

Yi Pan¹, Mathias Hochgerner³, Natalie Bordag¹, Markus Absenger-Novak⁴, Herbert Strobl⁵, Thomas Bieber², Peter Wolf¹

Live but not heat-killed *Staphylococcus epidermidis* elicit an anti-inflammatory phenotype in human embryonic Langerhans cells

¹ Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

² Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Medicine Campus, Davos, Switzerland

³ State Key Laboratory of Genetic Engineering, Greater Bay Area Institute of Precision Medicine (Guangzhou), School of Life Sciences, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200438, China

⁴ Core Facility Imaging, Center for Medical Research, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁵ Department of Immunology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Corresponding author: Peter Wolf (peter.wolf@medunigraz.at)

<https://skindeep.skinonline.org/article/142637/>

Citation: Pan Y, Hochgerner M, Bordag N, Absenger-Novak M, Strobl H, Bieber T, Wolf P (2025) Live but not heat-killed *Staphylococcus epidermidis* elicit an anti-inflammatory phenotype in human embryonic Langerhans cells. SKINdeep 1: e142637. <https://doi.org/10.1553/skindeep.2025.142637>

Subject editor: Georg Stingl

Received: 26 August 2024; Accepted: 4 December 2024; Published: 10 April 2025

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei atopischer Dermatitis (AD) ist die Haut durch hohe Konzentrationen von *Staphylococcus aureus* (SA) besiedelt, während die Konzentrationen des kommensalen *Staphylococcus epidermidis* (SE) reduziert sind. Die SA-Konzentrationen korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung, während die Transplantation von SE in die Haut die AD lindern kann.

Ziele: Es wird vermutet, dass der zugrunde liegende Mechanismus durch Langerhans-Zellen (LCs) unterstützt wird, die eine Veränderung im Mikrobiom wahrnehmen und dann entweder die Erkrankung (mit SA) weiter aufrechterhalten oder entzündungshemmend wirken und die Entzündung (mit SE) lindern. Allerdings haben viele verschiedene Versuchsprotokolle, die zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führten, die Literatur zu diesem Thema komplex und schwer verständlich gemacht.

Methoden: In dieser Studie haben wir speziell aus menschlichen embryonalen Stammzellen gewonnene LCs getestet und ihre Reaktionen auf SA und SE gemessen. Wir haben Co-Kulturen, die lebenden SA und SE ausgesetzt waren, direkt mit Kulturen verglichen, die mit hitzeabgetöteten Bakterien behandelt wurden. Wir haben die Genexpression der LCs mittels qPCR und Durchflusszytometrie, die sekretierten Zytokine mittels ELISA und ihre nachgeschalteten Effekte auf T-Zellen analysiert.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen, dass die Exposition gegenüber lebenden SA die Reifung von LCs bewirkt, was wiederum eine T-Zell-Reaktion mit Zytokinsekretion auslöst, die dem bei AD-Patienten beobachteten entzündlichen Phäno-

Abstract

Background: In atopic dermatitis (AD), the skin is colonized by high levels of *Staphylococcus aureus* (SA), while levels of the commensal *Staphylococcus epidermidis* (SE) are reduced. Levels of SA correlate with the severity of the disease, while transplantation of SE into the skin can ameliorate AD.

Objectives: It is hypothesized that the underlying mechanism is supported by Langerhans cells (LCs) which sense a shift in the microbiome and then either continue to perpetuate the disease (with SA) or to act as anti-inflammatory agents, ameliorating the inflammation (with SE). However, many different experimental protocols generating very different results have made the literature on this topic complex and hard to understand.

Methods: In this study, we specifically tested human, embryonic stem cell-derived LCs and measured their reactions to SA and SE. We directly compared co-cultures exposed to living SA and SE and to heat-killed bacteria. We analyzed the gene expression of the LCs with qPCR and flow cytometry, the secreted cytokines via ELISA, and their downstream effect on T cells.

Results: Our data show that exposure to living SA causes LCs to mature; in turn, this activates a T-cell response of cytokine secretions resembling the inflammatory phenotype observed in AD patients. Meanwhile, SE-primed LCs

typ ähnelt. SE-behandelte LCs aktivieren hingegen keine T-Zellen, sondern wirken durch die Sekretion hoher IL-10-Konzentrationen entzündungshemmend. Wichtig ist, dass dieser Unterschied nur bei lebenden Bakterien beobachtet werden kann. LCs reagieren auf hitzeabgetötete SE wie auf SA (wenn auch etwas schwächer) proinflammatorisch.

Schlussfolgerungen: Die Verwendung lebender Bakterien ist für Experimente, die die Situation *in vivo* widerspiegeln sollen, von entscheidender Bedeutung. Unsere Ergebnisse erweitern die Arbeiten anderer Forscher und tragen zur weiteren Erforschung der Wechselwirkungen zwischen der Haut und ihrem Mikrobiom bei.

Warum wurde die Studie durchgeführt?

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass SE nicht nur mit einer weniger schweren AD korreliert, sondern auch die Krankheit lindern kann. Diese Studie wurde durchgeführt, um die immunologischen Mechanismen, die diesem Effekt zugrunde liegen, weiter zu untersuchen.

Was trägt diese Studie bei?

Unsere Daten zeigen, dass SE die T-Zell-Reaktionen über LCs modifiziert. Wichtig ist, dass nur lebende SE diese entzündungshemmende Wirkung haben; hitzeabgetötete SE haben hingegen eine entzündungsfördernde Wirkung, die der von *S. aureus* ähnelt.

do not activate T cells, but instead act as anti-inflammatory agents by secreting high levels of IL-10. Importantly, this difference can only be observed in living bacteria. LCs react to heat-killed SE as pro-inflammatory agents, as they do to SA (albeit slightly weaker).

Conclusions: Using living bacteria is absolutely crucial when performing experiments to reflect the *in vivo* situation. Our results expand on the work of others and contribute to the ongoing investigation of interactions of the skin and its microbiome.

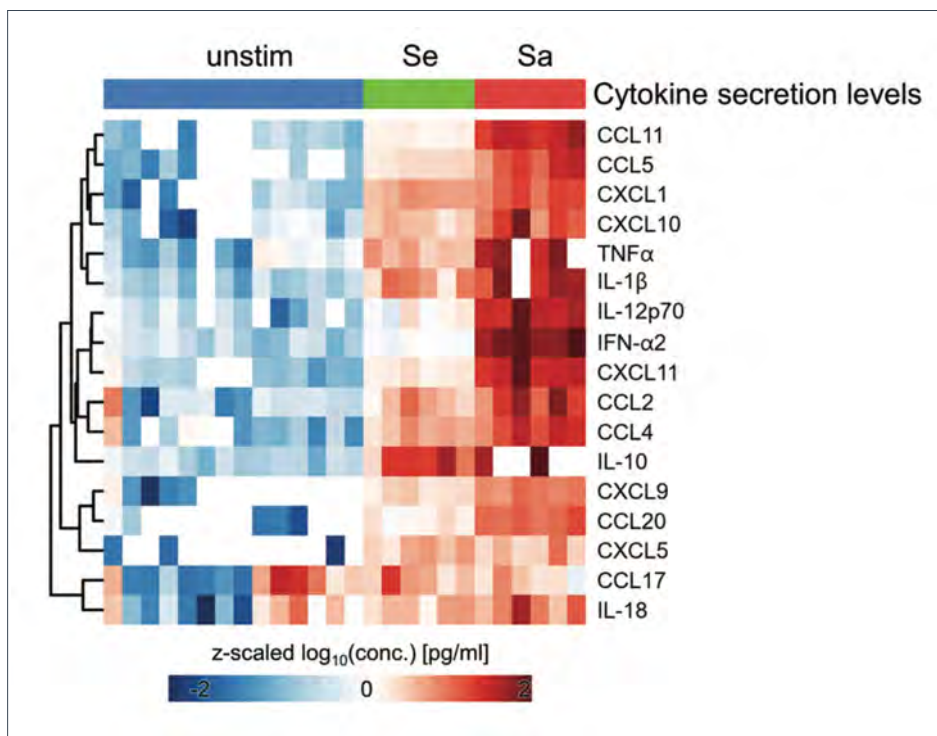
Why was the study undertaken?

Numerous studies have observed that SE not only correlates with less severe AD, but can ameliorate the disease. This study was undertaken to further investigate the immunological mechanisms related to this effect.

What does this study add?

Our data shows that SE modifies T-cell reactions via LCs. Importantly, only living SE has this anti-inflammatory effect; heat-killed SE instead has a pro-inflammatory effect similar to that of *S. aureus*.

Abbildung aus der Publikation:



Heatmap: Die Exposition gegenüber hitzeabgetöteten SA und SE führt dazu, dass LCs proinflammatorische Zytokine sekretieren. LCs wurden 24 Stunden lang mit hitzeabgetöteten SA oder SE stimuliert; anschließend wurden die Zellkulturüberstände gesammelt und die sekretierten Zytokine mittels Multiplex-ELISA analysiert.

Exposure to heat-killed SA and SE causes LCs to secrete proinflammatory cytokines. LCs were stimulated with heat-killed SA or SE for 24 hours; the cell culture supernatants were then collected and the secreted cytokines analyzed using multiplex ELISA.

Welche Auswirkungen hat diese Studie auf das Verständnis der Hautphysiologie und -pathologie und/oder die Behandlung von Erkrankungen?

Das Hautmikrobiom spielt eine wichtige Rolle bei AD, aber im Zentrum der Pathophysiologie von AD stehen T-Zellen. Wir präsentieren weitere Evidenz dafür, dass die fehlende Verbindung zwischen dem Mikrobiom und den T-Zellen tatsächlich die LCs sind.

Kommentar der Editoren:

Die Hitze macht den Unterschied: Die Arbeit von Pan et al. untersucht die Bedeutung der Aktivierung von Langerhans-Zellen durch lebende oder hitze-inaktivierte Staphylokokken (aureus und epidermidis) und findet dabei wesentliche Unterschiede, die die entzündungsfördernde versus hemmende Aktivität dieser Bakterien im lebenden Zustand aufzeigen. Die Ergebnisse sind von grundlegender Bedeutung insbesondere für weiterführende Arbeiten auf dem Gebiet der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis.

Korrespondenz: editors@skinonline.at

What are the implications of this study for the understanding of skin physiology and pathology and/or disease management?

The skin microbiome plays a key role in AD, but at the heart of AD pathophysiology are T cells. We present further evidence that the missing link between the microbiome and the T cells is in fact the LCs.

Editors' comment:

Heat makes the difference: The work of Pan et al. investigates the significance of the activation of Langerhans cells by live or heat-inactivated staphylococci (aureus and epidermidis) and finds significant differences that demonstrate the pro-inflammatory versus anti-inflammatory activity of these bacteria in their living state. The results are of fundamental importance, particularly for further work in the field of the pathophysiology of atopic dermatitis.

Correspondence: editors@skinonline.at

<https://doi.org/10.61783/oegdv10604>

Hier geht's direkt zum Artikel in SKINdeep:

