

BERICHTE VON DEN ESDR TRAVEL GRANTS 2024

Theresa Benezeder

Transkriptom-Profile der generalisier-ten pustulösen Psoriasis (GPP) und der akuten generalisierten exanthe-matischen Pustulose (AGEP)

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

Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, schwere autoinflammatorische Erkrankung, die durch wiederkehrende Schübe mit plötzlichem Auftreten eines Hautausschlags mit disseminierten Pusteln auf flächigem Erythem gekennzeichnet ist und mit allgemeinen Symptomen wie Fieber, Müdigkeit, erhöhten CRP-Serumspiegeln, Hypokalzämie und Hypoalbuminämie einhergehen kann^{1,2}. GPP weist erhebliche Überschneidungen in den klinischen und histopathologischen Merkmalen mit der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) auf^{2,3}. AGEP ist durch einen medikamenten- oder infektionsbedingten disseminierten pustulösen Ausschlag mit generalisierten Symptomen unterschiedlichen Schweregrades gekennzeichnet. AGEP tritt in der Regel rasch auf und klingt schnell wieder ab. Zu den Medikamenten, die AGEP verursachen können, zählen Antibiotika, Antimalariamittel und Antimykotika^{3,4}. Obwohl die genauen Pathomechanismen für GPP und AGEP nicht bekannt sind, scheinen bei beiden Erkrankungen IL-1 und IL-36 eine entzündliche Reaktion der Keratinozyten auszulösen, die mittels Chemokinexpression zur Rekrutierung von Neutrophilen führt^{3,5}. Darüber hinaus weisen AGEP und GPP gemeinsame histologische Merkmale, wie subkorneale oder intrakorneale Pusteln und ein perivaskuläres Infiltrat in der Dermis auf. Während bei Patienten mit AGEP die Hautläsionen in der Regel innerhalb von zwei Wochen wieder abklingen, hat GPP einen längeren Verlauf mit wiederkehrenden Schüben und kann bei unzureichender Behandlung tödlich verlaufen⁶. Daher wäre eine frühzeitige Unterscheidung zwischen AGEP und GPP angesichts der Unterschiede im klinischen Verlauf und der Behandlung wichtig⁷. Ziel dieser Studie war es daher, die molekularen und histopathologischen Merkmale von AGEP und GPP zu untersuchen. Die ersten Ergebnisse wurden auf der ESDR-Jahrestagung in Lissabon (4. bis 7. September 2024) vorgestellt⁸. In dieser Studie haben wir mit dem Central and Eastern European GPP Expert Network⁹ zusammengearbeitet und klinische Daten



Theresa Benezeder

Transcriptomic profiles of general-ized pustular psoriasis (GPP) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

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

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare severe autoinflammatory systemic disease that is characterized by repeated flares and a sudden onset of an extensive skin rash with disseminated pustules. This disease is associated with general symptoms such as fever, fatigue, elevated CRP serum levels, hypocalcemia, and hypoalbuminemia^{1,2}. The clinical and histopathologic features of GPP overlap considerably with those of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)^{2,3}. AGEP is characterized by a drug- or infection-induced, disseminated pustular rash and generalized symptoms of varying severity. AGEP usually both occurs and resolves rapidly. Medications that have been implied to trigger AGEP include antibiotics, antimalarials, and antifungals^{3,4}. Although the exact pathomechanisms for GPP and AGEP are not known, IL-1 and IL-36 seem to trigger an inflammatory keratinocyte response in both conditions, leading to neutrophil recruitment via chemokine expression^{3,5}. In addition, AGEP and GPP share common histologic features, such as subcorneal or intracorneal pustules and a perivascular infiltrate in the dermis. While the skin lesions in patients with AGEP usually resolve spontaneously within two weeks, GPP has a longer course with recurrent relapses and can be fatal if inadequately treated⁶. For this reason, being able to differentiate between AGEP and GPP is important given the differences in the treatment and clinical course⁷.

The aim of this study, therefore, was to investigate the molecular and histopathologic features of AGEP and GPP. The first study results were presented at the ESDR Annual Meeting in Lisbon, September 4-7, 2024⁸. We collaborated with the Central and Eastern European GPP Expert Network⁹ and collected clinical data and FFPE skin biopsy samples from patients with AGEP and GPP,

und FFPE-Hautbiopsieproben von Patienten mit AGEP und GPP, sowie palmoplantarer Pustulose, Plaque-Psoriasis, kutanen Arzneimittelreaktionen und gesunder Kontrollhaut gesammelt, um dominante Genexpressionsmuster durch RNA-Sequenzierung zu identifizieren.

Hinsichtlich der histopathologischen Merkmale fanden wir erhebliche Überschneidungen bei AGEP und GPP. Insgesamt war das Vorhandensein von psoriasiformen epidermalen Hyperplasien, großen Pusteln, intrakornealen/subkornealen nichtfollikulären Pusteln, intraepidermalen nichtfollikulären Pusteln, verlängerten dermalen Papillen und dilatierten Gefäßen bei GPP häufiger als bei AGEP. Das Vorhandensein von Eosinophilen im perivaskulären Infiltrat war bei AGEP häufiger als bei GPP. Eine multivariate principal component-Analyse (PCA) zeigte, dass sich die Transkriptom-Profile von AGEP und GPP weitgehend überschneiden, sich aber von der palmoplantaren Pustulose, der Plaque-Psoriasis, den kutanen Arzneimittelreaktionen und der gesunden Haut unterscheiden. Die Analyse von definierten Markergenen für bekannte Immunreaktionsmuster zeigte, dass GPP-Proben die höchste Expression von Th17- und Neutrophilen-assoziierten Genen aufwiesen, während AGEP-Proben im Vergleich zu GPP eine höhere Expression von Zytotoxizitätsgenen hatten. Darüber hinaus fanden wir mit Hilfe von CIBERSORTx, einer auf Algorithmen basierenden Dekonvolution von RNA-Seq-Daten, eine höhere Anzahl von Neutrophilen in GPP, aber eine höhere Anzahl von CD8⁺ T-Zellen in AGEP-Proben. Obwohl wir subtile Unterschiede in der Zusammensetzung der Immunzellen und der Expression von Immunreaktionsmustern fanden, erlaubte kein einziger in dieser Studie untersuchter Parameter eine klare Unterscheidung zwischen AGEP und GPP. Bemerkenswerterweise ergab eine Subanalyse, in der Fälle medikamenteninduzierter GPP mit AGEP verglichen wurden, keinerlei signifikante Unterschiede.

Bei AGEP scheint es sich daher um eine spezifische Variante oder um das erste (medikamenteninduzierte) Auftreten von GPP zu handeln. Dies könnte die höhere Expression von zytotoxischen Genen erklären, die wir bei AGEP beobachtet haben, im Gegensatz zu GPP, die eher Th-17-assoziierte chronische Merkmale aufweist.

Diese Daten wurden in Zusammenarbeit mit den Mitgliedern des CEE-GPP-Expertennetzwerks R. Čeović, J.-T. Maul, M. Marovt, V. Mateeva, B. Meier-Schiesser, D. Meyersburg, G. Ratzinger, A. Reich, L. Pavlovsky, K. Prillinger, J. Semakova, A. Szegedi und P. Wolf generiert, die klinische Daten und Hautbiopsien zur Verfügung stellten.

as well as palmoplantar pustulosis, plaque psoriasis, cutaneous adverse drug reactions, and healthy control skin to identify dominant gene expression patterns by bulk RNA sequencing. In terms of histopathologic features, we found considerable overlap between AGEP and GPP. Overall, psoriasiform epidermal hyperplasia, large pustules, intracorneal/subcorneal non-follicular pustules, intraepidermal non-follicular pustules, elongated dermal papillae, and dilated tortuous vessels were more frequently seen in GPP than in AGEP. Eosinophils were more commonly seen in the perivascular infiltrate from patients with AGEP than those with GPP. The multivariate principal component analysis (PCA) showed that the transcriptome profiles of AGEP and GPP largely overlapped, but differences were also seen in palmoplantar pustulosis, plaque psoriasis, cutaneous adverse drug reactions and healthy skin. An analysis of predefined marker genes for known immune-response patterns showed that GPP samples had the highest expression of Th17- and neutrophil-related genes, while AGEP samples had higher expressions of cytotoxicity-related genes than GPP samples. Furthermore, using CIBERSORTx, a computational deconvolution tool for analyzing RNA-seq data, we found a higher number of neutrophils in GPP samples but also a higher number of CD8⁺ T cells in AGEP samples. Although we identified subtle differences in terms of immune cell composition and the expression of immune response patterns, no single parameter examined in this study allowed us to clearly distinguish between AGEP and GPP samples. Intriguingly, a sub-analysis comparing cases of drug-induced GPP with AGEP revealed no significant differences.

Based on these findings, we hypothesize that AGEP might rather be a unique variant or the first (drug-induced) flare-up form of GPP. This could explain the higher expression of cytotoxic marker genes that we observed in AGEP, in contrast to GPP, which is more likely to exhibit Th-17-related chronic features.

The data were obtained in collaboration with CEE GPP expert network members R. Čeović, J.-T. Maul, M. Marovt, V. Mateeva, B. Meier-Schiesser, D. Meyersburg, G. Ratzinger, A. Reich, L. Pavlovsky, K. Prillinger, J. Semakova, A. Szegedi and P. Wolf, who provided clinical data, samples, and other support.

Literatur:

1. Choon SE, Van De Kerkhof P, Gudjonsson JE, De La Cruz C, Barker J, Morita A, et al. International Consensus Definition and Diagnostic Criteria for Generalized Pustular Psoriasis from the International Psoriasis Council. *JAMA Dermatology*. 2024;160(7):758–68.
2. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):614–8.
3. Tetart F, Walsh S, Milpied B, Gaspar K, Vorobyev A, Tiplica GS, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: European expert consensus for diagnosis and manage-

- ment. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2024;(February):1–9.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):113–9.
 5. Furue K, Yamamura K, Tsuji G, Mitoma C, Uchi H, Nakahara T, et al. Highlighting interleukin-36 signalling in plaque psoriasis and pustular psoriasis. Vol. 98, *Acta Dermatovenereologica.* 2018. p. 5–13.
 6. Chang SL, Hu S, Hung SI, Huang YL, Hsiao WC, Chung WH. A comparison of Ki-67 antigen presentation in acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(7):525–9.
 7. Isom J, Braswell DS, Siroy A, Auerbach J, Motaparthy K. Clinical and histopathologic features differentiating acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis: A retrospective series. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):265–7.
 8. Benezeder T, Bordag N, Woltsche J, Falkensteiner K, Graier T, Wolf P. Gene expression profiles and immune cell composition of generalized pustular psoriasis, palmoplantar pustulosis, and acute generalized exanthematous pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2024; 53rd Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR); SEP 4-7; [Oral Communication]; *in press*
 9. Wolf P, Ceovic R, Conrad C, Falkensteiner K, Graier T, Kolt-Kamińska M, et al. Characteristics and management of generalized pustular psoriasis (GPP): Experience from the Central and Eastern Europe (CEE) GPP Expert Network. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2024;(December 2023):1–12.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10411>

Sonja Dorfer

Aggressive Plattenepithelkarzinome (SCCs) bei rezessiv dystropher Epidermolysis bullosa (RDEB) – Identifizierung neuer Medikamente durch Anwendung einer transkriptomgesteuerten Screening-Methode

EB House Austria, Department of Dermatology and Allergology, University Hospital Salzburg, Austria

Die rezessiv dystrophe Epidermolysis bullosa (RDEB) ist eine seltene Genodermatose, die zur Entwicklung hochaggressiver kutaner Plattenepithelkarzinome (SCCs) neigt, welche die häufigste Ursache für vorzeitigen Tod sind¹. Es gibt immer noch nur wenige wirksame Behandlungsmöglichkeiten für diese lebensbedrohlichen RDEB-SCCs, weshalb innovative Konzepte zur Wirkstoffentdeckung erforderlich sind. Wir haben einen solchen neuartigen Ansatz verfolgt und das öffentlich zugängliche Datenrepository „Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures“ (LINCS) durchsucht, das Transkriptomprofile aus Experimenten zur Arzneimittelstörung an menschlichen Zellen enthält, um nach Arzneimitteln zu suchen, die zur Behandlung von RDEB-SCCs eingesetzt werden können. Diese rechnergestützte Methode beruht auf der Signaturumkehr und geht davon aus, dass ein Arzneimittel in der Lage ist, krankheitsassoziierte deregulierte Signalwege zu beeinflussen und dadurch den malignen Phänotyp abzuschwächen^{2,3} (Abbildung 1A). Differenziell exprimierte Gene (DEGs) wurden aus RDEB-Tu-



Sonja Dorfer

Aggressive squamous cell carcinomas (SCCs) in recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) – identifying novel drugs by applying a transcriptome-guided screening method

EB House Austria, Department of Dermatology and Allergology, University Hospital Salzburg, Austria

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) is a rare form of genodermatosis prone to the development of highly aggressive cutaneous squamous cell carcinomas (SCCs), which are the leading cause of premature death¹. Effective treatment options for these life-threatening RDEB-SCCs are still limited, calling for innovative drug discovery concepts. Following such a novel approach, we mined the publicly accessible “Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures” (LINCS) data repository, comprising transcriptome profiles from drug perturbation experiments on human cells, for drugs that can be repurposed to treat RDEB-SCCs. This computational method relies on signature reversion, assuming that a drug is able to affect disease-associated deregulated signaling pathways, thereby mitigating the malignant phenotype^{2,3} (Figure 1A). Differentially expressed genes (DEGs) were identified from RDEB tumor and control transcriptome data, using tissue