

Sophie Marie Sinz¹, Ulrich Koller², Bernadette Liemberger², Stefan Hainzl², Alfred Klausegger², Joerg von Hagen³, Norbert Müller⁴, Thomas Mohr⁵, Christopher Gerner⁵, Gazmend Temaj⁶, Martin Laimer¹, Hannelore Breitenbach-Koller⁷, Johann W. Bauer¹

Behandlung von schwerer junctionaler Epidermolysis bullosa mit Artesunat | Treating severe junctional epidermolysis bullosa with artesunate

- ¹ Department of Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg, Muellner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Austria
- ² EB House Austria, Research Program for Molecular Therapy of Genodermatoses, Department of Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg, Muellner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Austria
- ³ ryon-Greentech Accelerator, Mainzer Straße 41, 64579 Gernsheim, Germany
- ⁴ Department of Chemistry, Faculty of Science, University of South Bohemia, Českých Budějovicích, Branišovská 1760, 370 05 České Budějovice, Czech Republic
- ⁵ Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Vienna, 1090 Vienna, Austria
- ⁶ Human Genetics, Faculty of Pharmacy, College UBT, 10000 Pristina, Kosovo
- ⁷ Department of Biosciences and Medical Biology, University of Salzburg, 5020 Salzburg, Austria

Corresponding author: Johann W. Bauer (b.hofmann@salk.at)

Citation: Sinz SM, Koller U, Liemberger B, Hainzl S, Klausegger A, Hagen Jvon, Müller N, Mohr T, Gerner C, Temaj G, Laimer M, Breitenbach-Koller H, Bauer JW (2025) Treating severe junctional epidermolysis bullosa with artesunate. SKINdeep 1: e169584. <https://doi.org/10.1553/skindeep.2025.169584>

Subject editor: Georg Stingl

Received: 23 Aug 2025 | Approved: 03 Oct 2025 | Published: 02 Dec 2025

Zusammenfassung

Die schwere junctionale Epidermolysis bullosa (sJEB) ist eine seltene genetische, oft postpartal letale epitheliale Erkrankung, die vorwiegend durch biallelische Nonsense-/vorzeitige Terminationscodon (PTC)-Sequenzvarianten im *LAMB3*-Gen verursacht wird [1]. Zu den verheerenden klinischen Symptomen gehören generalisierte Blasenbildung bei der Geburt, periorifizielle Erosionen um Mund, Augen und Naseneingänge, signifikanter Verlust der Schleimhautoberflächen innerer Organe, heiseres Schreien, Husten und Atembeschwerden. Sepsis und allgemeines Gedeihversagen führen zum Tod der Patienten im frühen Säuglingsalter [2]. Durch gezielte Ribosomenveränderung in Hefe- und menschlichen Zellen wurde Artesunat als wirksamer Verstärker der Lamβ3-Proteintranslation identifiziert [3–6]. In dieser Arbeit zeigen Sinz et al. [7], dass die Anwendung von Artesunat sowohl auf sJEB-LAMB3-HaCat-Modellzellen als auch auf immortalisierten sJEB-LAMB3-Keratinozyten von Patienten zu einem signifikanten Anstieg des Lamβ3-Proteins führte (Abb.). Auf der Grundlage dieser Daten wurde Artesunat bei einem Neugeborenen mit sJEB, das homozygot bezüglich LAMB3-PTC-Mutation ist, in einer off-label-Indikation eingesetzt. Artesunat wurde gut vertragen. Das klinische Ansprechen zeigte ein gemischtes Bild: Während der ersten 5 Monate der Behandlung wurde nach Einschätzung des behandelnden Arztes keine Wirkung auf die Wundheilung (Gesäß und Flanken) beobachtet. Eine Immunfluoreszenzuntersuchung der Haut der Patientin wurde nach 5 Monaten Behandlung durchgeführt und zeigte einen marginalen Anstieg der Expression des Lamβ3-Proteins. Mit dem Erreichen einer oralen Dosis von täglich 40 mg begannen die Wunden der Patientin am Gesäß zu heilen. Der Allgemeinzustand

Abstract

Severe junctional epidermolysis bullosa (sJEB) is a rare genetic, often post-partum lethal epithelial disease that is predominantly caused by biallelic non-sense/premature termination codon (PTC) sequence variants in the *LAMB3* gene [1]. The devastating clinical manifestations include generalized blistering at birth, periorificial erosions around the mouth, eyes, and nares, significant loss of mucosal surfaces of the inner organs, a hoarse cry, cough and respiratory difficulties. Sepsis and a general failure to thrive result in patient mortality in early infancy [2]. Targeted ribosome editing in yeast and human cells identified artesunate as an efficient enhancer of lamβ3 protein translation [3–6]. In this work, Sinz et al. [7] showed that an application of artesunate to both sJEB-LAMB3 HaCat model cells and to immortalized sJEB-LAMB3 patient keratinocytes revealed a significant increase of lamβ3 protein (Fig.). Based on these data, artesunate was used in a newborn patient with sJEB, homozygous for a LAMB3 PTC mutation in an off-label indication. Artesunate was well tolerated. The clinical response was mixed: During the first five months of treatment, no effect on wound healing (nates and flanks) was observed according to the treating physician's assessment. An investigation of patient skin with immunofluorescence was performed after five months of treatment, revealing a marginal increase in the expression of lamβ3 protein. As oral dosing reached 40 mg daily, the patient's wounds on the nates began to heal gradually. However, the patient's general condition worsened, and she

stand der Patientin verschlechterte sich jedoch, und sie konnte nicht gerettet werden. Um die *in vitro* festgestellten Wirkungen von Artesunat für einen klinischen Nutzen bei sJEB-LAMB3-Patienten zu erreichen, ist eine höhere Dosierung erforderlich. Zu diesem Zweck werden derzeit Artesunat-Derivate entwickelt.

Kommentar

Die Umwidmung von Arzneimitteln ist ein sinnvoller Ansatz, um den langwierigen und kostspieligen Prozess der Suche und Entwicklung neuer Medikamente für Patienten mit seltenen Krankheiten zu beschleunigen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie erscheint es sinnvoll, Artesunat-Derivate ohne Peroxidbrücke zu entwickeln, um eine höhere Dosierung zu ermöglichen.

Verfasst von Johann Bauer

Korrespondenz: editors@skinonline.at

could not be saved. To promote the effects of artesunate *in vivo* that have been detected *in vitro* for the clinical benefit of sJEB-LAMB3 patients, higher dosing will be necessary. To this end, artesunate derivatives are being currently developed.

Comment

Drug repurposing is a valid approach to speed up the lengthy and costly process of finding and developing new medication for patients suffering from rare diseases. Based on the results of this study it seems prudent to develop artesunate derivatives without the peroxide bridge, thus allowing for higher dosing.

Written by Johann Bauer

Correspondence: editors@skinonline.at

<https://doi.org/10.61783/oegdv10906>

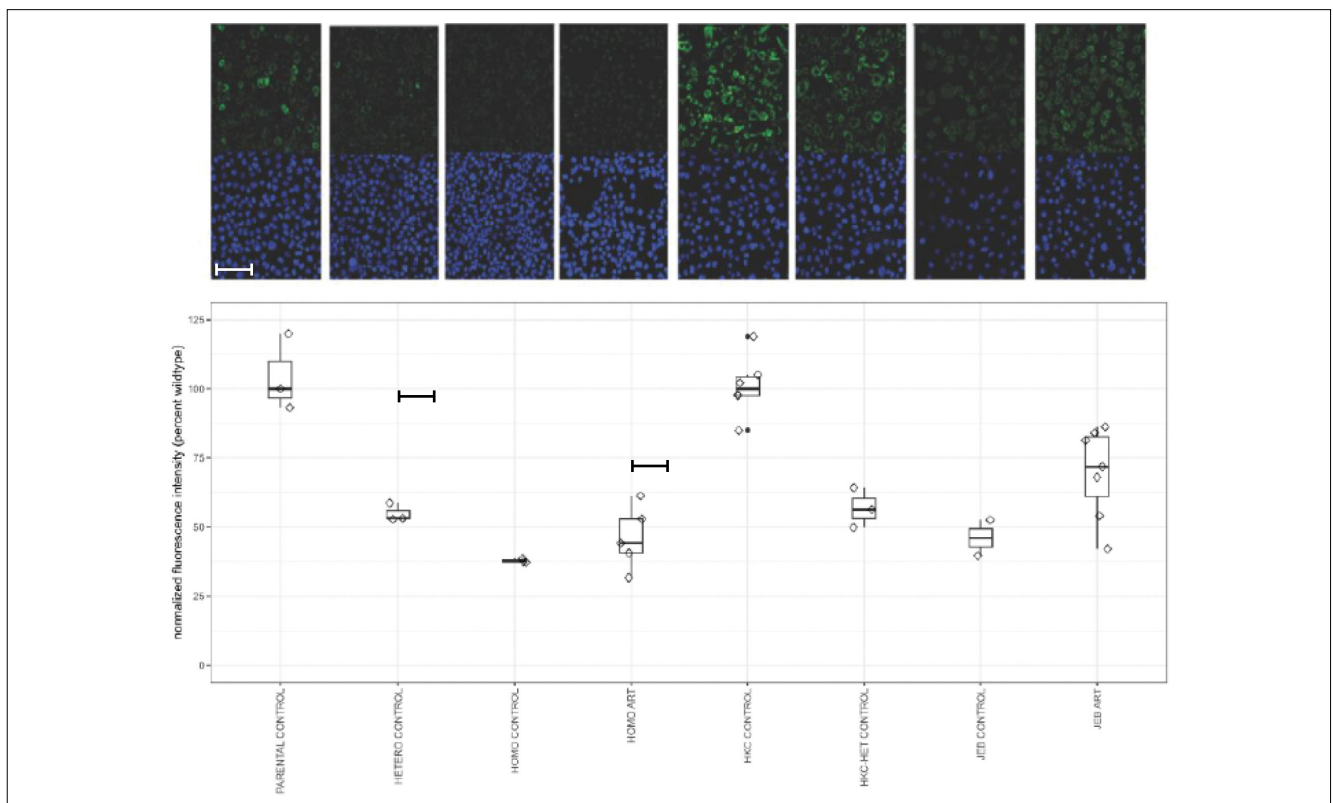


Abbildung. Immunfluoreszenz (IF)-Analyse von Keratinozyten, die mit α -Laminin- β_3 -Antikörper gefärbt wurden. HaCat-Modellzellen umfassen Proben PARENTAL CONTROL (ursprüngliche HaCat-Keratinozyten), HETERO CONTROL und HOMO CONTROL, wobei homozygote und heterozygote Defizite in der *LAMB3*-Expression unter Verwendung von CRISPR/Cas9 erzeugt wurden. HOMO ART, eine homozygote defiziente *LAMB3* R635X-Zellkultur, wurde 4 Tage lang mit 1 μ M Artesunat behandelt. Proben von E6/E7-immortalisierten Keratinozyten wurden aus Zellen gewonnen, die aus einem nicht betroffenen Probanden isoliert wurden, HKC CONTROL, von einem heterozygoten Träger von *LAMB3* R635X, HKC HET CONTROL, und von dem homozygoten Patienten, JEB-CONTROL, sowie von Zellen, die aus dem Patienten isoliert wurden, der 4 Tage lang mit 1 μ M Artesunat behandelt wurde, JEB-ART (*p*-Wert JEB-Kontrolle vs. JEB-ART: 0,053). Maßstab: 100 μ m.

Figure. Immunofluorescence (IF) analysis of keratinocytes stained with α -laminin β_3 antibody. HaCat model cells comprise samples PARENTAL CONTROL (original HaCat keratinocytes), HETERO CONTROL and HOMO CONTROL, where homozygous and heterozygous deficiencies in *LAMB3* expression were generated using CRISPR/Cas9 [7]. HOMO ART, a homozygote-deficient *LAMB3* R635X cell culture was treated with artesunate 1 μ M for 4 days. Samples of E6/E7-immortalized keratinocytes were derived from cells isolated from an unaffected proband, HKC CONTROL, from a *LAMB3* R635X heterozygous carrier, HKC HET CONTROL, and from the homozygous patient, JEB-CONTROL, and from cells isolated from the patient treated with artesunate 1 μ M for 4 days, JEB-ART (*p*-value JEB-control vs. JEB-ART: 0,053). Scale bar: 100 μ m.

Literatur | References

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183:614-27.
 2. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:55-60.
 3. Bauer JW, Brandl C, Haubenreisser O, Wimmer B, Weber M, Karl T et al. Specialized yeast ribosomes: a customized tool for selective mRNA translation. *PLoS One.* 2013;8:e67609. pone.0067609 [Epub 08.07.2013]
 4. Rathner A, Rathner P, Friedrich A, Wießner M, Kitzler CM, Scherthaner J et al. Drug development for target ribosomal protein rpL35/uL29 for repair of LAMB3R635X. rare skin disease epidermolysis bullosa. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;34:167-82.
 5. Moßhammer C. Ribosomal protein rpL35/uL29 as target for systemic repair of LAMB3R635XPTC mutation in epidermolysis bullosa: Studies in yeast and human PTC/PTC model system [Ph.D. Thesis]. Salzburg: Department of Biosciences and Medical Biology, University of Salzburg. 2021
 6. Wimmer B, Friedrich A, Poeltner K, Edobor G, Mosshammer C, Temaj G, et al. En route to targeted ribosome editing to replenish skin anchor protein LAMB3 in junctional epidermolysis bullosa. *JID Innov.* 2023;4:100240
 7. Sinz SM, Koller U, Liemberger B, Hainzl S, Klausegger A, Hagen J von, Müller N, Mohr T, Gerner C, Temaj G, Laimer M, Breitenbach-Koller H, Bauer JW. Treating severe junctional epidermolysis bullosa with artesunate. *SKINdeep* 2025;1:e169584.
-

Hier geht's direkt zum Artikel in SKINdeep:

