

Georg Stary<sup>1,2,3</sup>

## Die Funktion von regulierenden T-Zellen wird durch den Polyamin-Stoffwechsel bei chronischen Hautentzündungen reguliert.

<sup>1</sup>Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup>CeMM Research Center for Molecular Medicine, Österreichische Akademie der Wissenschaften, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Christian Doppler Labor für chronische entzündliche Hauterkrankungen, Wien, Österreich

Georg Stary<sup>1,2,3</sup>

## The function of regulatory T cells is regulated by polyamine metabolism in chronic cutaneous inflammation

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>2</sup> CeMM Research Center for Molecular Medicine, Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria

<sup>3</sup> Christian Doppler Laboratory for Chronic Inflammatory Skin Diseases, Vienna, Austria

The polyamine-regulating enzyme SSAT1 impairs tissue regulatory T cell function in chronic cutaneous inflammation. Neuwirth T, Malzl D, Knapp K, Tsokkou P, Kleissl L, Gabriel A et al. *Immunity*. 2025 Mar 11;58(3):632-647; doi.org/10.1016/j.immuni.2025.02.011

Unsere kürzlich in *Immunity* veröffentlichte Studie untersucht Mechanismen, durch die regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ ) ihre suppressive Funktion bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis verlieren, die durch die Vermehrung und Persistenz pathogener  $T_H17$ -Effektorzellen gekennzeichnet sind. Immuntherapien, die auf  $T_H17$ -bezogene Signalwege abzielen<sup>1</sup>, können zwar Entzündungen wirksam reduzieren, erhöhen jedoch letztlich die Anfälligkeit der Patienten für opportunistische Infektionen<sup>2</sup>.  $T_{reg}$ -Zellen sind eine spezialisierte Untergruppe der  $CD4^+$ -T-Zellen, die für die Kontrolle übermäßiger Effektor-T-Zell-Reaktionen verantwortlich sind, was für die Immunhomöostase von entscheidender Bedeutung ist<sup>3</sup>.  $T_{reg}$ -Zellen können sich durch gewebespezifische transkriptionelle Reprogrammierung in nicht-lymphoiden Geweben ansiedeln, wodurch sie nischen-spezifische regulatorische Anforderungen erfüllen können. Bei chronischen Entzündungen versagen  $T_{reg}$ -Zellen jedoch häufig bei der Kontrolle von  $T_H17$ -vermittelten Reaktionen.

Die Gründe für das Versagen von  $T_{reg}$ -Zellen bei der Hemmung der  $T_H17$ -Zellfunktion bei chronischen Entzündungen sind bisher nicht vollständig geklärt, und besonders die Rolle von Strukturzellen und metabolischen Signalen bei der Gestaltung der T-Zellfunktion in entzündetem Gewebe bleibt unklar. Es ist bekannt, dass  $T_{reg}$ -Zellen, die kontinuierlichen entzündlichen oder metabolischen Reizen ausgesetzt sind, „unstabil“ werden und unter Aufrechterhaltung der FoxP3-Expression proinflammatorische Zytokine produzieren können<sup>4</sup>. Der Polyamin-Stoffwechsel, ein Signalweg, der die Entscheidung über die weitere Programmierung von T-Zellen beeinflusst, reguliert nachweislich die Stabilität von  $CD4^+$ -Helferzellen in Mausmodellen der Autoimmunität<sup>5</sup> und verschiebt das (Un-) Gleichgewicht zwischen  $T_H17$ -Zellen und  $T_{reg}$ -Zellen bei HIV-infizierten Menschen<sup>6</sup>. Die genauen Mechanismen, welche die Dysfunktion von  $T_{reg}$ -Zellen in chronisch entzündetem Gewebe steuern, waren jedoch bislang unklar.

Our study published recently in *Immunity* explores mechanisms by which regulatory T ( $T_{reg}$ ) cells lose their suppressive capacity in chronic inflammatory skin diseases, such as psoriasis, which is characterized by the expansion and persistence of pathogenic  $T_H17$  effector T cells. While immunotherapies targeting  $T_H17$ -related pathways<sup>1</sup> can effectively reduce inflammation, they ultimately increase the vulnerability of patients to opportunistic infections<sup>2</sup>.  $T_{reg}$  cells are a specialized  $CD4^+$  T cell subset responsible for controlling excessive effector T cell responses, which is crucial for immune homeostasis<sup>3</sup>.  $T_{reg}$  cells can reside in non-lymphoid tissues by undergoing tissue-specific transcriptional reprogramming, enabling them to meet niche-specific regulatory requirements. However, in chronic inflammation,  $T_{reg}$  cells often fail to control  $T_H17$ -mediated responses.

The reasons for the failure of Treg cells to inhibit  $T_H17$  cell function in chronic inflammation are not well understood, particularly the role of structural cells and metabolic cues in shaping T cell function within inflamed tissue remain elusive. It is known that  $T_{reg}$  cells exposed to continuous inflammatory or metabolic stimuli can become “fragile” and start producing pro-inflammatory cytokines while sustaining FoxP3 expression<sup>4</sup>. Polyamine metabolism, a pathway influencing T cell fate decision, has previously been shown to regulate  $CD4^+$  helper cell stability in murine models of autoimmunity<sup>5</sup> and to skew the (im)balance between  $T_H17$  cell and  $T_{reg}$  cells in humans infected with HIV<sup>6</sup>. Yet, the precise mechanisms driving  $T_{reg}$  cell dysfunction in chronically inflamed tissue remained unclear.

Um dies zu untersuchen, analysierten wir Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten von Patienten mit chronischen Entzündungen und identifizierten *SAT1*, das Gen, das Spermidin/Spermin-N1-Acetyltransferase (SSAT) kodiert, als einen wichtigen Regulator der Dysfunktion von hautresidenten  $T_{reg}$ -Zellen. Anhand von Proben von Patienten mit Colitis ulcerosa (UC), Psoriasis und persistierender kutaner Sarkoidose untersuchten wir die gewebespezifische Dysregulation von  $T_{reg}$ -Zellen in  $T_H17$ -dominierten Entzündungsumgebungen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass SSAT, ein Enzym des Polyamin-Stoffwechsels, die suppressive Funktion von hautresidenten  $T_{reg}$ -Zellen beeinträchtigt und deren Übergang zu einem fragilen,  $T_H17$ -ähnlichen Phänotyp fördert. In diesem entzündlichen Milieu der Haut konnten wir einen mechanistischen Zusammenhang zwischen entzündungs-induzierten Keratinozyten und einer Dysfunktion der  $T_{reg}$ -Zellen identifizieren. Konkret induzierte die durch entzündete Keratinozyten aktivierte T-Zell-Co-Rezeptor-Signalachse 4-1BB/4-1BBL die Expression von *SAT1* in  $T_{reg}$ -Zellen und förderte dadurch deren Funktionsverlust.

Diese Daten liefern wertvolle Erkenntnisse über die metabolische Reprogrammierung und die mikroumweltbedingten Signale, die zur Dysfunktion von  $T_{reg}$ -Zellen in der mensch-

To address this, we analysed single-cell RNA sequencing data from patients with chronic inflammation and identified *SAT1*, the gene encoding spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT), as a key regulator of skin-resident  $T_{reg}$  cell dysfunction. Using samples from patients with ulcerative colitis (UC), psoriasis, and persistent cutaneous sarcoidosis, we investigated tissue-specific  $T_{reg}$  cell dysregulation in  $T_H17$ -dominated inflammatory environments. Our findings revealed that SSAT, an enzyme of the polyamine metabolic pathway, impairs the suppressive function of skin-resident skin Treg cells and drives their transition toward a fragile, TH17-like phenotype. Within this inflammatory environment in the skin, we identified a mechanistic link between inflammation-primed keratinocytes and  $T_{reg}$  dysfunction. Specifically, the T cell co-receptor signaling axis 4-1BB/4-1BBL, activated by inflamed keratinocytes, induced *SAT1* expression in  $T_{reg}$  cells, thereby promoting their functional decline.

These data provide valuable insights into the metabolic reprogramming and microenvironmental cues that contribute to  $T_{reg}$  cell dysfunction in human skin. Our

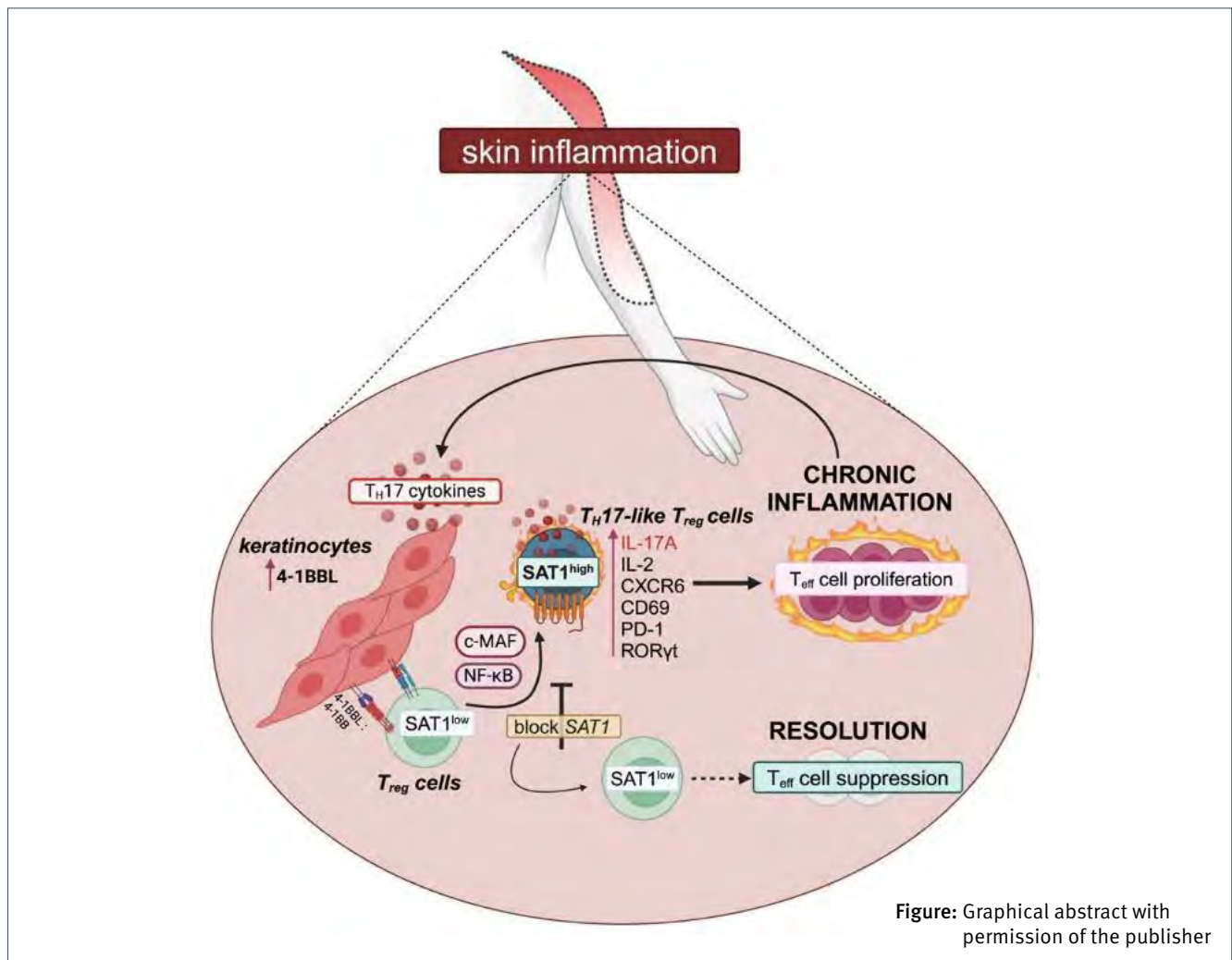


Figure: Graphical abstract with permission of the publisher

For this graphical abstract the licence 6022100157733 was acquired from Elsevier. Für die graphische Kurzfassung wurde die Lizenz 6022100157733 von Elsevier erworben.

lichen Haut beitragen. Unsere Studie erweitert das Wissen über das von Antigen-präsentierenden-Zellen, unabhängige Priming von T-Zell-Reaktionen in Geweben und unterstreicht die Bedeutung von Strukturzellen wie Keratinozyten bei der Modulation von Immunreaktionen. Durch die Beschreibung der Vorgänge wie Keratinozyten abgeleitete Signale in einer  $T_H17$ -dominierten Mikroumgebung die Funktion von  $T_{reg}$ -Zellen beeinträchtigen, eröffnet diese Studie neue Wege für metabolische und gewebespezifische Therapien, die auf die Wiederherstellung der suppressiven Funktion von  $T_{reg}$ -Zellen bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen abzielen.

### Kommentar der Herausgeber:

Der in dieser Studie verwendete SSAT (Sulfit-stimulierte Säurephosphatase)-Inhibitor Diminazen Aceturat wird in erster Linie in der Veterinärmedizin unter dem Handelsnamen Berenil zur Behandlung von Trypanosomiasis eingesetzt, ist aber auch von der Food and Drug Administration (FDA) für die Anwendung beim Menschen bei Protozoeninfektionen zugelassen<sup>7</sup>. Die Herausforderung wird daher darin bestehen, neue Derivate der Substanz oder sogar neue Inhibitoren zu entwickeln.

study further expands the knowledge on antigen-presenting-cell-independent priming of T cell responses in tissues and highlights the importance of structural cells, such as keratinocytes, in modulating immune responses. By elucidating how keratinocyte-derived signals in a  $T_H17$ -skewed microenvironment impair  $T_{reg}$  cell function, this study opens new avenues for metabolic and tissue-targeted therapies aimed at restoring the suppressive function of  $T_{reg}$  cell in chronic inflammatory skin disease.

### Editors' comment:

The SSAT inhibitor DA applied in this study is primarily used in veterinary medicine under the trade name Berenil to treat trypanosomiasis but is also approved by the Food and Drug Administration (FDA) for human use in protozoan infections<sup>7</sup>. Thus, the challenge will be to develop novel derivatives of the substance or even novel inhibitors.

### References:

1. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11:763-76.
2. Wallis D. Infection risk and biologics: current update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26:404-9.
3. Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. *Immunity.* 2023; 56:240-55.
4. Overacre-Delgoffe AE, Chikina M, Dadey RE, Yano H, Brunazzi EA, Shayan G. et al. Interferon- $\gamma$  drives Treg fragility to promote anti-tumor immunity. *Cell.* 2017; 169:1130-41.e11.
5. Puleston DJ, Baixauli F, Sanin DE, Edwards-Hicks J, Villa M, Kabat AM et al. Polyamine metabolism is a central determinant of helper T cell lineage fidelity. *Cell.* 2021; 184:4186-4202.e20.
6. Mahalingam SS, Jayaraman S, Bhaskaran N, Schneider E, Faddoul F, Paes da Silva A et al. Polyamine metabolism impacts T cell dysfunction in the oral mucosa of people living with HIV. *Nat. Commun.* 2023; 14, 399.
7. de Brito MG, Mengarda AC, Oliveira GL, Cirino ME, Silva TC, de Oliveira RN et al. Therapeutic Effect of Diminazene Aceturate on Parasitic Blood Fluke *Schistosoma mansoni* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64, e01372-20.