

Antimikrobielle Peptid (AMP)-Forschung an der Kieler Universitäts-Hautklinik

Ein zeitlicher Abriss und Zusammenfassung anlässlich der Pensionierung von Prof. Dr. Jens-Michael Schröder

Antimicrobial Peptide (AMP) Research at the Department of Dermatology, University of Kiel
A Historical Review in Celebration of the Retirement of Prof. Dr. Jens-Michael Schröder

Autor

J. Harder

Institut

Universitäts-Hautklinik Kiel

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-109824>
Akt Dermatol 2016; 42: 20–22
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. rer. nat.
Jürgen Harder**
Universitäts-Hautklinik Kiel
Schittenhelmstr. 7
24105 Kiel
jharder@dermatology.uni-kiel.de

Zusammenfassung

Antimikrobielle Peptide (AMPs) sind kleine körpereigene Proteine mit potenter antimikrobieller und auch immunmodulatorischer Aktivität. Eine Fehlregulation von AMPs wird in Verbindung mit diversen infektiösen und entzündlichen Krankheitsgeschehen gebracht. Die AMP-Forschung an der Kieler Universitäts-Hautklinik wurde Mitte

Antimikrobielle Peptide (AMPs) sind kleine Proteine, die in der Lage sind, in niedrigen Konzentrationen das Wachstum von Mikroorganismen schnell und effizient zu hemmen. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der angeborenen Abwehr („innate immunity“) und werden umgangssprachlich auch als körpereigene Antibiotika bezeichnet. Die Bedeutung von AMPs wird durch ihre weite Verbreitung in der Natur reflektiert: Man findet AMPs im Tier- als auch im Pflanzenreich sowohl in Einzellern als auch in höheren Organismen bis hin zum Menschen.

Die Geschichte der antimikrobiellen Peptid (AMP)-Forschung an der Kieler Hautklinik wurde durch die Entdeckungen von Michael Zasloff inspiriert, der bereits 1987 zeigte, dass die Haut von Fröschen durch AMPs geschützt wird [1]. Basierend auf diesen Erkenntnissen gingen wir in der Kieler Universitäts-Hautklinik (damaliger Direktor Prof. Dr. Enno Christophers) ab 1996 unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Jens-Michael Schröder gezielt der Frage nach, ob auch die Haut des Menschen in der Lage ist, AMPs zu produzieren. Dabei entpuppten sich insbesondere Psoriasis-Schuppen als reiche Quelle von AMPs [2]. Die Abundanz von AMPs in Psoriasis-Plaques mag mit erklären, warum es bei Psoriasis-Patienten trotz der zerstörten Hautbarriere nicht gehäuft zu Hautinfektionen kommt [3]. So konnten an der Kieler Hautklinik zwei neue AMPs aus der Klasse der humanen Beta-Defensine (hBDs) entdeckt werden: hBD-2 und hBD-3

der neunziger Jahre initiiert und vorangetrieben von Prof. Dr. rer. nat. Jens-Michael Schröder, der im Jahre 2015 pensioniert wurde. Im Laufe der Jahre konnten diverse neue AMPs entdeckt und charakterisiert werden sowie deren wichtige Rolle in der epithelialen Abwehr aufgedeckt werden, wodurch sich Kiel zu einem international renommierten AMP-Forschungsstandort etablieren konnte.

[4, 5]. Das Besondere an diesen beiden Molekülen ist, dass deren Expression in der Haut, insbesondere in Keratinozyten, im Rahmen von Entzündungsprozessen, Infektionen und Wunden extrem hochreguliert sein kann [6–8]. Aber auch AMPs, die in der gesunden Haut abundant exprimiert werden, wie z.B. RNase 7 und Psoriasin, konnten in der Kieler-Hautklinik identifiziert werden [9, 10] und stehen nach wie vor im Fokus der AMP-Forschung an der Kieler Hautklinik.

AMPs spielen nicht nur eine Rolle als antibakterielle Faktoren, bei einigen AMPs wurde auch potente Aktivität gegen Pilze beobachtet. Diese antifungale Aktivität steht auch im Interesse der hiesigen AMP-Forschung. So konnte beispielsweise in mehreren Publikationen kürzlich gezeigt werden, dass die AMPs hBD-2, hBD-3, RNase 7 und insbesondere Psoriasin eine wichtige Rolle in der kutanen Abwehr zum Schutz vor Infektionen mit Dermatophyten und *Aspergillus fumigatus* einnehmen [11–13].

Neuere Forschungen haben auch gezeigt, dass neben der direkten antimikrobiellen Aktivität AMPs auch weitere immunmodulatorische Eigenschaften (z.B. chemotaktische Aktivität, Aktivierung von Effektorzellen, Induktion von Proliferation, Stimulierung von Angiogenese, pro- und anti-inflammatorische Eigenschaften) besitzen und zu ihrer Rolle als wichtige Effektormoleküle der angeborenen Abwehr beitragen [14]. Diese wichtigen multiplen Funktionen der AMPs in der angeborenen Abwehr erklären, warum immer

mehr Studien über einen potenziellen Zusammenhang einer Fehlregulation bzw. Fehlfunktion von AMPs mit diversen entzündlichen und infektiösen Erkrankungen berichten. Insbesondere kann man vermuten, dass eine zu geringe oder veränderte Expression bzw. Aktivität von AMPs infektiöse Erkrankungen begünstigen könnte. Neuere Studien legen nahe, dass dies zum Beispiel der Fall sein könnte bei chronischen Haut- und Schleimhautinfektionen, chronisch infizierten Wunden, Superinfektionen bei atopischer Dermatitis, Patienten mit STAT3-Mutationen (Hyper-IgE-Syndrom) und Krebspatienten, bei denen der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) therapeutisch blockiert wird [11, 15–19]. Aber auch bei anderen Epithelien wird eine AMP-Dysregulation als Triggerfaktor von Infektionen und Entzündung diskutiert, z.B. eine gestörte AMP-Expression bei Patienten mit Morbus Crohn [20] oder bei Urogenital-Infektionen [21, 22]. Auf der anderen Seite könnte eine zu hohe Expression von AMPs, wie es z.B. bei der Psoriasis diskutiert wird, entzündliche Szenarien fördern, z.B. durch eine AMP-vermittelte chemotaktische Anlockung und Aktivierung von Effektorzellen [23, 24]. Bei Patienten mit Rosazea wird auch eine abnormale Prozessierung des Cathelicidins LL-37 für die Entzündungsreaktionen mit verantwortlich gemacht [25]. Klar ist, dass beim Zusammenhang von Erkrankungen und AMPs die Forschung erst am Anfang steht und wir in den nächsten Jahren sicherlich noch viel über die Rolle von AMPs bei Infektionen und Entzündungen lernen werden.

Die Interaktion von AMPs mit der kutanen Mikrobiota ist ein weiterer Forschungsschwerpunkt, dem in letzter Zeit auch hier in Kiel nachgegangen wird. Es mehren sich die Hinweise, dass AMPs mit der Mikrobiota in besonderer Weise interagieren und dass AMPs eine wichtige Funktion in der Modulierung der präferierten Mikrobiota einnehmen [26, 27]. Eine gestörte kutane Mikrobiota wiederum könnte mit diversen Erkrankungen assoziiert sein, wobei es zu klären gilt, ob eine veränderte Mikrobiota bei bestimmten Erkrankungen Ursache der Erkrankung oder nur deren Folge ist.

Es bleibt abzuwarten, ob die Eigenschaften der AMPs diese als zukünftige neue Klasse von Antiinfektiva qualifizieren. Potente antimikrobielle Aktivität, auch gegen multi-resistente Stämme (wie z.B. MRSA, multi-resistente *Acinetobacter baumannii*) und im Rahmen der Evolution optimierte immunmodulatorische Eigenschaften, geben Anlass zur Hoffnung, dass AMPs sich zu therapeutischen Zwecken eignen könnten. Therapeutische Optionen wären neben der direkten Applikation von natürlichen AMPs und deren optimierten Varianten auch die gezielte Anregung der Produktion von AMPs (z.B. durch Probiotika). Potenzielle negative Eigenschaften, wie beispielsweise unerwünschte immunmodulierende (z.B. entzündungsfördernde) Prozesse oder die Erzeugung von gegen AMP resistenten Bakterien durch massenhaften Einsatz von AMPs, müssen dabei unbedingt berücksichtigt werden.

Die erfolgreiche Etablierung der AMP-Forschung in Kiel ist sicherlich auch in besonderer Weise der fortwährenden intensiven Unterstützung durch den damaligen Klinikdirektor Prof. Dr. Enno Christophers zu verdanken. Prof. Dr. Enno Christophers hat schon im Jahre 1979 Prof. Dr. Jens-Michael Schröder als Biochemiker zur Verstärkung der Forschung an die Kieler Hautklinik geholt. Diese damals von Prof. Christophers sicherlich als noch recht visionär anzusehende Auffassung, Forschung an den Universitätskliniken gezielt durch Naturwissenschaftler stärken zu müssen, wird ja mittlerweile in den meisten universitären Klini-

ken praktiziert. Die erfolgreiche AMP-Forschung an der Kieler Hautklinik wird auch durch die damalige (2002) Etablierung eines DFG-geförderten Sonderforschungsbereiches (SFB 617) unter der Leitung der Kieler Hautklinik unter Vorsitz von Prof. Schröder deutlich. Dieser SFB hat sich u.a. mit den AMPs als Effektoren der epithelialen Abwehr befasst.

Als Nachfolger von Prof. Christophers wurde im Jahre 2004 Prof. Dr. Thomas Schwarz neuer Direktor der Kieler Universitäts-Hautklinik. Dankenswerterweise unterstützt Prof. Schwarz die Thematik der AMP-Forschung weiterhin, sodass auch nach dem Weggang von Prof. Christophers weiter Kontinuität auf diesem Forschungssektor an der Kieler Hautklinik gewährleistet ist. Prof. Schwarz hat auch eigene Forschungsinteressen aus seinem Spezialgebiet der UV-Forschung mit einfließen lassen und konnte mit seiner Arbeitsgruppe aufzeigen, dass UV-Strahlung die Produktion wichtiger AMPs in der Haut anregt [28]. Diese durch die UV-Strahlung vermittelte erhöhte Produktion von AMP mag mit erklären, warum Patienten mit intensiver UV-Exposition keine auffällig höhere kutane Infektionsanfälligkeit aufweisen, obwohl bekanntermaßen die adaptive Immunität durch erhöhte UV-Level negativ beeinflusst wird.

Durch die weiterhin als ein primärer Forschungsschwerpunkt der Kieler Hautklinik vorangetriebene AMP-Forschung konnte sich die internationale Sichtbarkeit der Kieler Haut-AMP-Forschung stetig erhöhen. Einladungen Kieler AMP-Forscher zu vielen internationalen AMP-Fachtagungen sowie der Vorsitz 2011 von Prof. Schröder an der internationalen Gordon-Konferenz über antimikrobielle Peptide verdeutlichen dieses. Nicht zuletzt die Organisation eines mit national und international hochkarätigen Rednern (z.B. Michael Zasloff, Chuck Bevins, Joost Oppenheim) besetzten internationalen AMP-Symposiums hier in Kiel zu Ehren der Pensionierung von Prof. Schröder im Mai 2015 dokumentierte noch einmal die internationale Wertschätzung der Kieler AMP-Forschung. Diese wird von uns jüngeren Wissenschaftlern im Sinne von Prof. Schröder auch weiterhin mit hohem Engagement betrieben, sodass wir hoffen, dass die AMP-Forschung weiterhin ein Aushängeschild der Kieler Hautklinik bleibt.

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Antimicrobial Peptide (AMP) Research at the Department of Dermatology, University of Kiel



Antimicrobial peptides (AMPs) are small endogeneous proteins exhibiting potent antimicrobial activity as well as immunomodulatory activities. A dysregulation of AMPs may be associated with several infectious and inflammatory diseases. AMP research at the Department of Dermatology in Kiel started in the mid 1990s and was initiated and driven by Prof. Dr. rer. nat. Jens-Michael Schröder who retired in 2015. Over the years the discovery and characterization of diverse novel AMPs as well as uncovering their important role in epithelial defense established Kiel as an international renowned AMP research site.

Literatur

- 1 *Zasloff M.* Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5449–5453
- 2 *Harder J, Schröder JM.* Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 476–486
- 3 *Henseler T, Christophers E.* Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982–986
- 4 *Harder J, Bartels J, Christophers E et al.* A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387: 861
- 5 *Harder J, Bartels J, Christophers E et al.* Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; 276: 5707–5713
- 6 *Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J et al.* The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 641–649
- 7 *Harder J, Dressel S, Wittersheim M et al.* Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1355–1364
- 8 *Harder J, Schröder JM.* Antimicrobial peptides in human skin. *Chem Immunol Allergy* 2005; 86: 22–41
- 9 *Gläser R, Harder J, Lange H et al.* Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* 2005; 6: 57–64
- 10 *Harder J, Schröder JM.* RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem* 2002; 277: 46779–46784
- 11 *Firat YH, Simanski M, Rademacher F et al.* Infection of Keratinocytes with *Trichophyton rubrum* Induces Epidermal Growth Factor-Dependent RNase 7 and Human Beta-Defensin-3 Expression. *PLoS One* 2014; 9: e93941
- 12 *Fritz P, Beck-Jendroschek V, Brasch J.* Inhibition of dermatophytes by the antimicrobial peptides human beta-defensin-2, ribonuclease 7 and psoriasin. *Medical mycology* 2012; 50: 579–584
- 13 *Hein KZ, Takahashi H, Tsumori T et al.* Disulphide-reduced psoriasin is a human apoptosis-inducing broad-spectrum fungicide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 13039–13044
- 14 *Hilchie AL, Wuertth K, Hancock RE.* Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Nature chemical biology* 2013; 9: 761–768
- 15 *Eilers RE Jr, Gandhi M, Patel JD et al.* Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102: 47–53
- 16 *Kopfnagel V, Harder J, Werfel T.* Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2013; 13: 531–536
- 17 *Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcmann M et al.* Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013; 5: 199ra111
- 18 *Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M et al.* Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2009; 206: 1291–1301
- 19 *Schröder JM.* Antimicrobial peptides in healthy skin and atopic dermatitis. *Allergol Int* 2011; 60: 17–24
- 20 *Ostaf MJ, Stange EF, Wehkamp J.* Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO molecular medicine* 2013; 5: 1465–1483
- 21 *Spencer JD, Schwaderer AL, Dirosario JD et al.* Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int* 2011; 80: 174–180
- 22 *Zasloff M.* Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *JASN* 2007; 18: 2810–2816
- 23 *Bracke S, Carretero M, Guerrero-Aspizua S et al.* Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: development of siRNA SECosome-based novel therapies. *Exp Dermatol* 2014; 23: 199–201
- 24 *Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL et al.* Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008; 40: 23–25
- 25 *Dorschner RA, Williams MR, Gallo RL.* Rosacea, the face of innate immunity. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1282–1284
- 26 *Gallo RL, Nakatsuji T.* Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1974–1980
- 27 *Harder J, Schröder JM, Gläser R.* The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks. *Exp Dermatol* 2013; 22: 1–5
- 28 *Gläser R, Navid F, Schuller W et al.* UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1117–1123