

Abstracts

Firmenseminar 6

„Hyperforin - ein Multitalent für die Haut“



Gesellschaft für Dermopharmazie

Vorsitz:

Prof. Dr. Christoph M. Schempp, Freiburg

*Mit freundlicher Unterstützung der Firma
MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH, Köln*

FS6: Hyperforin – ein Multitalent für die Haut

Einfluss von Hyperforin auf die Keratinozyten-Differenzierung

Prof. Dr. Walter E. Müller

unter Mitarbeit von Kristina Leuner,

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler,

Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main

Hyperforin konnte in den letzten Jahren als wichtigster antidepressiver Bestandteil von Johanniskraut-Extrakt identifiziert werden. Ähnlich wie andere Antidepressiva hemmt Hyperforin die synaptosomale Aufnahme von Neurotransmittern, allerdings zeigt der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus essentielle Unterschiede. Hyperforin aktiviert einen spezifischen Ionenkanal (TRPC6). Über die damit entstehende Verschiebung des Ionen-Gleichgewichts kommt es auch zur Hemmung der Neurotransmitteraufnahme. Viel wichtiger für die antidepressive Wirkung und auch in Übereinstimmung mit neueren Untersuchungen zu den klassischen Antidepressiva scheinen aber die über TRPC6-Aktivierung entstehenden neurotrophen, das heißt wachstumsfördernden Eigenschaften zu sein, die allerdings bei den Antidepressiva über einen anderen Mechanismus vermittelt werden. Da TRPC-Kanäle auch in Keratinozyten vorkommen und eine Rolle für die Ausdifferenzierung haben, lag es nahe, den Effekt von Hyperforin auf die Keratinozyten-Differenzierung zu untersuchen. Dies konnte in unseren Untersuchungen sehr schön belegt werden, denn sowohl an isolierten Keratinozyten beziehungsweise an einer Keratinozyten-Zelllinie wie auch an Hautbiopsien fanden unklare Effekte von Hyperforin mit verbesserter Differenzierung und reduzierter Proliferation statt. Zur Überprüfung, ob dieser hochinteressante Effekt auch Störungen der Keratinozyten-Differenzierung positiv im Sinne einer Medikamentenwirkung beeinflussen kann, haben wir isolierte Keratinozyten, aber auch Hautbiopsien von Psoriasis-Patienten untersucht, bei denen Störungen der Keratinozyten-Ausdifferenzierung schon lange bekannt sind. Hier konnten wir zum einen zeigen, dass es bei Psoriasis-Keratinozyten zu einer deutlichen Reduktion der Expression von verschiedenen TRPC-Kanälen kommt und dass die damit verbundene gestörte Ausdifferenzierung durch Hyperforin partiell korrigiert werden kann.

Diese Befunde zeigen, dass die Aktivierung von TRPC6-Kanälen ein wichtiges dermatologisches Prinzip werden könnte, um Störungen der Keratinozyten-Differenzierung medikamentös zu therapieren. Sie weisen darüber hinaus darauf hin, dass für den bekannten Effekt von Hyperforin auf Störungen der Hautfunktion zum Beispiel bei Neurodermitis eine Förderung der Keratinozyten-Differenzierung eine wichtige Rolle spielen könnte.

Literatur:

Leuner K, Kraus M, Woelfle U, Beschmann H, Harteneck C, Boehncke W-H, Schempp CM, Müller WE

Reduced TRPC channel expression in psoriatic keratinocytes is associated with impaired differentiation and enhanced proliferation

PLOS One (2011) 6:e14714



Müller M, Essin K, Hill K, Beschmann H, Rubant S, Schempp CH, Gollasch M, Boehncke WH, Harteneck C, Müller WE, Leuner K
Specific TRPC6 channels activation, a novel approach to stimulate keratinocyte differentiation
J Biol Chem (2008), 283:33942-33954



FS6: Hyperforin – ein Multitalent für die Haut

Antioxidative Eigenschaften von Hyperforin

*Priv.-Doz. Dr. Martina Meinke,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Charité-Universitätsmedizin, Berlin*

Johanniskraut hat neben seiner antidepressiven auch eine entzündungshemmende und antibakterielle Wirkung. Da Entzündungsreaktionen immer mit der Produktion von freien Radikalen einhergehen, ist ein neuer innovativer Ansatz in der medizinischen Kosmetik die Verwendung von Antioxidanzien in der Basispflege. Laut Literatur besitzt Johanniskraut eine leichte bis moderate antioxidative Wirkung, die von der Sorte der Pflanze abhängt. Hierbei steht der Wirkstoff Hyperforin im Vordergrund und wird aufgrund seiner hervorragenden Eigenschaften zur topischen Applikation in Cremes und Lotionen verwendet.

Die Bewertung der antioxidativen Eigenschaften von Substanzen kann mit verschiedenen Methoden erfolgen. Dabei werden zwei generelle Mechanismen verfolgt: (a) die radikalfangende Kapazität der Antioxidanzien und (b) die Schutzwirkung der Antioxidanzien gegen die Entstehung von Radikalen. Die kommerziell erhältlichen und mit vertretbarem Aufwand zu etablierenden Verfahren (zum Beispiel DPPH-, TEAC-, Lipid – Assay) sind nur auf lösliche Proben anzuwenden. Daher wurde für die Bewertung der antioxidativen Eigenschaften von Hyperforin in einer Cremegrundlage die Elektron-Spin-Resonanz-Spektroskopie eingesetzt, die die Untersuchung von der Creme selbst bis zu deren Wirkung in der Haut ermöglicht. Hierzu wurde zunächst die radikalfangende Kapazität der Antioxidanzien in der Creme über den „Radical-Protection-Factor (RPF)“ in Abhängigkeit von der Hyperforinkonzentration mittels ESR-Messungen bestimmt. Hierbei zeigte sich eine lineare Abhängigkeit von der Hyperforinkonzentration. Im zweiten Schritt wurde die Schutzwirkung einer hyperforinhaltigen Creme gegenüber der Radikalbildung durch Infrarot-(IR)-Bestrahlung am Hautmodell in vitro untersucht. Als Vergleich wurden eine Probe ohne Creme bestrahlt sowie eine Probe nur mit der Cremegrundlage ohne den Zusatz von Hyperforin. Als Kontrollen wurden die jeweiligen unbestrahlten Proben mitgeführt. Gegenüber der Probe ohne Creme konnte die Creme mit Hyperforin eine signifikante Senkung der Radikalbildung erzeugen. Die Creme ohne Hyperforin erreichte ebenfalls eine Reduktion, aber von wesentlich geringerem Ausmaß, was allein durch die optischen Eigenschaften begründet sein kann.

Damit konnte gezeigt werden, dass die hohen antioxidativen Eigenschaften des Hyperforins in der Creme auch in der Haut erhalten bleiben und zum Abfangen von durch Strahlung induzierten Radikalen zur Verfügung stehen.



FS6: Hyperforin – ein Multitalent für die Haut

Antibakterielle und antiinflammatorische Eigenschaften von Hyperforin

*Prof. Dr. med. Christoph M. Schempp,
Universitäts-Hautklinik, Freiburg*

Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) ist eine traditionelle Heilpflanze, die seit der Antike in Form von Johanniskrautöl zur Behandlung akuter Hautwunden und Verbrennungen verwendet wird. Johanniskraut enthält eine Vielzahl verschiedener Inhaltsstoffe. Mengenmäßig dominiert in der Pflanze das vor allem in den Blüten und Früchten vorkommende Phloroglucin-Derivat Hyperforin, das ausgeprägte antibakterielle und antiinflammatorische Wirkungen hat.

Antibakterielle Wirkungen von Hyperforin wurden bereits 1976 von russischen Wissenschaftlern beschrieben. Dies wurde 1999 mit reinem Hyperforin im Agardilutionstest quantifiziert. Dabei zeigte sich, dass Hyperforin äußerst wirksam das Wachstum grampositiver Bakterien hemmt, einschließlich multiresistenter Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA). Die minimale Hemmkonzentration von Hyperforin betrug nur 1.0 µg/ml, was später von anderen Arbeitsgruppen bestätigt wurde.

Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre wiesen für Hyperforin und hyperforinreiche Johanniskrautextrakte ausgeprägte entzündungshemmende Eigenschaften nach. Sowohl reines Hyperforin als auch eine hyperforinreiche Johanniskraut-Creme wirkten am Menschen *in vivo* antiproliferativ in einer allogenen gemischten Epidermalzell-Leukozytenreaktion. Hyperforin erwies sich auch als Inhibitor der 5-Lipoxygenase *in vitro* und *in vivo*. In LPS-stimulierten Makrophagen hemmten verschiedene Johanniskrautextrakte dosisabhängig die Prostaglandin-E₂-Produktion. Von 21 verschiedenen aus Johanniskraut isolierten Phloroglucin-Derivaten war das Hyperforin der stärkste Hemmstoff des oxidativen Bursts polymorphkerniger Zellen (IC₅₀ = 1.8 µM). Die entzündungshemmende Wirkung von Hyperforin wurde in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie im Halbseitenvergleich bei atopischer Dermatitis bestätigt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Hyperforin gegenüber der Cremegrundlage. Mehrere klinische Studien bestätigten inzwischen die Wirksamkeit und Hautverträglichkeit hyperforinhaltiger Pflegeprodukte.

Die antibakteriellen und entzündungshemmenden Eigenschaften von Hyperforin liefern eine Rationale für die Verwendung hyperforinreicher Johanniskrautextrakte bei der Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis.

