

Beitrag zum

HEINRICH AUSPITZ PREIS DER ÖGDV

Autorin:

KAROLINE STROBL**Januskinasen als therapeutisches Ziel bei vernarbender Alopezie**

Strobl K, Klufa J, Jin R, Artner-Gent L, Krauß D, Novoszel P, Strobl J, Sary G, Vujic I, Griss J, Holcman M, Farlik M, Homey B, Sibilia M, Bauer T. JAK-STAT1 as therapeutic target for EGFR deficiency-associated inflammation and scarring alopecia. *EMBO Molecular Medicine* (2024). DOI: 10.1038/s44321-024-00166-3

Die gezielte Blockade des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ist eine etablierte Strategie in der Krebstherapie, insbesondere bei Lungen- oder Darmkrebs. Eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen dieser Therapie ist jedoch eine chronische Entzündung des Haarfollikels, die zu irreversiblen, vernarbendem Haarverlust führen kann. Bislang gab es keine wirksame Behandlung für diese Form der Alopezie.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine Störung des EGFR-Signalwegs eine zellintrinsische Überaktivierung der Januskinasen (JAK)-STAT1-Signalkette in Haarfollikel-Stammzellen bewirkt. Diese Stammzellen besitzen ein sogenanntes Immunprivileg, das sie vor Immunangriffen schützen soll. Durch eine gestörte Hautbarriere und mikrobielle Dysbiose produzieren CD8-T-Zellen und natürliche Killerzellen das Zytokin Interferon-gamma, welches den JAK-STAT1-Signalweg weiter befeuert. Dies führt zur Aktivierung der Antigenpräsentation, zum Zusammenbruch des Immunprivilegs und letztlich zur Zerstörung der Stammzellen.

Biopsien von Patienten mit vernarbender Alopezie bestätigten sowohl eine verminderte EGFR-Expression als auch eine erhöhte Aktivierung des JAK-STAT1-Signalwegs. In präklinischen Modellen konnte die therapeutische Hemmung durch den topischen JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib die Entzündung deutlich reduzieren, das Immunprivileg wiederherstellen und

das Haarwachstum anregen. Dabei war eine möglichst frühe Behandlung entscheidend für die Reversibilität des Haarverlusts.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass JAK-Inhibitoren einen vielversprechenden Therapieansatz für vernarbende Alopezie darstellen könnten. Die identifizierten molekularen Signaturen deuten auf ein breites Wirkungsspektrum bei diversen Subtypen wie Follikulitis decalvans, Lichen planopilaris und frontal fibrosierende Alopezie hin. Erste translationale Studien sind bereits in Durchführung und zeigen ein positives Ansprechen bei vormals therapieresistenten Patienten.

Kurzbiographie

Karoline Strobl absolvierte 2019 ihren Master of Science in Biomedical and Molecular Sciences Research am King's College London im Labor von Marc Martinez-Llordella, PhD und setzte ihre Arbeit an regulatorischen T-Zellen im Labor von Prof. Alberto Sanchez-Fueyo fort. Anschließend untersuchte sie in ihrer Dissertation am Zentrum für Krebsforschung der Medizinischen

Universität Wien in der Forschungsgruppe von Thomas Bauer, PhD die Pathogenese der vernarbenden Alopezie. Die Ergebnisse wurden in *EMBO Molecular Medicine* 2024 publiziert und mit dem Heinrich Auspitz Preis der ÖGDV ausgezeichnet. Derzeit arbeitet sie als Postdoc an der Rolle von regulatorischen Immunzellen bei vernarbender Alopezie.