

Abstracts

Seminar der GD-Fachgruppe Dermato-
pharmakologie und -toxikologie:
„Die Haut als Interface zur Umwelt“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Priv.-Doz. Dr. Martina Meinke, Berlin

Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Neuropeptide als Sentinels der Haut

*Prof. Dr. med. Thomas Luger,
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Westfälische Wilhelms-Universität
Münster*

A close crosstalk between the nerves and resident cells in the skin is now well established. Neurocutaneous interactions are involved in many physiological and pathophysiological functions including cellular development, growth, differentiation, immunity, inflammation, pruritus and wound healing.

The communication between the nervous and the immune system is mediated by different types of cutaneous nerve fibers, which release neuromediators and activate specific receptors on a variety of target cell in the skin. Cutaneous neuropeptides, neurotrophic factors and neurohormones include a large family of small peptides such as substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), somatostatin, vasoactive intestinal peptide (VIP), pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) or proopiomelanocortin (POMC) derived peptides for example.

Neuropeptides specifically regulate target cells by activation of high-affinity membrane receptors coupled to heterotrimeric G-proteins or by direct activation of intracellular signalling cascades. Neuropeptides are released from both, sensory or autonomic nerve fibers in the dermis as well as epidermis and thus are in close anatomic proximity to a variety of different cutaneous cell types. In addition to nerves several cutaneous cells are able to generate neuropeptides and to express neuropeptide receptors. The activity of neuropeptides is also regulated by several endopeptidases which are able to terminate neuropeptide mediated inflammation.

Moreover, neuronal proteinase activated receptors (PARs) or transient receptor potential ion channels (TRPs) are recently described structures being of crucial importance in the regulation of neurogenic inflammation. Thus, a close interaction between components of the nervous- and immune system is required to maintain tissue integrity and inflammation in the skin.

The progress in our understanding of neuroinflammation has resulted in the development of novel neuropeptide based strategies for the treatment of inflammatory and immune mediated diseases. For example targeting substance P or the respective neurokinin receptors in first clinical trials was found to be a highly effective treatment for pruritic and inflammatory skin diseases. Moreover, the antiinflammatory potential of melanocortin derived peptides are currently being investigated in first proof of concept studies.



Seminar der GD-Fachgruppe Dermatopharmakologie und -toxikologie: Die Haut als Interface zur Umwelt

Ah-Rezeptor als Xenobiotika-Sentinel

Prof. Dr. med. Jean Krutmann

*Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung eGmbH
Düsseldorf*

The Arylhydrocarbon Receptor (AhR) is a ligand-activated transcription factor expressed in all skin cell types, which is critically involved in the pathogenesis of a variety of skin diseases and thus represents a potential therapeutic target. Recent studies indicate that blocking AHR activation is desirable in some skin conditions, whereas the opposite, ie, stimulation of AHR activation, is beneficial in another group of skin disorders. We here propose a model based on qualitative differences in canonical versus non-canonical AHR signaling to reconcile these seemingly contradictory observations.



Kutanes Cytochrom P450 und Kontaktsensibilisierung

Prof. Dr. med. Hans F. Merk

Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Die Haut ist ein bevorzugtes Zielorgan allergischer Reaktionen auf kleinmolekulare Umweltsubstanzen. Viele Kontaktsensibilisatoren sind Prohaptene, die erst durch den kutanen Fremdstoffmetabolismus zu Haptenen werden, die sich an Proteine beziehungsweise Peptide binden können, um als Vollantigene Sensibilisierungen zu bewirken. Von den verschiedenen Phasen des Fremdstoffmetabolismus (Phase I Cytochrom P450 (CYP) – Phase II Epoxidhydrase und Transferasen – Phase III Transportproteine) spielen CYP-Isoenzyme in der Bildung von Haptenen aus Prohaptenen eine zentrale Rolle.

Duftstoffe sind neben Nickelsulfat die häufigsten Kontaktallergene. Duftstoffe wie Zimtalkohol können durch verschiedene Enzyme der Haut wie der Alkoholdehydrogenase (ADH), aber auch CYP-Isoenzyme, verstoffwechselt werden. Dies ist von Bedeutung, da CYPs im Gegensatz zur ADH durch ihre Substrate induzierbare Enzyme sind (3).

Unter Prehaptenen versteht man Umweltsubstanzen, die erst durch spontane Oxidation zum Hapten werden. Ein Beispiel ist Geraniol, das sowohl Prehapten wie auch Prohapten sein kann (1). Auch können moderate Prohaptene wie Eugenol durch Metabolisierung oder Modifikation von Effluxproteinen – die die 3. Phase des Fremdstoffmetabolismus vermitteln – in ihrer allergenen Potenz augmentiert werden (6).

Besonders gefürchtete Kontaktsensibilisatoren sind Isocyanate. Sie lösen nicht nur Kontaktsensibilisierungen der Haut aus, sondern die über die Haut erfolgende Sensibilisierung ist Voraussetzung für die Entstehung eines IgE-abhängigen Asthmas bei Inhalation dieser Substanzen (4). Auch sie sind in vielen Fällen Prohaptene. Es hat sich zusätzlich gezeigt, dass Isocyanate sich im Lymphknoten spezifisch an den Migrations-Inhibitions-Faktor (MIF) binden, der eine wichtige Rolle in der Regulation proinflammatorischer Cytokine spielt (5).

Einige Prohaptene werden durch CYP-Isoenzyme metabolisiert, die bevorzugt in Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen vorkommen (2). Es ist daher interessant, bei Untersuchungen zur Metabolisierung von Kontaktallergenen auch dieses Kompartiment – zum Beispiel in 3D-Hautmodellen – zu berücksichtigen, was durch Verwendung von MIF möglich ist. Weitere Untersuchungen sollten zeigen, wie die Kenntnis der kutanen Metabolisierung von Prohaptenen zu einer verbesserten Sensitivität der Diagnose, zum Beispiel im Epikutantest, und zur Prophylaxe von Kontaktsensibilisierungen durch Meidung oder „chemical design“ beiträgt.



Literatur

1. Hagvall L, Baron JM, Börje A, Weidolf L, Merk H, Karlberg AT. Cytochrome P450-mediated activation of the fragrance compound geraniol forms potent contact allergens. *ToxicolApplPharmacol*. 2008 Dec 1;233(2):308-13
2. Ott H, Bergström MA, Heise R, Skazik C, Zwadlo-Klarwasser G, Merk HF, Baron JM, Karlberg AT. Cutaneous metabolic activation of carvoxime, a self-activating, skin-sensitizing prohaptens. *Chem Res Toxicol*. 2009 Feb;22(2):399-405
3. Ott H, Wiederholt T, Bergström MA, Heise R, Skazik C, Czaja K, Marquardt Y, Karlberg AT, Merk HF, Baron JM. High-resolution transcriptional profiling of chemical-stimulated dendritic cells identifies immunogenic contact allergens, but not prohaptens. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(4):213-24
4. Pauluhn J. Development of a respiratory sensitization/elicitation protocol of toluene diisocyanate (TDI) in Brown Norway rats to derive an elicitation-based occupational exposure level. *Toxicology* 319 (2014) 10–22
5. Samuelsson K. Isothiocyanates as skin sensitizers. Thesis. University of Gothenburg, 2010
6. Skazik C, Heise R, Ott H, Czaja K, Marquardt Y, Merk HF, Baron JM. Active transport of contact allergens in human monocyte-derived dendritic cells is mediated by multidrug resistance related proteins. *ArchBiochemBiophys*. 2011 Apr 15;508(2):212-6

