Schlechtere Epithelisierung bei vermehrter Inflammation im Wundbereich

Markus Stücker^{a,b}

^aKlinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

^bVenenzentrum der Dermatologischen und Gefäßchirurgischen Kliniken,
Kliniken der Ruhr-Universität Bochum im St. Maria-Hilf-Krankenhaus

Abstractübersetzung aus Chen J, Chen Y, Chen Y, Yang Z, You B, Ruan YC, Peng Y: Epidermal CFTR suppresses MAPK/NF-κB to promote cutaneous wound healing. Cell Physiol Biochem 2016;39:2262–2274.

Epidermaler CFTR fördert kutane Wundheilung durch Unterdrückung von MAPK/NF-κB

Schlüsselwörter

CFTR · Kutane Wundheilung · MAPK · NF-κB

Zusammenfassung

Hintergrund: CFTR ist an der kutanen Wundheilung beteiligt; die zugrundeliegenden Mechanismen sind allerdings nicht vollständig geklärt. Für andere Zelltypen wird berichtet, dass CFTR den MAPK/NF-κB-Signalweg reguliert. Wir untersuchten in der hier vorgestellten Studie die mögliche Rolle des CFTR in der Regulierung von MAPK/NF-κB im Rahmen der kutanen Wundheilung.

Methoden und Ergebnisse: Bei Mäusen mit CFTR-Mutation (DF508) wurden Wundheilungsmodelle mit Exzision und Inzision verwendet. In einer Zelllinie humaner Keratinozyten (HaCaT) mit

CFTR-Knockdown oder -Überexpression wurde ein Scratch-Modell verwendet. Die epidermale Inflammation, Keratinozyten-Proliferation und -Differenzierung sowie MAPK/NF-κB-Signalaktivität wurden untersucht. Auch Inhibitoren von MAPK/NF-κB wurden verwendet.

Ergebnisse: Sowohl die DF508-Mäuse als auch die HaCaT-Zellen mit ausgeschaltetem CFTR zeigten verzögerte kutane Wundheilung mit überschießender Inflammation, verstärkter Proliferation und aberranter Differenzierung. Der CFTR-Knockdown führte in den HaCaT-Zellen zur Phosphorylierung von ERK, p38 und IκBα. Die Störungen der Inflammation, Proliferation und Differenzierung in HaCaT-Zellen konnten durch CFTR-Überexpression oder Hemmung von MAPK oder NF-κB behoben werden.

Schlussfolgerung: CFTR spielt eine Rolle bei der Suppression des MAPK/NF-κB-Signalwegs zur Reduktion der Inflammation und Proliferation sowie zur Förderung der Differenzierung von Keratinocyten und trägt so zur kutanen Wundheilung bei.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Die kutane Wundheilung ist ein komplexer Prozess, welcher viele Zellen der Epidermis und des Corium involviert. Die Epidermis besteht zu einem wesentlichen Anteil aus Keratinozyten, die eine wichtige Rolle bei der Inflammation, Proliferation und Differenzierung bei der Wundheilung der Epidermis spielen. Es gibt eine breite Vielfalt von Molekülen und Signalwegen, die für die kutane Wundheilung erforderlich sind. Die beiden Schlüsselproteine NF- κ B MAPK spielen bei der Entzündung, Zellproliferation und Differenzierung in vielen Zelltypen und Geweben sowie in der Wundheilung eine wichtige Rolle. Die genauen molekularen Mechanismen, die der kutanen Wundheilung zugrunde liegen, sind in weiten Anteilen noch unklar.

Studienergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht nun das Protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dieser Faktor ist vor allem durch die zystische Fibrose bekannt, die bei CFTR-Mutationen auftritt.

In einem Mausmodell mit einer CFTR-Defizienz kam es zu einer verzögerten Wundheilung sowohl nach Exzision als auch nach Inzision mit einer verminderten Reepithelisierungsrate. Hierzu passt, dass in der Keratinozyten-Zellkultur Lücken im Zellrasen langsamer geschlossen wurden, wenn CFTR inhibiert wurde.

Man könnte denken, dass bei einer Wundheilungsverlangsamung auch die Keratinozytenproliferation absinkt. Das Gegenteil ist jedoch der Fall: CFTR-Mangel steigerte die Keratinozytenproliferation. Wie ist dieser Widerspruch zu erklären? Eine gesteigerte Keratinozytenproliferation geht typischerweise mit einer verminderten Keratinozytendifferenzierung einher. Und genau dies konnte auch in der Studie gezeigt werden: Bei CFTR-Mangel war

die Keratinozytendifferenzierung gestört. Parallel führte ein CFTR-Mangel auch zu einer gesteigerten Entzündungsreaktion im Wundbereich. Dies passt zu klinischen Befunden, die zeigen, dass bei sehr starker Entzündungsreaktion z.B. im Ulcus cruris venosum die Wundheilung verlangsamt ist und erst eine Minderung der Entzündungsreaktion zu Fortschritten in der Wundheilung führt. Die Arbeitsgruppe konnte in weiteren Experimenten die Wechselwirkung von CFTR mittels MAPK/NF- κ B-Signalwegen zeigen.

Fazit für die Praxis

Unser Verständnis der Wundheilung auf molekularer Ebene verbessert sich zunehmend, jedoch sind die Prozesse außerordentlich komplex. Dies mag eine Erklärung dafür sein, dass – im Gegensatz zu entzündlichen Dermatosen, insbesondere der Psoriasis – für die Wundheilung noch keine wirklich durchschlagenden Erfolge mit molekularpathologisch orientierten Therapieansätzen erzielt werden konnten. Die vorliegende Studie weist besonders auf den engen Zusammenhang zwischen starker Entzündungsreaktion auf der einen und gestörter Epithelisierung auf der anderen Seite hin. Dies stützt die klinische Erfahrung, dass chronische Wunden erst dann abheilen, wenn es gelingt, die Entzündungsreaktionen am Wundrand auf ein normales Maß zu reduzieren.

Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Kommentar bestehen.

Kontaktadresse: Prof. Dr. Markus Stücker, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Deutschland, m.stuecker@klinikum-bochum.de