

Mittagsseminar: Neuigkeiten von Kooperationspartnern der GD aus der Industrie

# Identifizierung potenzieller Zielstrukturen von Natriumbituminosulfonat in Immunzellen im Kontext von Rosacea

*Ann Sophie Rein*

*Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie, Frankfurt am Main*

*Der Vortrag wird von der Firma Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co. (GmbH & Co.) KG, Hamburg, über ein Sponsoring der Tagung unterstützt.*

Der Wirkstoff Natriumbituminosulfonat (NBS) wird aus natürlich vorkommendem Schieferöl gewonnen und als Therapie gegen die entzündliche Hauterkrankung Rosacea verwendet. Wichtige molekulare Mediatoren in der Entstehung von Rosacea sind unter anderem die Freisetzung von Enzymen, die antimikrobielle Peptide prozessieren und zusammen mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und dem vaskulär endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) pro inflammatorische Prozesse und Angiogenese fördern.

Ziel war die Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen der therapeutischen Nutzung von NBS. Es wurde geprüft, welchen Effekt NBS auf die Expression von Zytokinen, die Freisetzung des antimikrobiellen Peptids LL-37 und dessen inaktive Vorform Cathelicidin, die Calcium-Mobilisierung, die Proteasen Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP9), Elastase, und Kallikrein-5 (KLK5), den VEGF und die ROS in primären humanen Neutrophilen, humanen Monozyten und humanen Mastzellen hat. Zusätzlich wurde mit Aktivitäts-Assays der Einfluss von NBS auf die Enzyme 5-Lipoxygenase (5-LO), MMP9 und KLK5 untersucht.

In humanen Neutrophilen reduziert NBS die Freisetzung des antimikrobiellen Peptids LL-37, von Calcium, Elastase, VEGF und ROS ab einer Konzentration von 50 µg/ml. Außerdem wurde KLK5, welches Cathelicidin zur aktiven Form LL-37 spaltet, mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC<sub>50</sub>) von 7,6 µg/ml gehemmt. Für die 5-LO, welche die Bildung von Leukotrien (LT) A<sub>4</sub> katalysiert, dem Vorläufer von LTB<sub>4</sub>, wurde ein IC<sub>50</sub> von 33 µg/ml identifiziert. NBS reduzierte VEGF in humanen Mastzellen ab einer Konzentration von 25 µg/ml. Zusätzlich zeigte sich, dass NBS die Cathelicidin-mRNA in humanen Monozyten bereits ab einer Konzentration von 5 µg/ml reduzierte.

Da LTB<sub>4</sub> das Peptid LL-37 induziert, was wiederum zu einem erhöhten Calcium-Spiegel führt und somit zur Freisetzung von ROS/VEGF/Elastase, scheint NBS den LTB<sub>4</sub>/LL-37/Calcium- ROS/VEGF/ Elastase-Signalweg über die Inhibierung von 5-LO und KLK5 zu regulieren. Zusammenfassend reduziert NBS einige Entzündungsmediatoren in verschiedenen Zelltypen, was den antiinflammatorischen Effekt in Bezug auf die Erkrankung Rosacea erklären könnte.

