

Referat zu

Bikle DD. Protective actions of vitamin D in UVB induced skin cancer. *Photochem Photobiol Sci.* 2012 Dec;11(12):1808-16. doi: 10.1039/c2pp25251a.

Vitamin D reguliert Proliferation, Differenzierung, Immunfunktion und DNA-Reparatur

Schützende Wirkungen von Vitamin D vor UV-B-induziertem Hautkrebs

Vitamin D wird in der Haut unter dem Einfluss von UV-B produziert und in seinen aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D umgewandelt. UV-B jedoch die Hauptursache für Hautkrebs. Dieser Beitrag untersucht die Hypothese, dass 1,25(OH)₂D in der Haut, wirkend über seinen Rezeptor VDR, die Haut vor UV-B-induziertem Hautkrebs schützt.

Die Vitamin-D-Produktion in der Epidermis erfordert UV-B, um 7-Dehydrocholesterol in Vitamin D umzuwandeln. Die Keratinozyten der Epidermis sind darüber hinaus in der Lage, das gebildete Vitamin D in seine aktive Form 1,25(OH)₂D zu metabolisieren und können auf das 1,25(OH)₂D ansprechen, da diese Zellen auch den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) exprimieren. UV-B ist jedoch die Hauptursache von Hautkrebs. In epidemiologischen Studien und in Untersuchungen an Tieren und an Zellen korrelieren Vitamin-D-Spiegel mit der – und die 1,25(OH)₂D-Regulierung hemmt die – Entwicklung einer Anzahl bösartiger Tumoren. Die Frage ist, ob das gleiche in der Epidermis zutrifft. Frühere Studien zeigten, dass Mäuse ohne den VDR prädisponiert dafür waren, nach chemischer oder UV-B-induzierter Tumorbildung Hauttumoren zu entwickeln. Obwohl eine Anzahl potenzieller Mechanismen zur Krebsvorbeugung durch 1,25(OH)₂D vorgeschlagen wurden, kon-

zentriert sich dieser Review auf drei solcher Mechanismen.

Ergebnisse und Diskussion

Hemmung der Proliferation, Stimulierung der Differenzierung

1,25(OH)₂D ist gut bekannt dafür, die Proliferation der Keratinozyten zu hemmen und ihre Differenzierung zu stimulieren¹. Zwei Signalwege, die die Proliferation und die Differenzierung in der Keratinozyte beeinflussen, und die, wenn fehlreguliert, zur Tumorbildung führen, sind der Igel- (hedgehog, Hh) und der wnt/b-Catenin-Signalweg. Mäuse ohne VDR (VDR null mice) haben die Regulierung dieser Signalwege verloren, sodass deren erhöhte Aktivität in einer Anfälligkeit dieser Mäuse für Tumorbildung resultiert^{2,3}. Andererseits unterdrückt 1,25(OH)₂D/VDR diese Signalwege, indem es die Expression von Schlüsselementen im Signalweg (z. B. Shh, gli 1) hemmt oder

indem es ihre transkriptionale Aktivität blockiert (z. B. beta-Catenin)^{2,3}.

Immunregulation, Entzündung

1,25(OH)₂D/VDR fördert die angeborene Immunfunktion der Keratinozyten, während es die erworbene Immunantwort innerhalb der Epidermis und die Freisetzung inflammatorischer Zytokine unterdrückt⁴. UV-B hat ebenfalls einen supprimierenden Effekt auf die erworbene Immunfunktion, erhöht aber die Entzündungsantwort. Es bleibt unklar, ob die Effekte von 1,25(OH)₂D/VDR in der Haut auf die Immunfunktion zu ihrem Schutz gegen die Entwicklung von Krebs beitragen. Bedenkt man aber sein Potenzial, die chronische Entzündungsantwort zu reduzieren, scheint dies wahrscheinlich.

Reparatur von DNA-Schäden

UV-B verursacht charakteristische Mutationen in der DNA, die als Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPD) und 6,4-Photoprodukte

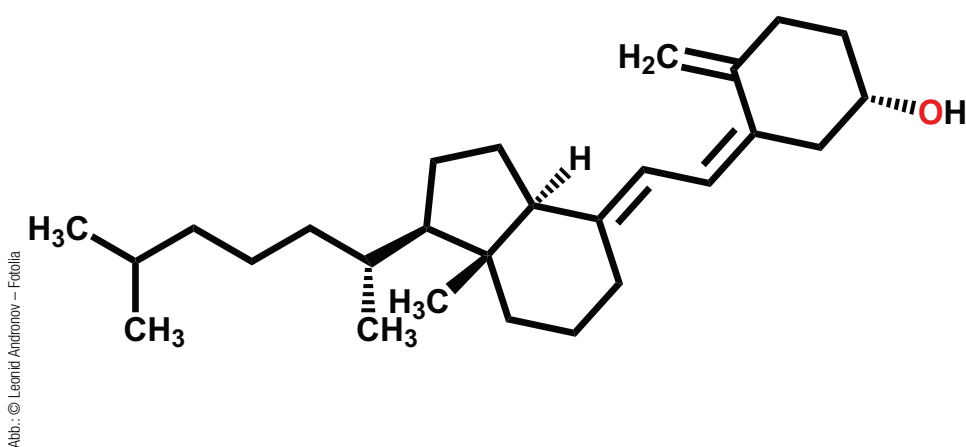


Abb. 1: Vitamin D3.

identifiziert sind. Mäuse ohne VDR (VDR null mice) nach UV-B-Exposition entfernen diese Mutationen schlecht². Andererseits beschleunigt topisches 1,25(OH)2D, das UV-B-exponierten normalen Mäusen appliziert wird, die Beseitigung der CPD⁵.

Schlussfolgerung

1,25(OH)2D/VDR schützt vor UV-B-induzierter epidermaler Karzinogenese,

- indem es die Signalwege reguliert, welche die Proliferation und die Differenzierung beeinflussen,
- indem es die Entzündungsantwort moduliert und
- indem es die Reparatur von DNA-Schäden verbessert.

Übersetzung aus dem Englischen: any

Literatur

1. Bikle DD. Vitamin D and the Skin: Physiology and Pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disorders* 2012;13:3-19.
2. Teichert A, Elalieh H, Elias P et al. Over-expression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor null mice. *J Invest Dermatol* 2011; 131:2289-2297.
3. Palmer HG, Anjos-Afonso F, Carmeliet G et al. The Vitamin D Receptor Is a Wnt Effector that Controls Hair Follicle Differentiation and Specifies Tumor Type in Adult Epidermis. *PLoS ONE* 2008;3:e1483.
4. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-811.
5. Gupta R, Dixon KM, Deo SS et al. Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J Invest Dermatol* 2007;127:707-715.

Korrespondenzadresse

Daniel D Bikle, MD, PhD
Veterans Administration Medical Center and
University of California, San Francisco
E-Mail: Daniel.Bikle@va.gov

Wissenschaftspreis der
Berliner Stiftung für Dermatologie 2012

Neue Ansätze in der Wundheilung

In Anerkennung ihrer wissenschaftlichen Verdienste bei der Aufklärung molekularer Grundlagen bei der kutanen Wundheilung und anschließender Gewebsregeneration hat die Berliner Stiftung für Dermatologie (BSD) ihren diesjährigen Wissenschaftspreis Frau Prof. Sabine Eming, Oberärztin an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Köln, zuerkannt.

Der mit 10.000 Euro dotierte Wissenschaftspreis der Berliner Stiftung (www.stiftung-dermatologie.de) wird regelmäßig seit 1999 an jüngere Wissenschaftler (-innen) aus dem deutschsprachigen Raum verliehen, die national und international herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Dermatologie hervorgebracht haben.

Nach einer dreijährigen Fortbildung in den USA hat sich Eming in der Kölner Universitäts-Hautklinik mit der Charakterisierung molekularer Kontrollmechanismen und der Steuerung von Entzündungsprozessen der Haut befasst und stets hochwertig publiziert. Mit ihrer Arbeitsgruppe ist es ihr gelungen, zur Aufklärung der Rolle der VEGF-Proteine und ihrer Rezeptoren bei der Gefäßbildung und Gewebereparatur der Haut beizutragen und auch neue Kandidatenmoleküle zu charakterisieren, die klinisch bei chronisch heilenden Wunden eingesetzt werden könnten.

Die Preisverleihung wird anlässlich eines Symposiums am Donnerstag, den 2. Mai 2013, im Rahmen der kommenden 47. Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) im Dresdener Kongresszentrum stattfinden.

Quelle: Berliner Stiftung für Dermatologie