

Neuer Wirkstoff

Inositol-C2-PAF und Psoriasis

Psoriasis, geläufig als Schuppenflechte bekannt, ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, bei der die Hautzellen hyperproliferative (übersteigerte Zellteilung) Eigenschaften, charakterisiert durch eine rasante und unbeschränkte Teilung, aufweisen.



DPB-Stipendiat Dr. Geo Semini bei seinen Analysen im Labor der Charité.

Bei der Psoriasis hat das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunität eine zentrale Bedeutung. Es handelt sich um eine autoimmune T-Zell-vermittelte Immunreaktion, bei der das Immunsystem körpereigenes Gewebe als körperfremd erkennt und angreift. Zudem ist bekannt, dass Psoriasis eine starke genetische Komponente hat.

Auf der Suche nach antiproliferativen* Substanzen, die die schnelle und unkontrollierte Teilung der Zellen bei hyperproliferativen Hautkrankheiten und Hauttumoren hemmen, gelang es die chemische Herstellung einer neuen Wirkstoffklasse: die der glykosidierten Alkylphospholipid(APL)-Analoge. Diese chemischen Verbindungen leiten sich vom plättchenaktivierenden Faktor (PAF) ab.

Inositol-C2-PAF: ein neuartiger Wirkstoff

Inositol-C2-PAF, das wirkungsvollste glykosidierte APL das bisher hergestellt wurde, weist gute antiproliferative Eigenschaften bei Keratinozyten (Zellen der obersten Hautschicht) und verschiedenen Krebszellarten der Haut auf. Zudem ist Inositol-C2-PAF weniger toxisch (giftig) als bereits therapeutisch eingesetzte

APL, wie z. B. der Wirkstoff Miltefosin®. Im Gegensatz zu den herkömmlichen antiproliferativen Substanzen weisen diese APL einen ganz neuen Wirkmechanismus auf, indem sie direkt in die Zellmembran eingebaut werden und verschiedene zelluläre Prozesse beeinträchtigen können. Überdies verursachen APL keine genetische Veränderung, da das Erbgut der Zelle bestehend aus Desoxyribonukleinsäure (DNS, auf Englisch DNA) nicht beeinflusst wird.

Neue Untersuchungsmethoden

Ein großer Schritt bei der Analyse des Wirkungsmechanismus glykosidierter APL wurde mit Hilfe von genomischen DNA-Microarrays der jüngsten Generation erzielt. Diese Technik erlaubt die Aktivität aller menschlichen Gene (ca. 20-25.000) gleichzeitig zu untersuchen. Die Microarray-Analyse gibt Aufschluss darüber, welche Gene unter bestimmten Bedingungen vermehrt in Ribonukleinsäure (RNS, in Englisch RNA) umgeschrieben und in Proteine (also Eiweiße) „übersetzt“ werden. Dieser Prozess wird auch als Gen- bzw. Proteinexpression bezeichnet.

Es wurden Microarray-Analysen von immortalisierten Kontrollzellen, d.h. Zellen mit einer unbegrenzten Teilungsfähig-

keit, und Inositol-C2-PAF-behandelten Keratinozyten durchgeführt. Die Transkriptome (die Gesamtheit der zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle von der DNA in RNA umgeschriebenen Gene) wurden untereinander und mit denen von Psoriasis-Patienten verglichen.

Wirkung von Inositol-C2-PAF auf die Genexpression

Die Auswertung der Microarray-Analyse ergab zwei eindrucksvolle Befunde: zum einen hemmt Inositol-C2-PAF Gene, die für die Zellteilung und Zellwanderung (auch Migration genannt) verantwortlich sein könnten. Zum anderen hemmt Inositol-C2-PAF deutlich die Expression* von Genen, die an der Regulation der angeborenen und erworbenen Immunabwehr sowie an Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

Die wichtigsten Gene, deren Expression durch Inositol-C2-PAF relevant gehemmt wird und die eine entscheidende Rolle bei der Psoriasis spielen, kodieren für eine Gruppe von Proteinen (Eiweißen), die die Ausbildung der Haut kontrollieren (epidermaler Differenzierungskomplex), zu dem z.B. Psoriasin, Calgranulin A und Calgranulin B gehören. Auch die Expression von Molekülen mit antimikrobieller Aktivität (Defensin B4), Molekülen der

Proteolyse-Regulation (Matrixmetalloproteinase 1 – MMP1) sowie von Entzündungsbotenstoffen (Zytokine und Zytokin-induzierte Moleküle, u.a. Interleukin 8) wurden gehemmt. Die Ergebnisse der DNA-Microarray-Analyse für die oben genannten Gene konnten mit Hilfe der quantitativen Real Time Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) bestätigt werden. Mit dieser Methode wird die Expression von ausgewählten Genen unter bestimmten Bedingungen einzeln quantifiziert, um mögliche technische Fehler während der Durchführung der Microarray-Analyse auszuschließen.

Zukünftige Experimente

Die Benutzung von im Labor entwickelten Modellen (in vitro), bestehend aus einer Schicht oder mehreren Schichten von Hautzellen, die mit natürlich vorkommenden Entzündungsfaktoren (Zytokine und Chemokine) stimuliert wurden, könnte das Verständnis des Wirkungsmechanismus von Inositol-C2-PAF vertiefen. Weiterhin ist die Überprüfung der Wirkung von Inositol-C2-PAF an speziellen Mäusen, deren Haut Ähnlichkeiten zur Haut von Psoriasis-Patienten aufweist, geplant.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutlich, dass eine Weiterentwicklung dieser Substanz als Therapeutikum zur Behandlung hyperproliferativer, entzündlicher Erkrankungen der Haut nützlich sein könnte. ■


Dr. Geo Semini, Berlin

* Antiproliferativ = gegen die Zellteilung gerichtet
Expression = Ausprägung der genetischen Information


Präventionsmuffel

Check-up 35, Früherkennungen von Darmkrebs, Hautkrebs oder Prostatakrebs, Mammographie-Früherkennung, Grippeimpfung – es gibt eine Vielzahl von Präventionsmaßnahmen, die Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) je nach Alter und Geschlecht „kostenlos“ wahrnehmen können. Wie eine Schätzung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (ZI) zeigt, nutzen zu wenig Versicherte die Angebote der Früherkennung. Zwischen Frauen und Männern zeichnen sich, insbesondere bei der Früherkennung von Darmkrebs, klare Unterschiede ab. Vor allem die Männer erweisen sich als „Präventionsmuffel“. „Eltern lassen bei ihren Kindern die Früherkennungsuntersuchungen breit durchführen. Sie sollten aber wegen der Vorbildfunktion auch selbst an den ihnen angebotenen Präventionsmaßnahmen teilnehmen“, mahnte Dr. Carl-Heinz Müller, ehemaliger Vorstandsvorsitzender der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Menschen mit Psoriasis sollten die Früherkennung von Hautkrebs präventiv nutzen.

Kassenärztliche Bundesvereinigung



**FACHKLINIK FÜR PSYCHOSOMATIK,
PNEUMOLOGIE, DERMATOLOGIE,
ORTHOPÄDIE UND HNO/TINNITUS**



In St. Peter-Ording, am Nationalpark Schleswig-Holsteinisches Wattenmeer, nutzen wir die Heilkraft der Nordsee für unsere Anwendungen.

Leistungsschwerpunkte unserer interdisziplinären Klinik in der Hautabteilung:

- Lichttherapie (ergänzend zur natürlichen Sonne UVAB, UVB311nm, UVA1, PUVA)
- Hautschulungsprogramme
- 2 Meerwasserschwimmbäder
- Sport- und Ernährungsberatung
- Krankengymnastik und Ergotherapie für Psoriasisarthritis u.v.m.



Mitbehandlung von Begleiterkrankungen durch Fachärzte für:

- Innere Medizin/Pneumologie
- Orthopädie
- HNO
- Psychiatrie/Psychosomatik

Bei starker psychischer Belastung ist auch die primäre Therapie in unserer psychosomatischen Abteilung möglich, ergänzt durch dermatologische Mitbehandlung.

Auf dermatologische Überweisung ist eine ambulante Balneophototherapie und Creme-PUVA-Therapie möglich.

Für weitere Informationen fordern Sie bitte unseren Hausprospekt an – fühlen Sie sich wohl in Ihrer Haut!

Strandklinik St. Peter-Ording
Fritz-Wischer-Straße 3, 25826 St. Peter-Ording
Telefon 0 48 63 / 7 06 01, Telefax 0 48 63 / 7 06 17 99
info@strandklinik-st-peter-ording.de
www.strandklinik-st-peter-ording.de