



# JOURNAL CLUB

Theresa Benezeder und Peter Wolf

## Photo(chemo)therapie bei kutanem T-Zell-Lymphom: Wie sie funktioniert und warum sie so wirksam ist

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz

Yu Z, Vieyra-Garcia P, Benezeder T, Crouch JD, Kim IR, O'Malley JT, et al. **Phototherapy restores deficient type I IFN production and enhances antitumor responses in mycosis fungoides.** *J Invest Dermatol.* 2024;144(3):621–32 e1.

In gemeinsamer Anstrengung haben die Arbeitsgruppen um Rachael Clark in Boston und Peter Wolf in Graz in den letzten Jahren die molekularen Wirkmechanismen der Photo(chemo)therapie beim kutanen T-Zell-Lymphom untersucht<sup>1-5</sup>. Zielgerichtete Behandlung („targeted therapy“) ist das Schlagwort

Theresa Benezeder and Peter Wolf

## Photo(chemo)therapy for cutaneous T-cell lymphoma: How it works and why it is so effective

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Graz

Yu Z, Vieyra-Garcia P, Benezeder T, Crouch JD, Kim IR, O'Malley JT, et al. **Phototherapy restores deficient type I IFN production and enhances antitumor responses in mycosis fungoides.** *J Invest Dermatol.* 2024;144(3):621–32 e1.

In a joint effort, the research groups led by Rachael Clark in Boston and Peter Wolf in Graz have been investigating the molecular mechanisms of action of photo(chemo)therapy in cutaneous T-cell lymphoma in recent years<sup>1-5</sup>. Targeted treatment (“targeted therapy“) is a frequent-

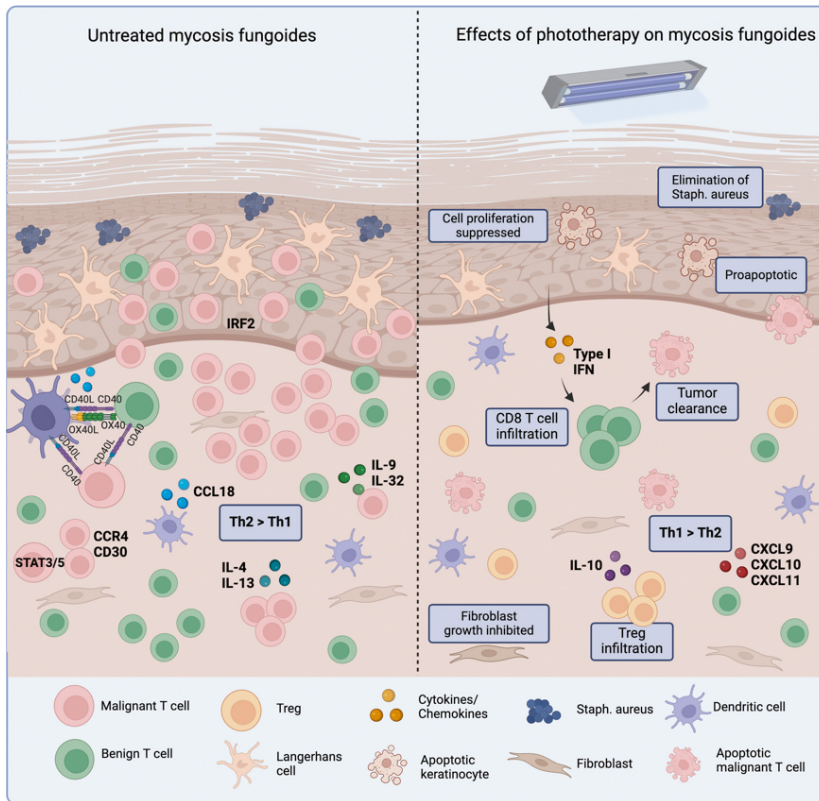


Abbildung 1. Therapeutische Mechanismen der Photo(chemo)therapie bei Mycosis fungoides. Erstellt in BioRender. Benezeder, T. (2024) <https://BioRender.com/f99d101>

Figure 1: Therapeutic mechanisms of photo(chemo)therapy Created in BioRender. Benezeder, T. (2024) <https://BioRender.com/f99d101>

dieser Tage in der gesamten Medizin. Die diesbezügliche Herausforderung ist jedoch, dass viele Reaktionsketten in der Pathophysiologie der meisten Erkrankungen redundant angelegt sind und bei der gezielten Blockade an bestimmten Schlüsselzielstrukturen durch die Entfaltung paralleler Reaktionsketten umgangen werden. Multi-Targeting oder die Anwendung von Kombinationstherapien könnten dafür die Lösung sein. Während noch vor Jahren propagiert wurde, dass Photo(chemo)therapie in der Behandlung von Hautkrankheiten eine unspezifische Wirkung aufwies, scheint die Therapie gerade deswegen so wirksam zu sein, da sie verschiedene Wirkkomponenten aufweist, einschließlich einer pro-apoptischen, immunomodulatorischen, antiprurischen, antifibrotischen und pro-präbiotischen Wirkung<sup>6</sup>. Diese Komponenten dürften in Kombination für die hervorragende Wirkung der Photo(chemo)therapie beim kutanen T-Zell-Lymphom, insbesondere der Mycosis fungoides (MF) relevant sein.

Während Clark, Wolf und ihre Mitarbeiter in den letzten Jahren mit ihren Arbeiten die Bedeutung der Blockade von IL-9<sup>1</sup> sowie IL-32<sup>4</sup>, die Regulierung der Expression bestimmter Chemokine<sup>3</sup>, die Eliminierung von benignen Entzündungszellen sowie die Beeinflussung der c-Kit- und OX40-Signalübertragung<sup>4</sup> als Wirkmechanismen der Photo(chemo)therapie und somit konsekutiv auch als neuen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von MF in den Raum stellten, fokussierte die jüngste Arbeit auf die Typ-I-IFN-Genexpression in der Haut von MF. Yu et al.<sup>5</sup> konnten mittels Transkriptionsprofilierung nun eine deutlich verringerte Typ-I-IFN-Genexpression in unbehandelten MF-Hautläsionen im Vergleich zu gesunder Haut feststellen. Die Typ-I-IFN-Expression bei MF korrelierte mit Antigen-präsentierenden Zellen-assoziiertem IRF5 vor der Psoralen-plus-UVA(PUVA)-Therapie und epitheliale ULBP2 nach der Therapie, was auf eine Verstärkung des epithelialen Typ-I-IFN hindeutet. Immunfärbungen bestätigten eine reduzierte Ausgangs-Typ-I-IFN-Produktion bei MF und erhöhte Werte nach PUVA bei Patienten, deren Hautveränderungen auf die Therapie ansprachen. Das Ansprechen war mit einer erhöhten Typ-I-IFN-Expression, einer verstärkten Rekrutierung von CD8<sup>+</sup> T-Zellen in Hautläsionen und der Expression von Genen, die mit einer antigenspezifischen T-Zell-Aktivierung assoziiert sind, verbunden. IFN $\kappa$ , ein von Keratinozyten abgeleiteter Induktor von Typ-I-IFN, wurde durch PUVA hinaufreguliert und dessen Expression korrelierte mit der Hochregulierung anderer Typ-I-IFN. *In vitro* verringerte die Deletion von Keratinozyten-IFN $\kappa$  die konstitutive- und PUVA-induzierte Expression von Typ-I-IFN und IFN Response-Genen.

Die Analysen von Yu et al.<sup>5</sup> ergaben auch, wie im begleitenden Kommentar<sup>7</sup> bekräftigend ausgeführt wird, dass bei Patienten mit effektiver Tumorbeseitigung (> 90% Beseitigung des malignen Klon) nach PUVA tendenziell eine starke Induktion von IFN-Reaktionen auftrat, während bei Patienten mit geringer bis mittlerer Tumorbeseitigung nach PUVA nur geringe Veränderungen der IFN-Reaktionen auftraten. Bemerkenswert ist, dass die bei Patienten mit effektiver Tumorbeseitigung beobachtete erhöhte IFN-Reaktion mit einer

ly heard buzzword in medicine today. The challenge of this treatment, however, is that many reaction chains in the pathophysiology of most diseases are redundantly designed; thus, they can be bypassed by the development of parallel reaction chains when specific key target structures are blocked. Multi-targeting strategies or the application of combination therapies could be the solution here. While scientists still propagated the idea years ago that photo(chemo)therapy had a non-specific effect in the treatment of skin diseases, this therapy seems to be particularly effective due to its active components, which have pro-apoptotic, immunomodulatory, antipruritic, antifibrotic, and pro-prebiotic effects<sup>6</sup>. Combined, these components may be responsible for the excellent effect of photo(chemo)therapy in cases of cutaneous T-cell lymphoma, and especially of mycosis fungoides.

Clark, Wolf, and their colleagues have suggested the importance of blocking IL-9<sup>1</sup> and IL-32<sup>4</sup> in recent years, as this regulates the expression of certain chemokines<sup>3</sup>, eliminates benign inflammatory cells, and influences c-Kit, and OX40 signaling<sup>4</sup> as mechanisms of action of photo(chemo)therapy. Their most recent work focused on type I IFN gene expression in the skin of patients with mycosis fungoides (MF) as a target for a new therapeutic approach for the treatment of the disease Yu et al.<sup>5</sup> performed transcription profiling to show that the type I IFN gene expression in untreated MF skin lesions was significantly reduced compared to expression in healthy skin. Type I IFN expression in MF correlated with antigen-presenting, cell-associated IRF5 before psoralen-plus-UVA (PUVA) therapy and epithelial ULBP2 after therapy, suggesting an enhancement of epithelial type I IFN. Immunofluorescence studies confirmed reduced baseline type I IFN production in MF and increased levels after PUVA in patients whose skin lesions responded to therapy. This response was associated with an increase in type I IFN expression, CD8<sup>+</sup> T cell recruitment in skin lesions, and the expression of genes associated with antigen-specific T cell activation. IFN $\kappa$ , a keratinocyte-derived inducer of type I IFN, is upregulated by PUVA, and its expression has been correlated with the upregulation of other type I IFN. *In vitro*, the deletion of keratinocyte IFN $\kappa$  reduced the constitutive and PUVA-induced expression of type I IFN and IFN response genes.

Analyses by Yu et al.<sup>5</sup> also revealed, as corroborated in the accompanying commentary<sup>7</sup>, that patients with effective tumor clearance (> 90% clearance of the malignant clone) after PUVA tended to display a strong induction in IFN responses, whereas patients with low to moderate tumor clearance after PUVA displayed only slight changes in IFN responses. Remarkably, the enhanced IFN response observed in patients with effective tumor clearance was associated with significant increases in CD8<sup>+</sup> T cells in the skin, as well as the recruitment of new benign T cell clones. Together, these data suggest that PUVA-induced IFN production promotes effective anti-

signifikanten Zunahme von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in der Haut sowie der Rekrutierung neuer gutartiger T-Zell-Klone einherging. Zusammengefasst deuten diese Daten darauf hin, dass die PUVA-induzierte IFN-Produktion eine effektive Antitumorimmunität fördert, indem sie die Rekrutierung von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und die Effektorfunktion in betroffenen Hautläsionen vorantreibt.

Korrespondenz: peter.wolf@medunigraz.at

**Kommentar:**

PUVA bleibt ein Mainstay in der Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms<sup>8</sup>. Die jüngste Arbeit von Clark, Wolf et al. entlarvt mit der PUVA-induzierten Expression von Typ-I-IFN und IFN Response-Genen einen weiteren wichtigen Wirkmechanismus dieser bei MF hocheffektiven Multi-target-Therapie. Die Ergebnisse scheinen auch zu erklären, warum MF gewöhnlich in sonnengeschützter Haut zuerst entsteht, nämlich aufgrund der zu geringen Expression von Typ-I-IFN.

Korrespondenz: editors@skinonline.at

tumor immunity by driving the CD8+ T cell recruitment and effector function in affected skin lesions.

Correspondence: peter.wolf@medunigraz.at

**Comment:**

PUVA remains a mainstay in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma<sup>8</sup>. The recent work by Clark, Wolf et al. reveals another important mechanism of action for this highly effective multi-target therapy for MF: The PUVA-induced expression of type I IFN and IFN response genes. The results also seem to explain why MF usually first develops in sun-protected skin, namely due to the low expression of type I IFN.

Correspondence: editors@skinonline.at

**Literatur:**

1. Vieyra-Garcia PA, Wei T, Naym DG, Fredholm S, Fink-Puches R, Cerroni L, et al. STAT3/5-dependent IL9 overexpression contributes to neoplastic cell survival in mycosis fungoides. *Clin Cancer Res.* 2016;22(13):3328-39.
2. Vieyra-Garcia P, Crouch JD, O'Malley JT, Seger EW, Yang CH, Teague JE, et al. Benign T cells drive clinical skin inflammation in cutaneous T cell lymphoma. *JCI Insight.* 2019;4(1).
3. Vieyra-Garcia P, Fink-Puches R, Porkert S, Lang R, Pochlauer S, Ratzinger G, et al. Evaluation of low-dose, low-frequency oral psoralen-UV-A treatment with or without maintenance on early-stage mycosis fungoides: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(5):538-47.
4. Yu KK, Smith NP, Essien SV, Teague JE, Vieyra-Garcia P, Gehad A, et al. IL-32 supports the survival of malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2022;142(8):2285-8 e2.
5. Yu Z, Vieyra-Garcia P, Benezeder T, Crouch JD, Kim IR, O'Malley JT, et al. Phototherapy restores deficient type I IFN production and enhances antitumor responses in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2024;144(3):621-32 e1.
6. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther.* 2021;222:107784.
7. Goel RR, Rook AH. Psoralen plus UVA induces local IFN production and antitumor responses in cutaneous T-Cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2024;144(3):449-50.
8. Wolf P. Psoralen-ultraviolet A endures as one of the most powerful treatments in dermatology: reinforcement of this 'triple-product therapy' by the 2016 British guidelines. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):11-4.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10409>