

Nicole Golob-Schwarzl

Inhibition der eukaryotischen Translations-Faktoren bei Psoriasis

Golob-Schwarzl N, Pilic J, Benezeder T, Bordag N, Painsi C, Wolf P. Eukaryotic Initiation Factor 4E (eIF4E) as a Target of Anti-Psoriatic Treatment. *J Invest Dermatol.* 2024;144:500–8.e3. doi: 10.1016/j.jid.2022.12.028. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37865179

Die Entwicklung von Biologika, einschließlich der neuesten Klassen von Anti-IL-17- und Anti-IL-23-Antikörpern, hat die systemische Behandlung der Psoriasis revolutioniert, doch bei der topischen Behandlung wurden nur geringe Fortschritte erzielt¹⁻³. Steroide und Vitamin-D₃-Analoge werden am häufigsten als topische Wirkstoffe bei Patienten mit leichten Formen der Psoriasis (die etwa 90% der Psoriasis-Fälle ausmachen) eingesetzt. Abgesehen von Änderungen in der pharmazeutischen Formulierung wurden diese Wirkstoffe in den letzten Jahren nicht weiterentwickelt⁴⁻⁶. Daher ist die Entwicklung neuer topischer Behandlungsmethoden wünschenswert.

Der eukaryotische Translations-Initiationsfaktor 4E (eIF4E) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Genexpression und wesentlicher zellulärer Prozesse wie Proliferation, Apoptose und Differenzierung⁷. Die Veröffentlichung befasst sich mit der Rolle von eIF4E in der Pathophysiologie der Psoriasis. Die Hemmung von eIF4E durch siRNA oder Briciclib, einen niedermolekularen eIF4E-Inhibitor, reduzierte die Expression von eIF4E selbst und seiner beiden Komplexpartner eIF4A und G sowie anderer eIFs (z.B. eIF1A, eIF2α, eIF3A, eIF3B, eIF5 und eIF6). Durch diese Hemmung wurde auch die psoriatische Entzündung sowohl in den Imiquimod- und TGFβ-Mausmodellen als auch in einem menschlichen 3D-Psoriasismodell unterdrückt. Die Herabregulierung von eIF4E und den anderen eIFs durch die Verwendung von Briciclib (insbesondere bei topischer Verabreichung) war mit einer Normalisierung der Zellproliferation, einer Wiederherstellung der gestörten entzündlichen Mikroumgebung und der epidermalen Hyperplasie der Psoriasis sowie einer Normalisierung der Spiegel von pro-inflammatorischen Zytokinen (z.B. TNFα, IL-1β, IL-17 und IL-22) und Keratinozyten-Differenzierungsmarkern (z.B. KRT16 und FLG) verbunden. Diese Ergebnisse zeigen ein Translationsungleichgewicht und unterstreichen die kritische Rolle von eIF4E und anderen eIFs in der Pathophysiologie der Psoriasis. Diese Arbeit eröffnet neue Wege für die Entwicklung neuartiger topischer Behandlungsstrategien gegen Psoriasis, die auf eIF4E abzielen.

Korrespondenz: nicole.golob@medunigraz.at

Kommentar: Die Hemmung der Proteintranslation stellt tatsächlich eine neue vielversprechende Option in der Lokalthherapie der Psoriasis dar. Bleibt abzuwarten, ob es gelingen wird, diese Strategie in klinischen Studien erfolgreich zu testen.

SKINdeep: editors@skinonline.at

Nicole Golob-Schwarzl

Inhibition of eukaryotic initiation factors in psoriasis

Golob-Schwarzl N, Pilic J, Benezeder T, Bordag N, Painsi C, Wolf P. Eukaryotic Initiation Factor 4E (eIF4E) as a Target of Anti-Psoriatic Treatment. *J Invest Dermatol.* 2024;144:500–8.e3. doi: 10.1016/j.jid.2022.12.028. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37865179

The development of biologics, including the latest classes of anti-IL-17 and anti-IL-23 antibodies, has revolutionized the systemic treatment of psoriasis, but little progress has been made in topical treatment¹⁻³. Steroids and vitamin D₃ analogs are most commonly used as topical agents in patients with mild forms of psoriasis (comprising about 90% of the psoriatic patient population). Apart from changes in their pharmaceutical formulations, these agents have not been further developed in recent years⁴⁻⁶. Therefore, the development of new topical treatments is desirable.

Eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) plays a crucial role in the regulation of gene expression and essential cellular processes such as proliferation, apoptosis and differentiation⁷. The paper addresses the role in the pathophysiology of psoriasis. Inhibition of eIF4E by siRNA or briciclib, a small molecule eIF4E inhibitor, reduced the expression of eIF4E itself and its two complex partner's eIF4A and G, as well as other eIFs (e.g., eIF1A, eIF2α, eIF3A, eIF3B, eIF5 and eIF6). This inhibition also abolished psoriatic inflammation in both the imiquimod and TGFβ mouse models as well as in a human 3D psoriasis model. Downregulation of eIF4E and the other eIFs by the use of briciclib (especially when administered topically) was associated with normalization of cell proliferation, restoration of the disrupted inflammatory microenvironment and epidermal hyperplasia of psoriasis, and normalization of levels of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNFα, IL-1β, IL-17 and IL-22) and keratinocyte differentiation markers (e.g., KRT16 and FLG). These results demonstrate a translational imbalance and emphasize the critical role of eIF4E and other eIFs in the pathophysiology of psoriasis. This work opens new avenues for the development of novel topical treatment strategies against psoriasis targeting eIF4E.

Correspondence: nicole.golob@medunigraz.at

Commentary: Inhibiting protein translation is indeed a promising new option in the topical treatment of psoriasis. It remains to be seen whether this strategy can be successfully tested in clinical trials.

SKINdeep: editors@skinonline.at

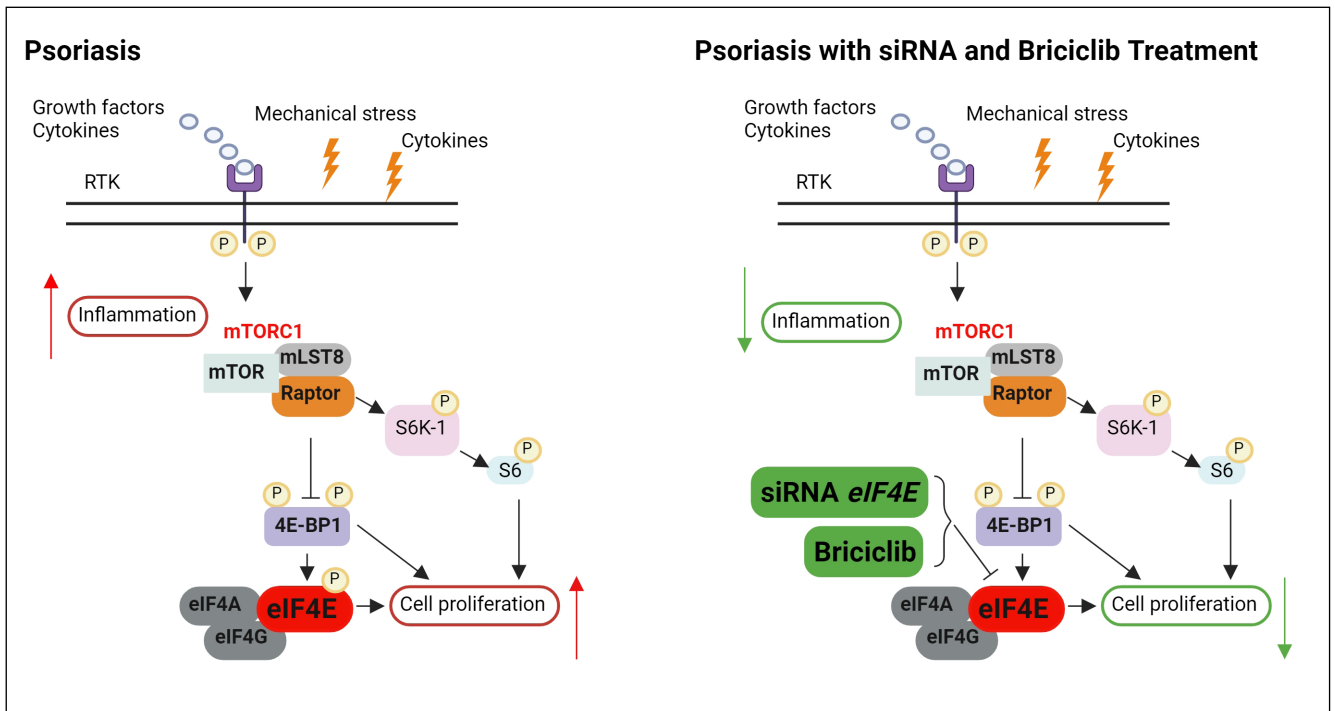


Abbildung 1. Die Rolle von eIF4E bei der Translationskontrolle der Psoriasis. Der eIF4F-Komplex, bestehend aus eIF4E, dem Capbindenden Protein, das für die Bindung von eIF4F an die mRNA-Cap-Struktur verantwortlich ist, eIF4A, einer RNA-Helikase, die für die Spaltung der lokalen Sekundärstruktur erforderlich ist und den Zugang des 43S-Ribosomenkomplexes zur mRNA-Vorlage erleichtert, und eIF4G, einem Gerüstprotein, das die Bindung der mRNA an den 43S-Präinitiationskomplex vermittelt, stimuliert die Rekrutierung von Ribosomen an die mRNA-Vorlage. Der Aufbau des eIF4F-Komplexes wird durch den mTOR-Signalweg gesteuert. Unsere früheren Daten haben gezeigt, dass die Hemmung von eIF4E durch siRNA oder Briciclib, einen niedermolekularen eIF4E-Inhibitor, die Entzündung bei Psoriasis reduziert. Abbildung wurde erstellt mit BioRender.com.

Figure 1. The role of eIF4E in translational control of psoriasis. The eIF4F complex, consisting of eIF4E, the cap-binding protein responsible for the binding of eIF4F to the mRNA cap structure, eIF4A, an RNA helicase, which is required for cleavage of the local secondary structure and facilitates access of the 43S ribosome complex to the mRNA template, and eIF4G, a scaffold protein that mediates binding of mRNA to the 43S preinitiation complex, stimulates recruitment of ribosomes to the mRNA template. The assembly of the eIF4F complex is controlled by the mTOR signaling pathway. Our previous data have shown that inhibition of eIF4E by siRNA or briciclib, a small molecule eIF4E inhibitor, reduces psoriatic inflammation. Created with BioRender.com.

Literatur

1. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405–17.
2. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. ERASURE Study Group, FIXTURE Study Group Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New Engl J Med.* 2014;371:326–38.
3. Reich K, Jackson K, Ball S, Garces S, Kerr L, Chua L, et al. Ixekizumab pharmacokinetics, Anti-Drug antibodies, and efficacy through 60 weeks of Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2018;138:2168–73.
4. Benezeder T, Painsi C, Patra VK, Dey S, Holcman M, Lange-Asschenfeldt B, et al. Dithranol targets keratinocytes, their crosstalk with neutrophils and inhibits the IL-36 inflammatory loop in psoriasis. *eLife* 2020;9:e56991.
5. Langley RG, Gupta A, Papp K, Wexler D, Østerdal ML, Curčić D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology* 2011;222:148–56.
6. Schaarschmidt ML, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Derm-Venereol.* 2015;95:572–8.
7. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes. *Cell* 2009;136:731–45.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10204>