

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1:
Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Chemie und Dermatopharmakologie“

Wirkmechanismen von Sphingosin-1-phosphat aus heutiger Sicht

*Prof. Dr. Burkhard Kleuser,
Institut für Ernährungswissenschaft,
Universität Potsdam, Nuthetal OT Bergholz-Rehbrücke*

Sphingolipide wurden lange Zeit lediglich als strukturelle Komponenten der Epidermis betrachtet, die für die Hautbarriere essentiell sind. Erst in den letzten Jahren hat sich herauskristallisiert, dass ein spezifisches Sphingolipid, nämlich Sphingosin-1-phosphat (S1P), ein biologisch aktiver Mediator ist, der eine Vielzahl zellulärer Funktionen in Hautzellen moduliert.

So konnte gezeigt werden, dass S1P nicht nur die Proliferation von Keratinozyten inhibiert, sondern auch deren Differenzierung fördert. Darüber hinaus besitzt S1P auch zentrale Bedeutung bei der Regulation von Langerhans-Zellen der Haut. Das Sphingolipid ist in der Lage, die Endozytose und die Migration von Langerhans-Zellen zu hemmen. Die Wirkungen sowohl auf Keratinozyten als auch auf Immunzellen der Haut deuten darauf hin, dass S1P ideale Eigenschaften zur Behandlung von hyperproliferativen, entzündlichen Hauterkrankungen besitzt. Tatsächlich zeigen Versuche an Tiermodellen der Psoriasis vulgaris und des atopischen Ekzems, dass eine topische Applikation zu einer deutlichen Verbesserung des Krankheitsbildes führt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine gestörte S1P-Homöostase in Hautläsionen von Hunden mit atopischen Ekzem existiert.

Deshalb war es von großem Interesse, die molekularen Mechanismen von S1P in Hautzellen näher zu charakterisieren. Es ist bekannt, dass S1P einen Großteil seiner Effekte über die Aktivierung spezifischer G-Protein gekoppelter Rezeptoren vermittelt. Es existieren 5 verschiedene S1P-Rezeptoren, die als S1P1 - S1P5 bezeichnet werden. In Hautzellen konnte gezeigt werden, dass vor allem die Rezeptoren S1P1- und S1P2 eine zentrale Rolle entfalten. Die Stimulierung des S1P1-Rezeptors ist mit einer Hemmung der Migration von Langerhans-Zellen verknüpft, während die Aktivierung des S1P2-Rezeptors dazu beiträgt, die Proliferation der Keratinozyten zu hemmen und die Endozytose-Kapazität der Langerhans-Zellen zu reduzieren.

