

# Antimikrobielle Peptide

veröffentlicht in *Kosmetik International* 2016 (6), 28-31

Säuren und Barriere lipide des Stratum corneums (Hornschicht) bilden die erste Verteidigungslinie der Haut gegen Infektionen. Sie sind aber auch die Basis für eine typische mikrobielle Besiedlung (Hautflora). Unter der Hautflora befinden sich nicht nur harmlose, sondern auch fakultativ pathogene Keime. Sie und andere äußerliche Keime werden beim Versuch, in die Haut einzudringen, durch Peptidstrukturen unschädlich gemacht.

**K**örpereigene antimikrobielle Peptide (AMP) sind essentielle Bestandteile von Epithelien, d. h. den Grenzflächengewebe vielzelliger pflanzlicher und tierischer Organismen. Zu den zur Außenwelt gerichteten humanen Epithelien gehören unter anderem die Epidermis und die Schleimhäute der Augen, der Nase, der Mundhöhle, des Magen-Darmtraktes und der Vagina sowie die Epithelien der Harnröhre und der Lunge.

## Breitbandantibiotika

AMPs sind vor allem dann von Bedeutung, wenn die Epithelien verletzt und durchlässig sind. Denn dann wächst die Gefahr von Infekten. AMPs sind außerordentlich vielseitig und werden durch unterschiedliche Mechanismen aktiviert. Bei Entzündungen wird ihre Synthese stimuliert und darüber hinaus werden zusätzliche AMPs produziert. Anders als das Immunsystem greifen AMPs Mikroorganismen unspezifisch an. Das bedeutet, dass sie wie Breitband-Antibiotika wirken. Die Aktivierung der AMPs kann unter anderem über den Kontakt mit Stoffwechselprodukten und Enzymen der Keime (z. B. Proteasen) erfolgen. Ein typischer Auslöser für die Bildung von Psoriasis und Defensinen (AMPs der Haut) ist das Flagellin, ein globuläres Protein, das in den Bakteriengeißeln (Flagellen) vorkommt.

Ein anderes AMP, das Dermcidin (DCD), entsteht in den Schweißdrüsen und gelangt mit dem Schweiß an die Hautoberfläche. DCD-Fragmente, z. B. das DCD-1L, erzeugen Ionenkanäle in den Bakterienmembranen – mit der Folge, dass das Membranpotential zusammenbricht. Zinkionen wirken dabei synergistisch. Im Schweiß von Neurodermitikern, die häufiger an Infektionen leiden, kommt DCD-1L in vergleichsweise geringerer Konzentration vor.<sup>1</sup>

## Wirkungsmechanismen

AMPs greifen Mikroorganismen in der Regel mit einem kationischen (positiv geladenen) Molekülrest an, indem sie in deren Membranen eintauchen. Somit sind sie entfernt verwandt mit synthetischen kationischen Konservierungsstoffen wie z. B. Chlorhexidin, Polyaminopropyl Biguanide (PHMB) und Quats wie Benzalkoniumchlorid. Auch das DCD-1L enthält neben anionischen auch einen kationischen Rest, der insbesondere im sauren Milieu des Schweißes aktiv ist. Der kationische Charakter der AMPs entsteht durch die basischen Aminosäuren Arginin, Lysin und Histidin. Die Wirkung der AMPs ist nicht nur abhängig von ihrer Ladung, sondern auch vom Verhältnis lipophiler und hydrophiler Bereiche in ihren Strukturen. Hier zeigt sich wiederum eine Parallele zu den Konservierungsstoffen der Kosmetikverordnung: Ihr Verteilungskoeffizient zwischen lipophiler und hydrophiler Phase einer Creme ist entscheidend für die antimikrobielle Wirkung.

Eine wesentliche Eigenschaft vieler AMPs ist ihre Fähigkeit, den Mikroorganismen lebenswichtige Spurenelemente wie Eisen, Mangan und Zink (siehe oben) zu entziehen. Dadurch legen sie deren Oxidoreduktasen lahm, die auf diese Schwermetalle angewiesen sind, und die Keime sterben ab.

Ein anderer Wirkungsmechanismus der AMPs kann die Hemmung bakterieller Proteasen sein. Bei den Proteasen handelt es sich um Enzyme, die den Mikroorganismen dazu dienen, Proteine ihres unfreiwilligen Wirtes aufzuschließen und zu verstoffwechseln. So können sie in ihn eindringen. Wie effektiv Proteasehemmer bei entzündlichen Prozessen sein können, kann man im Rahmen der Hautpflege z. B. beobachten, wenn Boswelliasäu-

<sup>1</sup> Paulmann M, Arnold T, Linke D, Özdirekcan S, Kopp A, Gutschmann T, Kalbacher H, Wanke I, Schuenemann VJ, Habeck M, Bürck J, Ulrich AS, Schitteck B, Structure-activity analysis of

the dermcidin-derived peptide DCD-1L, an anionic antimicrobial peptide present in human sweat, *The Journal of Biological Chemistry* 287 (11), 8434-8443 (2012)

ren der Weihrauchharze<sup>2</sup> als exogene Wirkstoffe eingesetzt werden. Sie wirken bei Akne, Rosacea, perioraler Dermatitis und infektfähiger atopischer Haut antientzündlich.

### Umfassender Schutz

Je nach Entstehungsort und Struktur wirken AMPs antibakteriell, antimykotisch, antiviral oder sind gegen Einzeller wirksam. Bedeutsam sind die folgenden Vertreter:

- **Psoriasisin** ist ein AMP, das in der Haut und insbesondere in Psoriasis-Läsionen vorkommt. Es ist gegen *Escherichia coli* (Darmbakterien) wirksam und wird durch das Flagellin der Bakterien stimuliert.<sup>3</sup>
- **Calprotectin** ist ein AMP mit hoher Affinität zu den Spurenelementen Mangan und Zink. Durch Komplexbildung dieser Elemente wirkt es antimikrobiell. Calprotectin kommt in den Granulocytin vor.
- **Defensine** befinden sich auf Haut und Schleimhäuten. Die AMPs greifen vor allem cholesterinarme Membranen von Mikroorganismen und Viren an.<sup>4</sup> Darm-Defensine lassen sich durch Probiotika stimulieren.
- **Lysozyme** kommen ubiquitär im Tier- und Pflanzenreich vor und gehören zu einer großen Familie von Enzymen des Immunsystems, die neben anderen Funktionen hauptsächlich gegen Bakterien wirksam sind.
- **Cathelicidine** befinden sich in Epithelzellen. Ihre Bildung wird endogen stimuliert. Chronische Hautkrankheiten wie atopische Dermatitis, Psoriasis und Rosacea zeichnen sich durch eine Dysregulation dieser antimikrobiellen Peptide aus.<sup>5</sup> Bei Rosacea entstehen

die Störungen durch Cathelicidin-spaltende Proteasen. Dadurch werden fakultativ pathogene Bakterien begünstigt. In der Haut findet man dann vermehrt Cathelicidin-Fragmente.

- **Dermcidin** entsteht in den Schweißdrüsen.
- **Lactoferrin** enthält Eisen, hemmt verschiedene bakterielle Proteasen enzymatisch und kommt unter anderem in der Milch und im Vaginalsekret der Säuger vor. Die effektive Behandlung der Parodontitis mit Lactoferrin ist beschrieben.<sup>6</sup> Das aus Milch isolierte Enzym ist Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika sowie naturgemäß von Produkten auf Milchbasis (Stutenmilch, Muttermilch etc.)
- **Ribonuklease-7** (RNase-7) ist ein hochwirksames AMP des Urogenitaltraktes<sup>7</sup> und der Haut<sup>8</sup>.
- **Histatine** kommen im Speichel von Säugern vor. Sie enthalten die Aminosäure Histidin als kationisch wirkenden Bestandteil. Anwendung: Zahnfleischentzündungen (Histatin-Gel).<sup>9</sup>

### Die Natur als Vorbild

Antimikrobielle Peptide sind in der gesamten Tierwelt verbreitet und je nach Spezies unterschiedlich aufgebaut. Auch Pflanzen schützen sich mit AMPs gegen unerwünschte Infektionen. Sie setzen bei Verletzungen unter anderem Substanzen frei, die die Synthese von AMPs in Gang setzen. Leider lassen sich diese

---

with a role in inflammatory skin disease, *Ann Dermatol.* 2012;24(2):126-35

<sup>6</sup> Berlutti F, Piloni A, Pietropaoli M, Polimeni A und Valenti P, Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis, *Ann Stomatol* 2011;2(3-4):10–18

<sup>7</sup> Spencer JD, Schwaderer AL, Wang H, Bartz J, Kline J, Eichler T, DeSouza KR, Sims-Lucas S, Baker P, Hains DS, Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract, *Kidney Int.* 2013;83(4):615-25

<sup>8</sup> Köten B, Simanski M, Gläser R, Podschun R, Schröder JM, et al. RNase 7 Contributes to the Cutaneous Defense against *Enterococcus faecium*, *PLoS ONE* 2009;4(7):e6424

<sup>9</sup> Paquette DW, Simpson DM, Friden P, Braman V, Williams RC, Safety and clinical effects of topical histatin gels in humans with experimental gingivitis, *J Clin Periodontol.* 2002;29(12):1051-8

---

<sup>2</sup> Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, Poeckel D, Kather N, Franke L, Hofmann B, Schneider G, Angioni C, Geisslinger G, Skarke C, Holtmeier W, Beckhaus T, Karas M, Jauch J, Werz O, Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense, *J Immunol* 183(5), 3433-3442 (2009)

<sup>3</sup> Schröder JM, Körper-eigene Antibiotika schützen Haut und Schleimhaut, *Pharmazeutische Zeitung* 2010 (16) online

<sup>4</sup> Borkowski AW and Gallo RL, The coordinated Response of the Physical and Antimicrobial Peptide Barriers of the Skin, *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):285–287

<sup>5</sup> Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J, Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide

Stoffe nicht für die menschliche Haut nutzen. Das heißt, dass sie dort wirkungslos sind. Generell ist es aber eine elegante Möglichkeit, die Haut mit äußerlich applizierten Wirkstoffen zu veranlassen, endogene peptidische Antibiotika zu erzeugen. Dabei handelt es sich um vergleichsweise kleinere Moleküle als die aus vielen Aminosäuren zusammengesetzten AMPs. Sie sind einfacher zu synthetisieren, stabiler und lassen sich unkompliziert applizieren. Diese Art der Anwendung ist vergleichbar mit der Anregung endogener Wachstumsfaktoren durch exogen appliziertes Vitamin A oder Vitamin A-Säure. Obwohl die Entdeckung der ersten AMPs bereits Jahrzehnte alt ist und viele biochemische Mechanismen bekannt sind, stehen entsprechende Entwicklungen aber noch ganz am Anfang.

Eine Reihe von klinischen Studien gibt es mittlerweile zu den peptidischen Antibiotika mit nativen AMPs, synthetischen AMP-Analoga und modifizierten tierischen AMPs. Sie haben nach wie vor den oben bereits beschriebenen Nachteil der verhältnismäßig komplexen Zusammensetzung. Die meisten konnten sich daher nicht durchsetzen – vermutlich aufgrund von hohen Herstellkosten und ineffizienten Applikationsformen. Eine Ausnahme bildet beispielsweise das Lactoferrin, das u. a. in der Milch vorkommt. In diesem Zusammenhang sind auch Beobachtungen interessant, die über die antimikrobielle<sup>10</sup> und antivirale Wirkung (Warzen<sup>11</sup>, Herpes) peptidhaltiger Schleime von verschiedenen Schneckenarten berichten. Diese Berichte decken sich mit Hinweisen aus der europäischen Volksmedizin.

## Hautpflege

Was bedeutet das für die Hautpflege? Die bisher bekannten physiologischen Prozesse, die im Zusammenhang mit hauteigenen AMPs stehen, zeigen, wie bedeutsam eine intakte Haut für die Prävention von Infektionen ist. Möglichst physiologisch sollte daher auch die Hautpflege sein, um Synergien und keine kontraproduktiven Effekte zu erzeugen. Ein Blick auf die Zusammensetzung von Kosmetika und Behandlungen zeigt, dass dies nicht immer der Fall ist.

- Eine übertriebene Hautreinigung begünstigt nicht nur trockene Haut, sondern führt auch zur Inaktivierung und Auswaschung hauteigener AMPs. Die Folge ist eine gesteigerte Infektanfälligkeit gegenüber Bakterien und Pilzen (Mykosen).<sup>12</sup> Dies gilt vor allem für die Verwendung von emulgator- bzw. tensidhaltigen Präparaten wie Shampoos oder Duschgels. Reines, weiches Wasser ist meist die bessere Wahl.
- Analog ist auch eine übertriebene Reinlichkeit bei der Intimpflege im Besonderen und bei Schleimhäuten im Allgemeinen ein Faktor, der ernsthafte Störungen in diesen Bereichen auslösen kann und naturgemäß immer wieder Neuinfektionen verursacht.<sup>13</sup>
- Starke Komplexbildner wie EDTA, die die Oxidationsstabilität von Kosmetika erhöhen, binden die Spurenelemente Eisen, Zink, Kupfer und Mangan, die für die Funktion der AMPs essenziell sind.<sup>14</sup>
- Über Jahre durchgeführte Peelings mit Fruchtsäure erhöhen die Anfälligkeit für periorale Dermatitis und Rosacea, bei denen anaerob lebende Bakterien ein wichtiger Faktor sind.
- Der unkritische Einsatz von Antioxidantien<sup>15</sup> dürfte ebenfalls das sensible Gleichgewicht der AMPs beeinflussen

AMPs sind ein spannendes Hautpflege-Thema der Zukunft. Lassen wir uns von den Erkenntnissen überraschen!

Dr. Hans Lautenschläger

<sup>10</sup> Zhong J, Wang W, Yang X, Yan X, Liu R, A novel cysteine-rich antimicrobial peptide from the mucus of the snail of *Achatina fulica*, *Peptides*. 2013 (39):1-5.

<sup>11</sup> Thomas S, Medicinal use of terrestrial molluscs (slugs and snails) with particular reference to their role in the treatment of wounds and other skin lesions, [www.worldwidewounds.com/2013/July/Thomas/slug-steve-thomas.html](http://www.worldwidewounds.com/2013/July/Thomas/slug-steve-thomas.html), Update July 2013

<sup>12</sup> Lautenschläger H, Die Barriere schützen – Hautpflege bei Pilzinfektionen, *medical Beauty Forum* 2013 (4), 48-50

<sup>13</sup> Lautenschläger H, Die Facetten der Intimpflege – Weniger ist mehr, *medical Beauty Forum* 2014 (2), 35-37

<sup>14</sup> Lautenschläger H, Spurenelemente – Kleine Lebenshelfer, *Kosmetische Praxis* 2011 (3), 13-15

<sup>15</sup> Lautenschläger H, Antioxidantien und Radikalfänger - zu viel ist zu viel, *Ästhetische Dermatologie (mdm)* 2015 (8), 12-16