

FS2: Barrierereparatur und Wundheilung – eine bewährte Substanz aus neuer Perspektive

Einfluss von Ca-Pantothenat und Dexpanthenol auf die Genexpression in Wundheilungsprozessen in vitro und in vivo

*Prof. Dr. med. Jens Malte Baron,
Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen*

Die topische Applikation von Pantothenat wird häufig in der klinischen Praxis zur Verbesserung der Wundheilung eingesetzt. In Studien konnte ein positiver Effekt von Pantothenat auf die Migration und Proliferation von kultivierten Fibroblasten gezeigt werden. Allerdings waren die für diesen stimulatorischen Einfluss zugrunde liegenden molekularen Mechanismen weitgehend unbekannt. Deshalb wurden die molekularen Effekte von Pantothenat auf die dermalen Fibroblasten zunächst in vitro und anschließend im Rahmen einer klinischen Studie in vivo untersucht.

In vitro:

Zunächst wurden standardisierte Proliferations- sowie Scratch-Tests mit primären dermalen Fibroblasten durchgeführt. Mit den in diesen Untersuchungen definierten Versuchsbedingungen wurde anschließend die Genexpression in dermalen Fibroblasten mit und ohne Behandlung mit Pantothenat mittels Mikroarrayanalyse untersucht.

In vivo:

In der randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie wurden bei neun gesunden Probanden je zwei Läsionen (4-mm-Punchbiopsien) induziert. Die Wunden wurden doppelt verblindet alle 12 Stunden topisch entweder mit 5%iger Dexpanthenolsalbe (Bepanthen Wund- und Heilsalbe) oder Placebo behandelt. Nach 24 (Gruppe I), 72 (Gruppe II) oder 144 Stunden (Gruppe III) wurden 8-mm-Punchbiopsien entnommen, die RNA extrahiert und mithilfe eines Genchip-Arrays (Affymetrix Gene Chip®) die Genexpression in der gesamten Hautprobe analysiert. Die Arrayergebnisse wurden jeweils durch real-time PCR, Immunoblot oder Immunhistologie bestätigt. In den In-vitro-Untersuchungen zeigte sich ein stimulatorischer Einfluss von Pantothenat (20µg/ml) auf die Proliferation der dermalen Fibroblasten von 3 unterschiedlichen Spendern. Die GeneChip® Human Exon 1.0 ST Array Analyse zeigte die signifikante Regulation der Expression verschiedener Gene, unter anderem IL-6, IL-8, Id1, HMOX-1, HspB7, CYP1B1 und MARCH-II. Die Regulation dieser Gene konnte in unabhängigen Experimenten mittels quantitativer real-time PCR bestätigt werden. Die Induktion der Expression der Hämoxygenase-1 (HMOX-1) durch Pantothenol und Pantothenat in dermalen Zellen konnte auf der Proteinebene durch Immunblots bestätigt werden. Funktionelle Studien zeigten eine verstärkte Reduktion der Bildung von freien Radikalen durch Pantothenol.



In der klinischen Studie zeigten sich zu jedem Analysezeitpunkt ebenfalls signifikante Effekte der Dexpanthenolsalbe auf die Genregulation im Vergleich zur Applikation des Placebos. In Gruppe I wurden 28, in Gruppe II 95, in Gruppe III 63 Gene signifikant reguliert. Das Expressionsmuster der Gruppe II mit einer gesteigerten Expression von CYP1B1, CCL18, CCR1, CXCL1, IL-1 β und IL-6 konnten bei einem Patienten aus Gruppe II auch mittels quantitativer real-time PCR-Analysen bestätigt werden. In Hautproben dexpanthenolbehandelter Versuchspersonen der Gruppe III zeigte sich eine Herunterregulation des S100A7-Gens (Psoriasin), die mit einer immunhistochemischen Färbung bestätigt werden konnte. Außerdem konnte bei Dexpanthenol im Vergleich zur Placeboapplikation eine Hochregulation verschiedener keratinassoziierter Gene (z.B. KRTAP4-12) in Hautproben der Gruppe I und Gruppe III detektiert werden.

Zusammenfassend wurden in den In-vitro-Untersuchungen erstmals Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen, die der proliferationsfördernden Wirkung von Pantothenat auf dermale Fibroblasten zugrunde liegen, gewonnen. Die Ergebnisse konnten dann in einer anschließenden In-vivo-Studie bestätigt werden. Hier zeigte sich ebenfalls eine Modulation der Expression von Genen, die bei Wundheilungsprozessen von Bedeutung sind.

