

- 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

mor- und Kontrolltranskriptomdaten unter Verwendung eines Gewebedatensatzes (GSE111582⁴) und eines Zelldatensatzes (GSE130925⁵) identifiziert und anschließend zur Abfrage der LINCS-Datenbank verwendet. Nur Medikamente, die in beiden Suchvorgängen gefunden wurden, wurden für die weitere Auswahl berücksichtigt. Weitere Anforderungen waren i) FDA- und/oder EMA-Zulassung oder Untersuchung in klinischen Studien, ii) Therapeutika, die noch nicht in klinischen Studien für RDEB-SCCs untersucht wurden, und iii) Verbindungen aus verschiedenen Wirkstoffklassen (Abbildung 1B). Unter den am besten bewerteten Wirkstoffkandidaten zur spezifischen Behandlung von RDEB-SCCs wurde der Mitogen-aktivierte Protein-Kinase-Kinase (MEK)-Inhibitor Selumetinib in unserer *in silico*-Vorhersage aufgeführt. Selumetinib ist für die Behandlung von Neurofibromatose Typ 1 zugelassen und wird derzeit in klinischen Studien zur Behandlung verschiede-

(GSE111582⁴) and cell data sets (GSE130925⁵), and subsequently used to query the LINCS database. Only drugs found in both searches were considered for further selection. Additional requirements were i) FDA and/or EMA approval or investigation in clinical studies, ii) therapeutics not already under clinical investigation for RDEB-SCCs, and iii) compounds originating from different drug classes (Figure 1B). Among top-ranked drug candidates to specifically treat RDEB-SCCs, the mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitor Selumetinib was listed in our *in silico* prediction. Selumetinib is approved for the treatment of neurofibromatosis type 1 (NF1) and is currently investigated in clinical trials for the treatment of various solid tumor types⁶. To verify the therapeutic po-

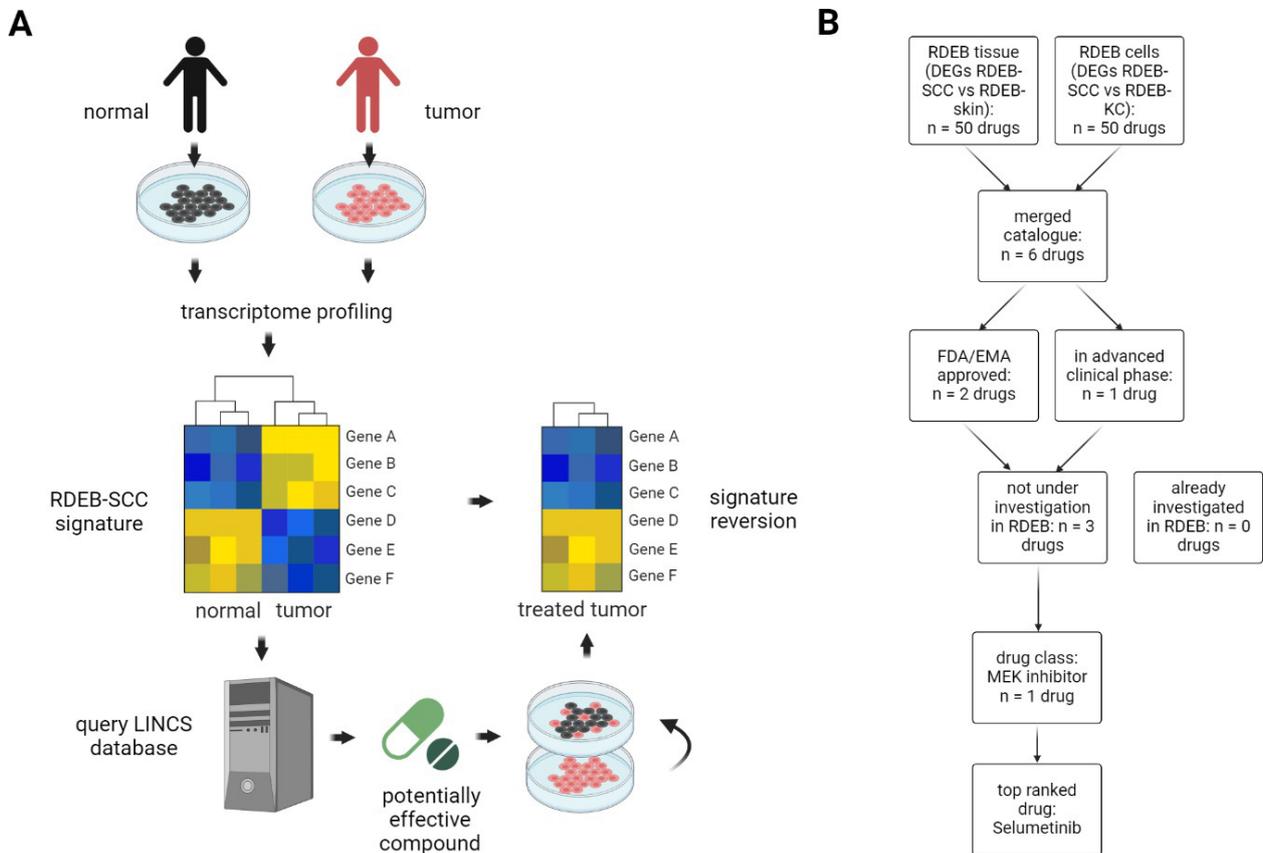


Abbildung 1: Prinzip des transkriptomgesteuerten *in silico*-Wirkstoffscreenings und Wirkstoffauswahlverfahrens

A) Eine krankheitsspezifische Genexpressionssignatur wird aus der Profilierung der Transkriptomte von kultivierten primären, menschlichen Keratinozyten und RDEB-SCC-Zellen sowie entsprechenden Geweben abgeleitet. Die resultierenden Signaturen werden dann verwendet, um die LINCS-Datenbank im umgekehrten Modus abzufragen und potenzielle Wirkstoffkandidaten zu identifizieren, die abnormale molekulare Signalwege umkehren könnten.

B) Es wurden differentiell exprimierte Gene (DEGs) aus RDEB-Tumorgewebe/-zellen und entsprechenden Kontrollen identifiziert. Für jeden Datensatz wurden Arzneimittelkataloge erstellt und ein zusammengeführter (Schnittmengen-) Katalog wurde wie dargestellt erstellt. Selumetinib wurde schließlich auf der Grundlage vordefinierter Kriterien ausgewählt.

Figure 1: Principle of the transcriptome-guided *in silico* drug screening and drug selection process

A) A disease-specific gene expression signature is derived from profiling the transcriptomes of cultured primary human keratinocytes and RDEB-SCC cells, as well as respective tissues. Resulting signatures are then used to query the LINCS database in reverse mode, identifying potential drug candidates that could reverse aberrant molecular pathways. **B)** Differentially expressed genes (DEGs) were identified from RDEB tumor tissue/cells and respective controls. Drug catalogues were generated for each dataset and a merged (intersect) catalogue was created as depicted. Selumetinib was finally selected based on predefined criteria. Created in BioRender. Wally, V. (2024) BioRender.com/p14g119

ner solider Tumortypen untersucht⁶. Um das therapeutische Potenzial von Selumetinib gegen RDEB-SCCs zu überprüfen, haben wir seine Wirksamkeit *in vitro* und *in vivo* untersucht.

In vitro verringerte die Behandlung mit Selumetinib die Lebensfähigkeit von RDEB-SCC-Zellen und beeinträchtigte die Phosphorylierung der extrazellulären signalregulierten Kinase (ERK), was mit dem bekannten Wirkmechanismus des Medikaments übereinstimmt. Als Nächstes untersuchten wir das Potenzial von Selumetinib, den Übergang von epithelial zu mesenchymal umzukehren. Die Behandlung mit Selumetinib erhöhte die Expression von E-Cadherin, das auf Epithelmerkmale hinweist, signifikant und reduzierte Vimentin, einen Marker für den mesenchymalen Zustand, in RDEB-SCC-Zellen signifikant. Darüber hinaus schwächte die Behandlung mit Selumetinib die Zellmotilität und die Invasion von RDEB-SCC-Zellen ab, was auf das Potenzial zur Hemmung der Tumorprogression hindeutet. *In vivo* unterdrückte Selumetinib das Tumorwachstum in zwei RDEB-SCC-Xenograft-Modellen effizient. Die Analyse von Xenograft-Tumoren ergab eine verminderte MAPK-Signalübertragung, was durch eine verringerte ERK-Phosphorylierung und eine Herunterregulierung der dualen Spezifitätsphosphatase 6 (DUSP6) angezeigt wurde.

Insgesamt zeigte Selumetinib, das durch computergestütztes Wirkstoff-Screening identifiziert wurde, eine vielversprechende Wirksamkeit gegen RDEB-SCCs *in vitro* und *in vivo*, was auf sein Potenzial für den klinischen Einsatz bei Epidermolysis bullosa hindeutet. Die Umwidmung von Medikamenten ist eine kostengünstige Strategie, insbesondere bei seltenen Krankheiten, und ermöglicht einen schnelleren Weg zur klinischen Anwendung als ein neuartiges Medikament, da in der Regel Sicherheits- und Interaktionsstudien verfügbar sind. Unsere Ergebnisse liefern auch einen ersten Wirksamkeitsnachweis für die angewandte computergestützte Methode und fördern die Integration solcher Methoden in die Arzneimittelforschung, um die Identifizierung und klinische Umsetzung wirksamerer und besser verträglicher Therapien zu beschleunigen.

tential of Selumetinib against RDEB-SCCs, we assessed its efficacy *in vitro* and *in vivo*.

In vitro, Selumetinib treatment reduced the viability of RDEB-SCC cells and impaired the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase (ERK), in line with the drug's known mode of action (MoA). Next, we investigated the potential of Selumetinib to reverse epithelial to mesenchymal (EMT) transition. Selumetinib treatment significantly increased the expression of E-cadherin, indicative for epithelial-characteristics, and significantly reduced Vimentin, a marker of the mesenchymal state, in RDEB-SCC cells. Additionally, Selumetinib treatment attenuated cell motility and invasion of RDEB-SCC cells, suggesting its potential to inhibit tumor progression. *In vivo*, Selumetinib efficiently suppressed tumor growth in two RDEB-SCC xenograft models. Analysis of xenograft tumors revealed reduced MAPK signaling, as indicated by decreased ERK phosphorylation and downregulation of dual specificity phosphatase 6 (DUSP6).

Taken together, Selumetinib, identified by computational drug screening, demonstrated promising efficacy against RDEB-SCCs *in vitro* and *in vivo*, suggesting its potential for clinical use in epidermolysis bullosa. Drug repurposing is a cost-effective strategy, especially for orphan diseases, potentially facilitating a faster route to clinical application than a novel medicine, as safety and interaction studies are typically available. Our findings also provide a first proof-of-concept validation for the applied computational method, encouraging the integration of such methods in drug discovery to accelerate the identification and clinical translation of more effective and better-tolerated therapies.

Literatur:

1. Montaudié H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016; 11:117.
2. Zauner R, Wimmer M, Dorfer S, Ablinger M, Koller U, Piñón-Hofbauer J, et al. Transcriptome-Guided Drug Repurposing for Aggressive SCCs. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23.
3. Stathias V, Turner J, Koleti A, Vidovic D, Cooper D, Fazel-Najafabadi M, et al. LINCS Data Portal 2.0: next generation access point for perturbation-response signatures. *Nucleic acids research*. 2020; 48:d431-9.
4. Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, et al. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med*. 2018; 10.
5. Wimmer M, Zauner R, Ablinger M, Piñón-Hofbauer J, Guttman-Gruber C, Reisenberger M, et al. A cancer stem cell-like phenotype is associated with miR-10b expression in aggressive squamous cell carcinomas. *Cell Commun Signal*. 2020; 18:61.
6. Hedayat M, Jafari R, Majidi Zolbanin N. Selumetinib: a selective MEK1 inhibitor for solid tumor treatment. *Clin Exp Med*. 2023; 23:229-244.