibroblastenähnliche RGS5⁺-CAFs, Matrix-CAFs (mCAFs) und immunmodulatorische CAFs (iCAFs). Die Dichte dieser Subtypen nahm im Tumorgewebe bei den

Biography

Agnes Forsthuber studied biotechnology at BOKU Wien and joined the lab of Prof. Hans-Reimer Rodewald at the German Cancer Research Institute (DKFZ) in Heidelberg for her master thesis on tissue resident macrophages. Furthermore, she did her doctoral studies on CXCL5 and neutrophils in the disease progression of cutaneous melanoma under the supervision of Prof. Dr. Robert Loewe at the Department of Dermatology, Medical University of Vienna. She obtained her PhD in skin cancer research in 2018. She joined the Lab of Ap. Prof. Dr. Beate Lichtenberger (Medical University of Vienna) as a postdoctoral researcher. Her current research focuses on skin fibroblasts in both mouse and human dermis. She uses different mouse models and samples of healthy and diseased human skin to investigate the diversity and functions of skin fibroblasts in development, homeostasis, and diseases such as skin cancer, fibrosis, and calcinosis.

Her latest first-author publication, which was published in *Nature Communications*, provides insights into the diversity of cancer-associated fibroblasts in white and black skin cancer and describes their different immunomodulatory roles in the tumor environment.

Abstract

Fibroblasts are specialized cells in connective tissues that play an important role in wound healing and tissue repair. They produce and organize the extracellular matrix, a network of proteins such as collagen, which makes the tissue stable and elastic, but also perform many other tasks. In cancer, so-called cancer-associated fibroblasts (CAFs) are an important component of the tumor microenvironment (TME). They play a decisive role in cancer development and have a significant influence on the success of therapy. In this study, the previously unknown diversity of CAFs in various types of skin cancer – basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC) and melanoma – were investigated at the molecular and spatial level in a single-cell analysis.

The authors identified three clearly distinguishable subtypes of CAFs: myofibroblast-like RGS5⁺ CAFs, matrix CAFs (mCAFs) and immunomodulatory CAFs (iCAFs). The density of these subtypes increased in the

schwereren Varianten jedes Tumortyps zu, beispielsweise beim Vergleich von knotigem und infiltrativem Basalzellkarzinom oder zwischen niedrig- und hochgradigen Melanomen. Die Einzelzell-Transkriptomanalyse ermöglichte auch eine detaillierte Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Fibroblasten und anderen Zelltypen, einschließlich Epithel-, Mesenchym- und Immunzellen.

Interessanterweise beeinflussten sowohl mCAFs als auch iCAFs das Immunsystem, jedoch auf unterschiedliche Weise. Die mCAFs produzieren mehr Matrixproteine und befinden sich hauptsächlich an der Tumor-Stroma-Grenze. Sie bilden eine physische Barriere um die Tumornester, insbesondere bei nodulärem Basalzellkarzinom, die verhindert, dass Immunzellen wie T-Zellen in den Tumor eindringen. Im Gegensatz dazu durchdringen iCAFs den Tumor in Nestern und Strängen. Sie produzieren große Mengen an Zytokinen und Chemokinen, deren Rezeptoren auf den Immunzellen im TME identifiziert wurden. Daher spielen iCAFs eine wichtige Rolle bei der Gestaltung der Immunzellzusammensetzung und der Immunantwort im TME. Darüber hinaus nahmen normale gesunde dermale Fibroblasten (NHDFs), die dem Sekret verschiedener Hautkrebszelllinien ausgesetzt waren, einen iCAF-ähnlichen Phänotyp an. Auffallend war, dass diese in vitro erzeugten iCAFs naive T-Zellen aktivieren konnten.

Die detaillierte Charakterisierung der Fibroblasten-Subtypen trägt wesentlich zum Verständnis der Tumormikroumgebung bei, was eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung gezielter Therapien ist. Insbesondere im Bereich der Immuntherapie sind die Ergebnisse dieser Studie von Bedeutung.

tumor tissue in the more severe variants of each tumor type, for example, when comparing nodular and infiltrative BCC or comparing low- and high-grade melanomas. The single-cell transcriptome analysis also allowed for a detailed examination of the crosstalk between fibroblasts and other cell types, including epithelial, mesenchymal, and immune cells.

Interestingly, mCAFs and iCAFs both influenced the immune system, but in different ways. The mCAFs produce more matrix proteins and are found foremost at the tumor-stroma border. They form a physical barrier around the tumor nests, particularly in nodular BCC, that prevents immune cells such as T cells from invading the tumor. In contrast, iCAFs are pervading the tumor in patches and strands. They produce large amounts of cytokines and chemokines, and receptors for these were identified on the immune cells in the TME. Therefore, iCAFs play an important role in shaping the immune cell composition and immune response in the TME. Furthermore, normal healthy dermal fibroblasts (NHDFs) that were exposed to the secretome of different skin cancer cell lines acquired an iCAF-like phenotype. Strikingly, those in vitro -generated iCAFs were capable of activating naive T cells.

Detailed characterization of the fibroblast subtypes significantly contributes to the understanding of the tumor microenvironment, which is an essential prerequisite for the development of targeted therapies. Particularly in the field of immunotherapy, the study results of this study are of relevance. Therapeutically targeting distinct CAF subtypes could significantly improve the therapeutic success of therapy by strengthening the immune response and limiting tumor progression.



Anna Gabriel

Biografie

Anna Gabriel studierte von 2012 bis 2018 Medizin an der Medizinischen Universität Wien, derzeit führt sie ihr PhD Studium im Bereich Immunologie mit einem Fokus auf granulomatische Entzündungen der Haut unter der Leitung von Georg Stary durch. Mit ihren Arbeiten in angesehenen internationalen High-impact-Journals konnte sie bereits einen wertvollen Beitrag in der Erforschung grundlegender Pathomechanismen sowie neuer klinisch erprobter Therapieansätze leisten. Dabei konnte insbesondere der Zellmetabolismus und die Proteinkinase mTOR als neues vielversprechendes Therapieziel aufgezeigt werden. Als aufstrebende „Clinician Scientist“ absolviert sie ihre Facharztausbildung als Assistenzärztin mit Schwerpunkt Immundermatologie an der Universitätsklinik für Dermatologie der MedUni Wien und des AKH Wien.

Zusammenfassung

Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung, die durch die Bildung von Granulomen in einem oder mehreren Organen gekennzeichnet ist. Diese Granulome bestehen aus Immun- und Strukturzellen und können bei chronisch-entzündlichem Verlauf zu einer Fibrosierung lebenswichtiger Organe wie Lunge oder Leber führen. Am häufigsten betroffen ist die Lunge, gefolgt von Haut und Augen. Als Erstlinientherapie werden topische oder systemische Glukokortikoide eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung können kortisonsparende Immunmodulatoren wie Hydroxychloroquin, Doxycyclin oder stärkere Immunsuppressiva wie Methotrexat und TNF-Alpha-Hemmer verwendet werden.

Neuere Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe um Prof. Weichhart identifizierten eine gesteigerte Aktivität der Proteinkinase mTOR als treibenden Faktor für die Bildung sarkoidaler Granulome in einem Mausmodell. Auch in Gewebeproben von Menschen wurde eine erhöhte mTOR-Aktivität innerhalb der Granulome nachgewiesen. Darauf aufbauend wurde eine klinische Studie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Sirolimus, einem mTOR-Inhibitor, bei kutaner Sarkoidose zu testen.

Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt: einer Placebo-kontrollierten, randomisierten lokalen Therapie, gefolgt von einer systemischen Behandlung mit Sirolimus. Insgesamt nahmen 17 Patient:innen mit histologisch bestätigter kutaner Sarkoidose teil, die nicht ausreichend auf Glukokortikoide angesprochen hatten.

Biography

Anna Gabriel studied medicine at the Medical University of Vienna from 2012 to 2018. She is currently pursuing her PhD in the field of immunology with a focus on granulomatous skin inflammation of the skin under the supervision of Georg Stary. With her work in prestigious international high-impact journals, she has already made a valuable contribution to research on fundamental pathomechanisms and new clinically proven therapeutic approaches. In particular, cell metabolism and the protein kinase mTOR have been identified as a new promising therapeutic targets. As an up-and-coming “clinician scientist”, she is completing her specialist training as an assistant doctor with a focus, focusing on immunodermatology at the University Clinic for Dermatology at MedUni Vienna and the AKH Vienna.

Summary

Sarcoidosis is a systemic disease characterized by the formation of granulomas in one or more organs. These granulomas consist of immune and structural cells and, in the chronic inflammatory course, can lead to fibrosis of vital organs such as the lungs or liver. The lungs are most frequently affected, followed by the skin and eyes. Topical or systemic glucocorticoids are used as first-line therapy. If the effect is insufficient, cortisone-sparing immunomodulators such as hydroxychloroquine, doxycycline or stronger immunosuppressants such as methotrexate and TNF-alpha inhibitors can be used.

Recent research by Prof. Weichhart and his team identified increased activity of the protein kinase mTOR as a driving factor in the formation of sarcoidal granulomas in a mouse model. Increased mTOR activity was also detected within granulomas in human tissue samples. Based on this, a clinical trial was conducted to test the safety and efficacy of sirolimus, an mTOR inhibitor, in cutaneous sarcoidosis.

The study was conducted in two phases: a placebo-controlled, randomized local therapy, followed by systemic treatment with sirolimus. A total of 17 patients with histologically confirmed cutaneous sarcoidosis who had not responded adequately to glucocorticoids participated in the study.

Die lokale Therapie zeigte keine Verbesserung der Hautveränderungen im Vergleich zur Placeboanwendung. In der darauffolgenden systemischen Phase in der selben Patientengruppe erhielten die Teilnehmenden 2 mg Sirolimus täglich (Zielspiegel: 6 ng/ml) über vier Monate. Bei 7 von 10 Patient:innen konnte eine signifikante Verbesserung der Hautveränderungen beobachtet werden. Histologische Analysen zeigten eine deutliche Reduktion der Granulome in der Dermis sowie der Anzahl von T-Zellen, Makrophagen und Fibroblasten – den Hauptbestandteilen der Granulome.

Dieser Therapieeffekt war langfristig stabil: Patient:innen, die initial positiv auf die Behandlung ansprachen, zeigten über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren keine Rückfälle der Hautveränderungen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die Nebenwirkungen waren mild und selbstlimitierend, darunter Diarrhoe, Akne, Lymphödeme sowie geringfügige Veränderungen im Blutbild.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine viermonatige Systemtherapie mit Sirolimus einen signifikanten und langanhaltenden therapeutischen Effekt bei Patient:innen mit kutaner Sarkoidose erzielen kann. Die Therapie erwies sich als sicher und gut verträglich und stellt eine vielversprechende Behandlungsoption dar, insbesondere für Betroffene mit unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide.

Local therapy did not show any improvement in skin lesions compared to the use of a placebo. In the subsequent systemic phase in the same patient group, participants received 2 mg sirolimus daily (target level: 6 ng/ml) for four months. A significant improvement in the skin lesions was observed in 7 out of 10 patients. Histological analyses showed a significant reduction in the size of the granulomas in the dermis and in the number of T cells, macrophages, and fibroblasts – the main components of the granulomas.

This therapeutic effect was stable in the long term: Patients who initially responded positively to the treatment showed no relapses of the skin lesions over a period of up to two years. No serious adverse events occurred. Adverse events were mild and self-limiting, including diarrhea, acne, lymphedema, and minor changes in blood counts.

The results show that four months of systemic therapy with sirolimus can achieve a significant and long-lasting therapeutic effect in patients with cutaneous sarcoidosis. The therapy proved to be safe and well tolerated and represents a promising treatment option, especially for patients with an inadequate response to glucocorticoids.



Monika Ettinger-Krautgartner

Biografie

Monika Ettinger-Krautgartner ist Fachärztin an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Kepler Universitätsklinik Linz. Sie studierte Genetik und Biotechnologie an der Universität Salzburg und führte ihre Diplom- und Doktorarbeit am EB-Haus Austria in Salzburg durch. Ihre Facharztausbildung begann sie an der Universitätsklinik in Regensburg, wo sie eine Sprechstunde für seltene Erkrankungen angeboten hat, welche sie an der Kepler Universitätsklinik in Linz fortsetzte. Ihr klinisches und wissenschaftliches Interesse gilt den seltenen Erkrankungen, vor allem der Darier-Krankheit. In der Forschungsgruppe von Prof. Hoetzenecker/Dr. Kimeswenger möchte sie die Pathophysiologie der Darier-Krankheit aufklären und neue Therapiestrategien für die personalisierte Medizin etablieren.

Kurzfassung

Die Darier-Krankheit (DD) ist eine seltene autosomal-dominante Genodermatose, welche durch spezifische Mutationen im ATP2A2-Gen verursacht wird. Diese Hauterkrankung ist durch einen chronisch rezidivierenden Verlauf mit wiederkehrenden rötlich-braunen keratotischen Papeln und Plaques gekennzeichnet, welche hauptsächlich in seborrhoischen Arealen auftreten. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt, hauptsächlich symptomatisch, und in den meisten Fällen bleiben die Langzeitergebnisse unbefriedigend. Derzeit sind systemische Retinoide die wirksamste Behandlungsoption für ausgedehnte und persistierende Hautläsionen, da sie hauptsächlich auf die Epidermis abzielen (z. B. durch Reduzierung der Hyperkeratose). Ein Kennzeichen der DD ist eine chronische Hautentzündung mit einem entzündlichen dermalen Infiltrat. Auf dieser Grundlage stellten wir die Hypothese auf, dass das Immunsystem der Haut eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der DD spielt. Daher war es unser Ziel, die zelluläre und molekulare Zusammensetzung des Immuninfiltrats in DD Hautläsionen zu analysieren. Unsere Kohorte bestand aus sechs Patienten mit histopathologisch und genetisch bestätigter DD. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung mit verschiedenen Medikamenten bzw. Topika erhalten, die wenig bis keinen anhaltenden klinischen Nutzen brachte. Mithilfe der Einzelzell-RNA-Sequenzierung wurden Zellen aus läsionalen Hautbiopsien von DD Patienten analysiert. Ein high-throughput immunoprofiling zeigte eine verstärkte Expression von Genen des IL-17 Signalwegs in läsionaler Haut, ähnlich dem Th17-dominierenden Expressionsprofil in Pso-

Biography

Monika Ettinger-Krautgartner is an MD-PhD at the Department of Dermatology and Venereology at the Kepler University Clinic Linz. She studied Genetics and Biotechnology at the University of Salzburg and performed her diploma and PhD thesis at the EB House Austria in Salzburg. She started her residency at the University Clinic in Regensburg where she offered a rare disease consultation hour, which she continued at the Kepler University Clinic in Linz. Her clinical and research interest focuses on rare diseases, with special emphasis on Darier disease. In the research group of Prof. Hoetzenecker/Dr. Kimeswenger, she is working to unravel the pathophysiology of Darier disease and to establish novel therapeutic targets for personalized medicine.

Abstract

Darier disease (DD) is a rare autosomal-dominant genodermatosis caused by specific mutations in the ATP2A2 gene. This skin condition is characterized by a chronic relapsing course with recurrent reddish-brown keratotic papules and plaques, primarily occurring in seborrheic areas. Therapeutic options are limited, mainly symptomatic, and in most cases, long-term outcomes remain unsatisfactory. Currently, systemic retinoids are the most effective treatment option for extensive and persistent skin lesions, as they primarily target the epidermal compartment (e.g., by reducing hyperkeratosis). A hallmark of DD is chronic skin inflammation with an inflammatory dermal infiltrate. Based on this, we hypothesized that the skin's immune system plays a critical role in the pathogenesis of DD. Therefore, we aimed to analyze the cellular and molecular composition of the immune infiltrate in DD skin lesions. Our cohort consisted of six patients with histopathologically and genetically confirmed DD. All patients had previously undergone treatment with various medications, which provided little to no sustained clinical benefit. Using single-cell RNA sequencing, we profiled cells from DD lesional skin biopsies. High-throughput immunoprofiling of immune-related genes revealed enhanced IL-17 signaling in lesional skin, resembling the Th17-driven profile of psoriasis. qRT-PCR confirmed elevated IL17A expression in five DD patients and increased IL23A in one patient. Bead-based immuno-

riasis. qRT-PCR bestätigte eine erhöhte IL17A-Expression bei fünf DD-Patienten und eine erhöhte IL23A-Expression bei einem Patienten. Bead-basierte Immunoassays zeigten im Vergleich zu Kontrollen höhere IL-17A- und IL-22-Proteinspiegel in DD-Haut. Die Einzelzellanalyse identifizierte Th17-Zellen als Hauptquelle von IL-17A/F in läsionaler DD-Haut, ähnlich wie bei Psoriasis. Das Vorhandensein des Th17-fördernden Zytokins IL-23 in Keratinozyten und von IL-17A in T-Zellen läsionaler DD-Haut wurde durch multi-color-Immunfluoreszenz und konventionelle IF-Färbung bestätigt. Die Durchflusszytometrie zeigte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte IL-17A-produzierende CD103+CLA+-hautansässige Gedächtnis-CD4+-T-Zellen im Blut der Patienten. Aufgrund der verstärkten IL-17/IL-23-Achse in entzündeter DD-Haut wurden drei behandlungsresistenten Patienten monoklonale Antikörper verabreicht, die auf überexprimierte Zytokine abzielten. PAT1 erhielt einen IL-23A-Blocker (Guselkumab), während PAT2 und PAT9 mit einem IL-17A-Blocker (Secukinumab) behandelt wurden. Bei allen Patienten kam es zu einer raschen Verringerung der Hautentzündung, einer Abflachung der hyperkeratotischen Läsionen, einer 50-prozentigen Verringerung der IGA-Werte (von schwer auf leicht), einem verminderten Juckreiz und einer verbesserten Lebensqualität. Die Behandlung wurde gut vertragen, wobei PAT1 und PAT2 die Therapie über ein Jahr lang fortsetzten. Nach drei Monaten zeigte sich einhergehend mit einer klinischen Verbesserung eine Normalisierung der Genexpression von Entzündungsmediatoren und ein Rückgang der Th17-Zellen in den Hautproben, was auch den therapeutischen Effekten der Antikörpertherapie (in PAT1) entsprach. Unsere Ergebnisse stimmen mit Publikationen überein, welche darauf hinweisen, dass die gezielte Behandlung von Entzündungen bei genetisch bedingten Hauterkrankungen mit Störungen der epidermalen Barriere, therapeutisch wirksam sein kann. Dieser Ansatz könnte neue Möglichkeiten für die langfristige Behandlung von Hautentzündungen bei chronischer, rezidivierender DD bieten. Es sind weitere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, um die langfristigen Vorteile, Nebenwirkungen und die Rolle von Th17-Zellen bei DD-Patienten zu bewerten.

assays showed higher IL-17A and IL-22 protein levels in DD skin compared to controls. Single-cell analysis identified Th17 cells as the main source of IL-17A/F in DD lesional skin, similar to psoriasis. The presence of the Th17-promoting cytokine IL-23 in keratinocytes and IL-17A in T cells of lesional DD skin was confirmed by multi-color immunofluorescence and conventional IF staining. Flow cytometry revealed elevated IL-17A-producing CD103+CLA+ skin-resident memory CD4+ T cells in the patients' blood of the patients compared to that of healthy controls. Given the enhanced IL-17/IL-23 axis in inflamed DD skin, monoclonal antibodies targeting overexpressed cytokines were administered to three treatment-refractory patients. PAT1 received an IL-23A blocker (guselkumab), while PAT2 and PAT9 were treated with an IL-17A blocker (secukinumab). All patients showed rapid skin inflammation reduction, flattening of hyperkeratotic lesions, a 50% drop in Investigator's Global Assessment (IGA) scores (from severe to mild), reduced itching, and improved quality of life. Treatment was well tolerated, with PAT1 and PAT2 continuing therapy for over a year. By three months, clinical improvements were accompanied by normalized inflammatory gene expression and decreased Th17 cell levels in skin samples, aligning with the therapeutic effects of antibody therapy (in PAT1). Our findings are consistent with reports showing that targeting inflammation in inherited skin diseases with epidermal barrier defects can be effective. This approach may offer new options for the long-term management of skin inflammation in chronic, relapsing DD. Further randomized controlled trials are needed to assess the long-term benefits, side effects, and the role of Th17 cells in DD patients.



Katja Knapp

Biografie

Katja Knapp studierte Molekulare Medizin an der Medizinischen Universität Innsbruck, wo sie 2019 ihren Abschluss machte. Für ihre Masterarbeit forschte sie im Labor von Prof. Andreas Villunger an der Funktion von Polyploidie bei der Entstehung von hepatozellulärem Karzinom. Während ihres Studiums wurde ihr klar, dass sie weiterhin an einem translationalen Projekt arbeiten möchte.

Sie begann ihr Doktoratsstudium im Jahr 2019 in der Arbeitsgruppe von Prof. Georg Stary an der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien und ist außerdem im CeMM PhD Programm. Derzeit untersucht sie, wie das lokale Immunsystem im weiblichen Genitaltrakt Immunität und Toleranz bei einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* koordiniert, wobei der Schwerpunkt auf dendritischen Zellen und dem T-Zell-Priming liegt.

Außerdem versucht sie neue Wege zu finden, wie man Chlamydien Infektionen in Zukunft vermeiden könnte und entwickelt in einem Follow-up Projekt zur Pentamidin-Studie Medikamentenformulierungen, die zur Anwendung im weiblichen Genitaltrakt geeignet sind.

Zusammenfassung

Chlamydia trachomatis (Ct) sind die häufigsten Erreger von bakteriellen sexuell-übertragbaren Infektionen (STIs). STIs sind häufig asymptomatisch und werden dadurch nicht diagnostiziert, können aber trotzdem zu dauerhaften Folgeerkrankungen wie Unfruchtbarkeit bei Frauen und Männern führen. Bis heute gibt es keine zugelassenen Impfungen gegen bakterielle STIs und das Antibiotikum Doxycyclin, eingenommen als Post-Expositionsprophylaxe nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr zur Verhinderung einer Ansteckung mit bakteriellen STIs, wird nur Personen mit Hochrisikoverhalten empfohlen. Da die dauerhafte Einnahme von Doxycyclin das Risiko einer Antibiotikaresistenzentwicklung sowie Auswirkungen auf unser Mikrobiom mit sich bringt, hatten wir die Idee, neue Wirkstoffe zur Prophylaxe gegen *Chlamydia trachomatis* zu identifizieren.

Im Rahmen unserer Publikation entwickelten wir einen High-Throughput-Screen, um neue Medikamente gegen Ct zu screenen. Wir konnten zeigen, dass Pentamidin nicht nur die Vermehrung von Chlamydien *in vitro* hemmt, sondern auch im Mausmodell bei lokaler Anwendung eine gute Wirksamkeit gegen Infektionen aufweist. Außerdem hemmt Pentamidin auch das Wachs-

Biography

Katja Knapp studied molecular medicine at the Medical University of Innsbruck, graduating in 2019. For her master's thesis, she conducted research in the laboratory of Prof. Andreas Villunger on the function of polyploidy in the development of hepatocellular carcinoma. During her studies, she realized that she wanted to continue working on a translational project.

She started her PhD studies in 2019 in the group of Prof. Georg Stary at the Department of Dermatology, Medical University Vienna, and also joined the CeMM PhD program. She is currently investigating how the local immune system in the female genital tract coordinates immunity and tolerance during infection with *Chlamydia trachomatis*, focussing on dendritic cells and T cell priming.

She is also trying to find new ways to prevent chlamydia infections in the future and, in a follow-up project to the pentamidine study, is developing drug formulations that are suitable for use in the female genital tract.

Summary

Chlamydia trachomatis (Ct) is the most common cause of bacterial sexually transmitted infections (STIs). STIs are often asymptomatic and therefore undiagnosed, but can still lead to long-term sequelae such as infertility in both women and men. To date, there are no approved vaccinations against bacterial STIs, and the antibiotic doxycycline, taken as post-exposure prophylaxis after unprotected sex to prevent these STIs, is only recommended for people with high-risk behavior. Since the long-term use of doxycycline increases the risk of developing antibiotic resistance and impacts our microbiome, we had the idea to identify new active agents for the prophylactic treatment of *Chlamydia trachomatis* infections.

In our publication, we developed describe a high-throughput screen developed to identify new drugs that inhibit Ct. We were able to show that pentamidine not only inhibits the replication of chlamydia *in vitro*, but also had good efficacy against infections in a mouse model when applied topically. Pentamidine also inhibits the growth of *Neisseria gonorrhoeae*, another common

tum von *Neisseria gonorrhoeae*, einem weiteren häufigen Erreger von bakteriellen STIs. Aufgrund dieser Entdeckungen folgern wir, dass Pentamidin ein interessanter Kandidat zur topischen Prophylaxe oder Behandlung von Chlamydien ist, und möglicherweise auch gegen andere STIs in PatientInnen weiter getestet werden sollte.

Unsere Publikation ist ein wichtiger Beitrag zur Erforschung neuer Medikamente, die anstatt oder zusätzlich zu bekannten Antibiotika eingesetzt werden können, da sich die Medizin im andauernden Wettlauf gegen Antibiotikaresistenzen befindet. Weiters könnte eine lokal angewendete Prophylaxe, die von Jedem und Jeder einfach vor oder nach möglichen sexuellen Risikokontakten angewendet werden kann, die Verbreitung von STIs eindämmen.

cause of bacterial STIs. Based on these findings, we conclude that pentamidine is an interesting candidate for topical prophylaxis or the treatment of Ct, as well as possibly also STIs in patients, and should be further tested.

Our publication makes an important contribution to research on new medications that can be used instead of or in addition to known antibiotics, as medicine is in a constant race against antibiotic resistance. Furthermore, a locally applied prophylaxis that anyone can easily use before or after sexual contact could help to contain the spread of STIs...

<https://doi.org/10.61783/oegdv10521>

OEADF

Akademie für Dermatologische Fortbildung

JAHRESTAGUNG

wissen ∨
kompetenz ∨
qualität

oeadf.at



LIVE & ONLINE
ERSTE Campus Wien
29. - 31. Mai 2025