

Georg Stingl

Paradigmenwechsel in der Medizin am Beispiel der Dermatologie: auf dem Weg zu erhöhter Spezifität in Diagnose und Therapie

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, AKH Wien, Österreich

In den letzten zwei Jahrzehnten erleben wir in atemberaubender Geschwindigkeit eine Verbesserung und Vertiefung unseres Verständnisses der Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten, die bereits in vielen Fällen ihre klinische Umsetzung in Form gezielt wirksamer und gleichzeitig sicherer Therapien gefunden haben. Wie das? Was sind die Ursachen dieser höchst erfreulichen Entwicklung? Entscheidend war meiner Meinung nach das Jahr 1971, in dem der US-amerikanische Präsident Richard Nixon den „War on cancer“ verkündet hat mit der kaum vorstellbaren Vision, dieser Geißel der Menschheit in 25 Jahren wirksam beizukommen¹. Wenn auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht alle Arten von Krebs erfolgreich behandelt werden können, so sind gerade wir als Dermatolog:innen Zeugen dafür, dass manche Formen von schwarzem und weißem Hautkrebs auch in sehr fortgeschrittenem Stadium heilbar geworden sind. Was war geschehen? Das „War on cancer“-Programm bedeutete zuallererst eine finanzielle Investition von gigantischem Ausmaß, die, wenn auch nicht ausschließlich, doch vorzugsweise der grundlagenorientierten biomedizinischen Forschung über die intra- und extramuralen Programme der US National Institutes of Health zugute kam. Das hatte nicht nur direkten Einfluss auf die Krebsforschung, sondern auch auf alle anderen medizinischen Fachrichtungen. In anderen Ländern kam es bald zu ähnlichen Initiativen, wenn auch in kleinerem Ausmaß. Nicht ohne Stolz können wir feststellen, dass der österreichische Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) von Anfang an der Grundlagenforschung die höchste Priorität eingeräumt hat und sich in diesem Vorhaben auch von der Vox populi, die manchmal die Stimme kurzsichtiger Gesundheits- und Wissenschaftspolitiker inkludierte, nicht abbringen ließ. Ein entscheidender Faktor für den mit dem „Gang zu den Müttern“ verbundenen Erkenntnisgewinn, also für die Auf- und Entschlüsselung der Pathomechanismen von Krankheiten, war die Entwicklung von Technologien, die es überhaupt erst ermöglichten, physiologische und pathologische Prozesse auf zellulärer, subzellulärer und letztlich molekularer Ebene darzustellen und zu verfolgen. So prophezeite der amerikanische Immunologe Dr. William Paul in einer denkwürdigen Rede vor der „American Society of Clinical Investigation“ im Jahre 1981, dass sich seiner Meinung nach die klinische Forschung an der Schwelle eines goldenen Zeitalters befände, die zu einem

Georg Stingl

Paradigm shift in medicine using the example of dermatology: Towards increased specificity in diagnosis and therapy

Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Austria

Over the last two decades, we have seen a breathtaking improvement and deepening of our understanding of the etiology and pathogenesis of diseases, which in many cases has already been clinically implemented in the form of targeted, effective and safe therapies. How is this possible? What are the reasons for this highly encouraging development? In my opinion, the decisive factor was 1971, the year in which U.S. President Richard Nixon announced the ‘War on Cancer’ with the almost unimaginable vision of effectively combating this scourge of humanity within 25 years¹. Even if not all types of cancer can be treated successfully at the present time, we as dermatologists have been witness to the fact that some forms of black and white skin cancer have become curable, even at a very advanced stage.

What had happened? The ‘War on Cancer’ program meant first and foremost a financial investment of gigantic proportions, which, if not exclusively, then preferably benefited basic biomedical research via the intramural and extramural programs supported by the U.S. National Institutes of Health. This had a direct impact not only on cancer research, but also on all other medical specialties. Similar initiatives soon emerged in other countries, albeit on a smaller scale. We are proud to say that the Austrian Science Fund (FWF) gave top priority to basic research from the very beginning and did not allow itself to be dissuaded in this endeavor by the vox populi, which sometimes included the voices of short-sighted health and science politicians. A decisive factor in gaining the knowledge associated with “going to the mothers” (i.e., for deciphering and decoding the pathomechanisms of diseases) was the development of technologies that made it possible to visualize and track physiological and pathological processes at the cellular, subcellular and, ultimately, molecular level. In a memorable speech given to the American Society of Clinical Investigation in 1981, the American immunologist Dr. William Paul predicted that, in his opinion, clinical research was on the threshold of a golden age that would lead to a veritable “true accomplishment”

veritablen Erkenntnisgewinn („true accomplishment“) führen und letztlich auch in einem goldenen Zeitalter der Medizin, d.h. der erfolgreichen Prävention, Diagnose und Therapie von bisher als unheilbar geltenden Krankheiten münden sollte. Neu entwickelte Technologien, nämlich die Herstellung monoklonaler Antikörper sowie die Klonierung von Genen und Zellen, seien Grund für seinen Optimismus, so Dr. Paul².

Das uns Dermatologen heute zur Verfügung stehende therapeutische Armamentarium zeigt, dass Dr. Pauls Vorhersage sich eindrücklich bewahrheitet hat. Die Hybridomtechnologie und die rekombinante DNA-Technologie erlauben uns die Herstellung jener Biologika, die in Form humanisierter bzw. humaner monoklonaler Antikörper jene Zielstrukturen spezifisch erkennen und ausschalten, die in der Entstehung und Perpetuierung neoplastischer, entzündlicher, autoimmunologischer und allergischer Hautkrankheiten^{3,4} eine entscheidende Rolle spielen und in Form rekombinanter Proteine als Impfstoffe gegen humane Papillomviren⁵ und Varicella-Zoster-Viren⁶ eingesetzt werden. Amplifizierungsverfahren für Gensequenzen (Polymerase-Kettenreaktion) sind heute aus der Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen (z.B. Herpesviren, Chlamydien, humane Papillomviren) nicht mehr wegzudenken und machen es in Kombination mit neuen hocheffizienten Sequenzierungsverfahren (next generation sequencing) von Nucleinsäuren und Eiweißkörpern, auch auf Einzelzellebene, möglich, bestimmte Molekülklassen ganzheitlich (z.B. Genom, Proteom, Metabolom, Lipidom) zu erfassen und krankheitsassoziierte Polymorphismen bzw. Mutationen aufzuspüren^{7,8}.

Dies hat zur Aufklärung der molekularen Basis seltener und bisher nicht diagnostizierter Erkrankungen und, darauf aufbauend, zur Entwicklung neuer Therapieansätze für die Krankheitsbilder geführt^{9,10}.

Erfreulicherweise hat auch die Möglichkeit des therapeutischen Gen-Transfers bzw. der Gentherapie vor den Toren der Dermatologie nicht Halt gemacht, wie sich anhand des Einsatzes onkolytischer Viren beim metastasierten Melanom¹¹ sowie der Herstellung einer beanspruchbaren dermo-epidermalen Adhäsion bei Patienten mit Epidermolysis bullosa^{12,13} eindrucksvoll nachweisen lässt. Sogar die selektive Entfernung unerwünschter, d.h. krankmachender Gensequenzen ist nicht länger als reines Hirngespinnst zu werten, seit Emanuelle Charpentier und Jennifer Doudna jenen Mechanismus aufgeklärt haben, der es Bakterien erlaubt, unerwünschte virale Sequenzen in ihrer DNA aufzuspüren, sich ihrer gezielt zu entledigen und gegebenenfalls durch „gesunde“ Bausteine zu ersetzen¹⁴. Dieses Prinzip der molekularen Gen-Chirurgie (gene editing) findet nun auch in Säugetierzellen seine Anwendung. Gegenwärtig wird die Tauglichkeit dieses Ansatzes bei Patienten mit Sichelzellanämie geprüft¹⁵.

Es soll nun nicht der Eindruck entstehen, als wären alle die Medizin revolutionierenden Technologien nur im Bereich der Zell- und Molekularbiologie angesiedelt. So werden beispielsweise (i) die Nanotechnologie die Effizienz, Verträglichkeit und auch Sicherheit topischer Therapiemaßnahmen (Einschleusung epi-

and ultimately to a golden age of medicine: It would become possible to successfully prevent, diagnose and treat diseases previously considered incurable. Newly developed technologies, namely the production of monoclonal antibodies and the cloning of genes and cells, are the reason for his optimism, according to Dr. Paul².

The therapeutic armamentarium available to us as dermatologists today shows that Dr. Paul's prediction has proven to be true to an impressive degree. Hybridoma technology and recombinant DNA technology allow us to produce biologics in the form of humanized or human monoclonal antibodies that specifically recognize and deactivate those target structures that play a decisive role in the development and perpetuation of neoplastic, inflammatory, autoimmune and allergic skin diseases^{3,4} and are used in the form of recombinant proteins as vaccines against human papillomaviruses⁵ and varicella zoster viruses⁶. Amplification procedures for gene sequences (polymerase chain reaction) are familiar today in the context of the diagnosis of sexually transmitted diseases (e.g., herpes viruses, chlamydia, human papillomaviruses) and, in combination with new, highly efficient sequencing methods (next generation sequencing) of nucleic acids and proteins, even at the single cell level, make it possible to record certain classes of molecules holistically (e.g., genome, proteome, metabolome, lipidome) and to detect disease-associated polymorphisms or mutations^{7,8}. This has led to the elucidation of the molecular basis of rare and previously undiagnosed diseases and, building on this, to the development of new therapeutic approaches for these disorders^{9,10}.

Fortunately, the possibility of therapeutic gene transfer or gene therapy has not stopped at the gates of dermatology either, as can be impressively demonstrated by the use of oncolytic viruses in metastatic melanoma¹¹ and the creation of a resilient form of dermo-epidermal adhesion in patients with epidermolysis bullosa^{12,13}. Even the selective removal of undesirable (i.e., pathogenic) gene sequences can no longer be regarded as a mere pipe dream, since Emanuelle Charpentier and Jennifer Doudna have elucidated the mechanism that allows bacteria to detect undesirable viral sequences in their DNA, get rid of them in a targeted manner and replace them with “healthy” building blocks if necessary¹⁴. This principle of molecular gene surgery (gene editing) is now also being used in mammalian cells. The suitability of this approach is currently being tested in patients with sickle cell anemia¹⁵. This should not give the impression that all technologies revolutionizing medicine are only located in the field of cell and molecular biology. For example, (i) nanotechnology will significantly improve the efficiency, tolerability and safety of topical therapeutic measures (infiltration of epicutaneously applied pharmaceuticals into the skin) as well as epicutaneously applied vaccines¹⁶; (ii) new imaging techniques,

kutan applizierter Pharmaka in die Haut) sowie auch epikutan applizierter Impfstoffe deutlich verbessern¹⁶, (ii) neue Imaging-Verfahren, auch auf große Distanz, eine verfeinerte Diagnostik und posttherapeutische Nachverfolgung neoplastischer, aber auch anderer Hautkrankheiten möglich machen^{17,18}, und (iii) Robotik sowie Bionik die verlorene Integrität und Funktionalität des Integuments und seiner Untereinheiten wiederherstellen^{19,20}. Dass dabei der Bioinformatik, d.h. der Sammlung, Analyse und Interpretation der riesigen Datenmengen eine besondere Bedeutung zukommt, versteht sich von selbst. Noch ein Satz zur künstlichen Intelligenz²¹: dass sich neuronale Netze und deep learning-Algorithmen sogar erfahrenen Dermatologen gegenüber in der treffgenauen Unterscheidung zwischen benignen und malignen pigmentierten Hautläsionen als überlegen erwiesen haben^{22,23}, sollte uns allen zu denken geben, auch was den möglichen Ersatz fachärztlicher Expertise durch die Maschine in anderen Bereichen unseres Faches betrifft (z.B. Histopathologie).

Diese rasche und naturgemäß unvollständige tour d'horizon über die Entwicklung unseres Faches im letzten halben Jahrhundert zeigt klar, dass der auf methodologisch einwandfreie und reproduzierbare experimenteller Forschung beruhende Erkenntnisgewinn und seine klinische Anwendung die Verhütung, Erkennung und Behandlung von Krankheiten in einem bisher ungehörten Maße verändert hat und zwar eindeutig zum Besseren. Die Medizin ist also mit Fug und Recht als Naturwissenschaft angekommen, und man kann durchaus von einem goldenen Zeitalter der Medizin sprechen. Damit dieses lebe, wachse und blühe, muss sichergestellt werden, dass wir als Ärzte die sich stetig erneuernden und zunehmend komplexeren wissenschaftlichen Erkenntnisse aufnehmen und verstehen lernen, um sie den uns anvertrauten Patienten in wohlüberlegter Form verantwortungsvoll zugutekommen zu lassen. Eine verbesserte naturwissenschaftliche Aus- und Weiterbildung von Medizinern erachte ich für unabdingbar, ebenso wie das stete Eingedenken, dass trotz aller Technologisierung, administrativer Vereinheitlichung, Automatisierung und daher auch Bürokratisierung die Empathie und die Zuwendung zum Patienten und seinen/ihren Nöten einen guten Arzt, eine gute Ärztin ausmachen.

Korrespondenz: georg.stingl@meduniwien.ac.at

Literatur

1. DeVita V. T. The 'War on Cancer' and its impact. *Nat Clin Pract Oncol.* 2004;1(2):55.
2. Paul W.E. Clinical investigation – on the threshold of a golden era? *J Clin Invest.* 1981;68(3):823-6.
3. Chandler D, Bewley A. Biologics in dermatology. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6(4):557-78.
4. N. Brownstone: Dermatology Drug pipeline. *Dermatology Times.* 2023;44:48
5. Mo Y, Ma J, Zhang H, Shen J, Chen J, Hong J, et al. Prophylactic and therapeutic HPV vaccines: current scenario and perspectives. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:909223.
6. Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, Willer DO, Vink P, Tavares-Da-Silva F. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions. *Vaccine* 2023;41(1):36-48.
7. Doolan BJ, McGrath JA, Onoufriadis A. A clinician's guide to omics resources in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:858.

even at a great distance, enable refined diagnostics and post-therapeutic follow-up of neoplastic and other skin diseases^{17,18}; and (iii) robotics and bionics restore the lost integrity and functionality of the integument and its subunits^{19,20}. It goes without saying that bioinformatics (i.e., the collection, analysis and interpretation of huge amounts of data) is of particular importance. One more sentence on artificial intelligence²¹: The fact that neural networks and deep learning algorithms have proven to be superior even to experienced dermatologists in the accurate differentiation between benign and malignant pigmented skin lesions^{22,23} should give us all pause for thought, also with regard to the possible replacement of specialist medical expertise by machines in other areas of our field (e.g., histopathology).

This quick and naturally incomplete tour d'horizon on the development of our discipline over the last half century clearly shows that the knowledge gained from methodologically sound and reproducible experimental research and its clinical application has changed the prevention, detection and treatment of diseases to an unprecedented extent and clearly for the better. Medicine that can therefore justifiably be described as Science has arrived, and we can certainly speak of a golden age of medicine. For this to continue, grow and flourish, we as doctors must ensure that we absorb and learn to understand the constantly evolving and increasingly complex scientific findings, enabling us to benefit the patients entrusted to us. I consider improved scientific training and further education for doctors to be indispensable, and I consider it important to remember that - despite all the advances in technology, administrative standardization, automation and thus also bureaucratization, the empathy and attention granted to patients and their needs are what make a good doctor.

Correspondence: georg.stingl@meduniwien.ac.at

8. Reynolds G, Vegh P, Fletcher J, Poyner EFM, Stephenson E, Goh I, et al. Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease. *Science* 2021;371(6527):eaba6500.
9. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-1032.
10. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-38.
11. Hong B, Sahu U, Mullarkey M P, Kaur B. Replication and spread of oncolytic herpes simplex virus in solid tumors. *Viruses* 2022;14(1):118.
12. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini F, De Rosa L, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 2017;551(7680):327-32.
13. Dhillon S. Beremagene geperpavec: First Approval. *Drugs* 2023;83(12):1131-5.
14. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014;346(6213):1258-96.
15. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace B K, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and beta-Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252-60.
16. DeLouise LA. Applications of nanotechnology in dermatology. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):964-75.
17. Schneider SL, Kohli I, Hamzavi IH, Council ML, Rossi AM, Ozog DM. Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1114-20.
18. Schneider SL, Kohli I, Hamzavi IH, Council ML, Rossi AM, Ozog DM. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1121-31.
19. Draelos MT, Draelos ZD. Robotic cosmetic dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(2):87-8.
20. Wenig T, Zhang W, Xia Y, Wu P, Yang M, Jin R, et al. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *J Tissue Eng*. 2021;12:20417314211028574.
21. Young AT, Xiong M, Pfau J, Keiser MJ, Wei ML. Artificial Intelligence in Dermatology: A Primer. *J Invest Dermatol*. 2020; 140 (8):1504-1512.
22. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542(7639):115-118.
23. Tschandl P, Codella N, Akay BN, Argenziano G, Braun RP, Cabo H, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(7):938-947.