

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1: „Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung“

Bedeutung von Sphingolipiden für die epidermale Barrierefunktion

Prof. Dr. Burkhard Kleuser

Institut für Ernährungswissenschaft

Universität Potsdam

Im Jahr 1884 konnte der deutsche Arzt J. L. Thudichum aus menschlichem Gehirn durch fraktionelle Kristallisation eine bis dahin nicht gekannte neue Lipidklasse isolieren. Allerdings bereitete ihm die Aufklärung der Struktur dieser neuartigen Lipide große Rätsel, so dass er sie in Anlehnung an die griechische Sphinx Sphingolipide nannte.

Eine besondere Bedeutung besitzen die Sphingolipide bei der Ausbildung der epidermalen Barriere. Hautzellen, vor allem Keratinozyten, produzieren große Mengen an Glucosylceramiden und Sphingomyelin, die ins Stratum granulosum und ins Stratum corneum sezerniert werden. Hier erfolgt eine Spaltung und weitere Metabolisierung der Sphingolipide zu verschiedenen Ceramid-Spezies. Diese tragen entscheidend zur Ausbildung der lamellaren Strukturen der Hautlipide bei. Gemeinsam mit Cholesterol-Derivaten und Fettsäuren bilden sie eine kristalline Matrix, die die Strukturproteine und Korneozyten der Haut umschließt. Die Bedeutung der Ceramide erkennt man daran, dass sie mehr als 50 % der Lipidfraktion ausmachen. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass Fehlfunktionen im Sphingolipid-Metabolismus mit einer gestörten Hautbarriere verbunden sein könnten.

Tatsächlich findet man bei Patienten mit atopischem Ekzem häufig einen verminderten Ceramid-Gehalt in der Haut. In der Folge kommt es zu einer Störung der Lipidbarriere und einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust. Dabei ist es von Interesse, dass die Kettenlänge der N-acylierten Fettsäuren bei den Ceramiden der Haut eine weitaus größere Varianz aufweist als bei Ceramiden in anderen Geweben. Vor allem langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (C26 oder länger) sind charakteristisch für die Ceramide der Haut. Dies scheint auch eine große Bedeutung für die Ausbildung der lamellaren Hautbarriere zu besitzen. Fehlt das Enzym für die Bildung dieser langkettigen Ceramide, die sogenannte Ceramid-Synthase 3, dann kommt es zu einer Störung der Hautbarriere.

Darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren herauskristallisiert, dass Sphingolipide nicht nur essenzielle Strukturkomponenten darstellen. Vielmehr scheinen spezifische Sphingolipid-Derivate zentrale Signalmoleküle zu sein, die weniger die Eigenschaften der Hautbarriere als vielmehr die biologischen Funktionen von Keratinozyten und Immunzellen der Haut modulieren. Eine herausragende Stellung nimmt hier das Sphingolipid Sphingosin 1-Phosphat (S1P) ein. Obwohl S1P in vielen Zellen eine proliferationsfördernde Wirkung besitzt, kommt es in Keratinozyten nach Stimulation mit S1P zu einer Hemmung der Zellteilung. Dies ist nicht auf eine zytotoxische Wirkung zurückzuführen, sondern das Ergebnis des Eintritts der Zellen in die G₀-Phase des Zellzyklus. Es bleibt jedoch nicht nur bei einer Proliferationshemmung, auch wird der intrazelluläre



Kalzium-Gehalt durch S1P stark erhöht. Für Keratinozyten ist dies das wichtigste Signal für den Differenzierungsprozess, so dass nach S1P-Stimulation die Umwandlung von Keratinozyten zu Korneozyten eingeleitet wird.

Diese Wirkung wird auch bei der Behandlung der Psoriasis mit Calcitriol beziehungsweise Calcipotriol ausgenutzt. Hier konnte gezeigt werden, dass das aktive Vitamin D₃-Analogon seinen antiproliferativen und differenzierungsfördernden Effekt über die Bildung von S1P vermittelt. Neben den Keratinozyten befindet sich auch eine Vielzahl immunkompetenter Zellen in der Haut. Eine zentrale Rolle nehmen hierbei die antigenpräsentierenden Zellen ein. Das Sphingolipid S1P greift zentral in die Homöostase der dendritischen Zellen ein, indem es mehrere Funktionen von der Antigenaufnahme bis hin zur T-Zell-Interaktion moduliert. In Gegenwart von S1P ist die endozytotische Kapazität der dendritischen Zellen vermindert.

Die topische Applikation von S1P im Mausmodell vermindert die Fähigkeit der Antigenaufnahme durch epidermale dendritische Zellen um mehr als 40 %. Antigenaufnahme, Migration und Interaktion der dendritischen Zellen mit T-Lymphozyten sind essenzielle Schritte auch bei der Pathogenese des atopischen Ekzems. Eine Dysregulation des Sphingolipid-Metabolismus könnte daher eine wichtige Rolle spielen. Viele Genmutationen sind beim atopischen Ekzem beschrieben, die einen Einfluss auf die epidermale Barriere ausüben. Prominentestes Beispiel sind Mutationen im Filaggrin-Gen: Das resultierende Protein ist als strukturgebende Komponente für die Hautbarriere essenziell. Aber auch die Lipidzusammensetzung ist beim atopischen Ekzem verändert, so dass sich keine lamellar angeordneten Lipidstrukturen ausbilden können. Vor allem Ceramide sind qualitativ und quantitativ verändert.

Der Grund für den veränderten Ceramid-Gehalt scheint darin zu liegen, dass bei Patienten mit atopischem Ekzem die Ceramid-Vorstufen anders abgebaut werden als in der gesunden Haut. Diese gestörte Barrierefunktion ist mit einem erleichterten Eindringen von Allergenen verknüpft und folglich auch mit einem erhöhten Kontakt zu den dendritischen Zellen. Darüber hinaus scheint auch der S1P-Gehalt für die Homöostase der Haut eine große Bedeutung zu besitzen. Denn beim atopischen Ekzem mehren sich Hinweise, dass die S1P-Konzentrationen vermindert sind. Verringerte S1P-Konzentrationen sind dann mit einer erhöhten Endozytosekapazität der dendritischen Zellen verknüpft. Zudem wäre die Proliferation der Keratinozyten erhöht und deren Differenzierung gestört. In Hautbiopsien lässt sich tatsächlich eine erhöhte Expression der S1P-Lyase, die das Lipid irreversibel spaltet, nachweisen.

Nicht nur der Verlauf der atopischen Dermatitis, sondern auch das allergische Kontaktekzem wird durch S1P beeinflusst. In einem murinen Kontaktallergiemodell wurde die topische Applikation von S1P untersucht. Als Hapten wurde Toluol-2,4-diisocyanat (TDI) verwendet. Die immunmodulatorische Wirkung von S1P wurde sowohl in der Sensibilisierungs- als auch in der Challenge-Phase untersucht. In der Sensibilisierungsphase verminderte S1P das Gewicht und die Zellzahl der regionären Lymphknoten (Lnn. auriculares). Tatsächlich war die Anzahl der aus der Haut in die Lymphknoten eingewanderten dendritischen Zellen nach S1P-Applikation vermindert. Auch das Zytokinmuster in den regionalen Lymphknoten wurde durch die topische Behandlung mit S1P beeinflusst. Die Lymphknoten zellen zeigten eine signifikant geringere Sekretion der Zytokine IL-6 und Interferon-gamma.

In Übereinstimmung mit der verminderten Anzahl der dendritischen Zellen im Lymphknoten zeigte



die immunhistochemische Untersuchung ein Verbleiben der antigenpräsentierenden Zellen in der Epidermis. Auch in der Auslösephase der Kontaktdermatitis hatte S1P eine antiinflammatorische Wirkung. Die topische S1P-Applikation führte zu einer reduzierten Akkumulation von T-Zellen in der Haut. Dabei scheinen folgende Effekte für das veränderte Immunverhalten verantwortlich zu sein: Zum einen zeigen immunhistochemische Untersuchungen, dass die Antigenaufnahme durch die dendritischen Zellen vermindert ist. Zum anderen ist das Migrationsverhalten dieser antigenpräsentierenden Zellen verändert, sodass sie vermehrt in der Haut bleiben und im Lymphknoten nicht für eine Interaktion mit den T-Zellen zur Verfügung stehen.

Diese Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass lokal verabreichtes S1P eine neuartige Option in der Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen darstellen kann. Tatsächlich existieren bereits erste S1P-Analoga, die für eine topische Applikation bei Psoriasis und Atopischer Dermatitis in einer klinischen Studie der Phase 2 getestet werden.

Hans Christian Korting hat maßgeblich zu den Erkenntnissen von spezifischen Sphingolipiden in der Haut beigetragen. Ihm ist die Vorlesung in dankbarer Erinnerung gewidmet.

