

Firmenseminar: „Präventionsstrategie gegen umweltbedingte Hautschäden durch Modulation der Hautbarriere“

Beeinflussung der Hautbarriere durch ein Bakterienlysat - Ergebnisse von Untersuchungen an einem 3D-Hautmodell

Dr. Christian Zoschke

Institut für Pharmazie (Pharmakologie und Toxikologie)

Freie Universität Berlin

Die epidermale Barriere schützt den Körper vor chemischen, physikalischen und mechanischen Schädigungen sowie über die Bildung antimikrobieller Peptide (Schäfer-Korting & Rolff, 2018) vor dem Eindringen von Mikroorganismen. Dazu trägt wesentlich der saure Oberflächen-pH-Wert bei, welcher die Besiedelung der Hautoberfläche mit einer nichtpathogenen kommensalen Bakterienflora begünstigt. Ferner ist ein normaler transepidermaler Wasserverlust an eine intakte Barriere gebunden. Die Funktionsfähigkeit der epidermalen Grenze zwischen Umwelt und Körperinnerem erfordert ein reguliertes Wechselspiel aus Keratinozytenproliferation und -differenzierung.

Intrinsische (genetische) und extrinsische (von außen induzierte) Einflüsse bestimmen die Intensität und die Geschwindigkeit von Alterungsprozessen. Zwar erschwert die Komplexität der Alterungsprozesse die Quantifizierung und Vorhersage der Effekte einzelner Noxen, doch sind die alterungsfördernden Eigenschaften von z.B. UV-Strahlung, Rauchen und Alkohol unbestritten.

Charakteristische morphologische Veränderungen von Altershaut sind (i) eine dünnere Basalmembran an der Grenze zwischen Epidermis und Korium mit reduzierten Collagen VII- und IX-Gehalten, (ii) eine reduzierte Teilungsaktivität der basalen Keratinozyten, (iii) eine dünnere Epidermis, (iv) ein Anstieg des Oberflächen-pH-Werts sowie (v) eine verstärkte Desquamation (Lorencini et al., 2014). In-vitro-Studien legen ferner die Abnahme des Barriereproteins Filaggrin nahe (Diekmann et al., 2015). Charakteristische funktionelle Veränderungen der Altershaut sind eine gestörte Barriere sowie die verminderte antioxidative Kapazität (Lorencini et al., 2014). Inwieweit die kutane Absorption von topisch applizierten Substanzen im fortgeschrittenen Lebensalter verändert wird, hängt von den Substanzeigenschaften und dem Alter ab (Roskos et al., 1989; Holmgaard et al., 2013).

Da eine reduzierte Noxenexposition Alterungsprozesse verlangsamt, rücken Präventionsstrategien in den Fokus der Dermopharmazie (Al-Nuaimi et al., 2014). Probiotika, vor allem Lactobacilli und Bifidobacteria, dienen per oral zur Regulierung der gastrointestinalen Flora, haben aber offenbar auch positive Effekte bei Infektionen des Respirationstraktes, Akne und atopischer Dermatitis (Muizzuddin et al., 2012; Gueniche et al., 2014). Intakte Bakterien und deren Zellbestandteile sind offenbar gleichermaßen wirksam (Iordache et al., 2008).

Neben entzündungshemmenden wurden auch Barriere fördernde Effekte von Probiotika



festgestellt, z.B. steigt der Ceramidgehalt der Haut nach topischer Applikation von *Streptococcus thermophilus*-Fragmenten. Als Ursache wird die bakterielle Sphingomyelinase postuliert (Di Marzio et al., 1999).

Probiotika gelten allgemein als sicher (Generally Recognized As Safe, GRAS, Sanders et al. 2015). Allerdings ist mikrobiologische Stabilität topischer Formulierungen besser zu gewährleisten, wenn Bakterienfragmente statt lebender Kulturen eingesetzt werden. Dies legt den Einsatz letzterer nahe.

Nachdem erste Tests auf einen Barriere fördernden Effekt eines *Lactococcus*-Lysats hinwiesen (Van der Hoeven et al., 2015), wurden Wirkungen und potentielle Nebenwirkung von Lysat und einer zur Anwendung geeigneten Emulsion mit dem wirkstofffreien Vehikel an rekonstruierter humaner Epidermis (RHE; EpiDerm™; MatTek Corporation) verglichen. RHE eignet sich für solche Untersuchungen in besonderer Weise, da erwünschte und unerwünschte Effekte an diesem humanen Gewebe erfassbar sind. RHE ersetzt bei der toxikologischen Prüfung von Chemikalien auf Hautkorrosion, Hautirritation, und Hautabsorption nach OECD-Richtlinien den Tierversuch. Für die Arzneimittelentwicklung eignen sich entsprechende Krankheitsmodelle (Hönzke et al., 2016; Zoschke et al., 2016).

Das wässrige *Lactococcus*-Lysat und die daraus hergestellte Emulsion induzierten relevante Veränderungen im Vergleich mit dem Vehikel und einer unbehandelten Kontrolle. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen einen Barriere fördernden Effekt des *Lactococcus*-Lysats und zeigen eine exzellente Hautverträglichkeit des geplanten Produkts. Daher gehen wir davon aus, dass die *Lactococcus*-Emulsion dazu beitragen kann, die Hautbarriere zu stärken und so das Eindringen von Noxen zu verringern.

Referenzen

AL-NUAIMI, Y., SHERRATT, M. J. & GRIFFITHS, C. E. M. Skin health in older age. *Maturitas*, 79, 256-264.

DI MARZIO, L., CINQUE, B., DE SIMONE, C. & CIFONE, M. G. 1999. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. *J Invest Dermatol*, 113, 98-106.

DIEKMANN, J., ALILI, L., SCHOLZ, O., GIESEN, M., HOLTKOTTER, O. & BRENNEISEN, P. 2016. A three-dimensional skin equivalent reflecting some aspects of in vivo aged skin. *Exp Dermatol*, 25, 56-61.

GUENICHE, A., PHILIPPE, D., BASTIEN, P., REUTELER, G., BLUM, S., CASTIELHIGOUNENC, I., BRETON, L. & BENYACOU, J. 2014. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*, 5, 137-45.

HÖNZKE, S., WALLMEYER, L., OSTROWSKI, A., RADBRUCH, M., MUNDHENK, L., SCHÄFER-KORTING, M. & HEDTRICH, S. 2016. Influence of Th2 Cytokines on the



Cornified Envelope, tight junction proteins, and β -defensins in filaggrin-deficient skin equivalents. *J Invest Dermatol*, 136, 631-9.

HOLMGAARD, R., BENFELDT, E., SORENSEN, J. A. & NIELSEN, J. B. 2013. Chronological age affects the permeation of fentanyl through human skin in vitro. *Skin Pharmacol Physiol*, 26, 155-9.

IODACHE, F., IORDACHE, CHIFIRIUC, M., BLEOTU, C., PAVEL, M., PELINESCU, SASARMAN, E., LAZAR, V., BUCUR, M., DRACEA, O., LARION, C., COTAR, A. & LIXANDRU, M. 2008. Antimicrobial and immunomodulatory activity of some probiotic fractions with potential clinical application. *Archiva Zootechnica*, 11, 41-51.

LORENCINI, M., BROHEM, C. A., DIEAMANT, G. C., ZANCHIN, N. I. T. & MAIBACH, H. I. 2014. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Research Reviews*, 15, 100-115.

MUIZZUDDIN, N., MAHER, W., SULLIVAN, M., SCHNITTGER, S. & MAMMONE, T. 2012. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci*, 63, 385-95.

ROSKOS, K. V., MAIBACH, H. I. & GUY, R. H. 1989. The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, 17, 617-30.

SANDERS, M. E. 2015. Probiotics in 2015: their scope and use. *J Clin Gastroenterol*, 49 Suppl 1, S2-6.

SCHÄFER-KORTING, M. & ROLFF, J. 2018. Skin delivery of antimicrobial peptides. In: SHEGOKAR, R. & SOUTO, E. (eds.) *Emerging Nanotechnologies in Immunology*. 1st ed.: ELSEVIER.

VAN DER HOEVEN, H. & PRADE, H. 2015. An in vitro study of skin renewal with a probiotic anti-ageing agent. *Household and Personal Care Today*, 10, 27-31.

ZOSCHKE, C., ULRICH, M., SOCHOROVÁ, M., WOLFF, C., VÁVROVÁ, K., MA, N., ULRICH, C., BRANDNER, J. M. & SCHÄFER-KORTING, M. 2016. The barrier function of organotypic non-melanoma skin cancer models. *J Control Release*, 233, 10-18.

Die Arbeit wurde durch SEBAPHARMA GmbH & Co. KG, Boppard, finanziell unterstützt.

