

Kürzlich nachgewiesen

# Bitterstoffe als regenerationsfördernde Wirkstoffe für die Haut

Ute Wölfle, Birgit Haarhaus, Christoph M. Schempp, Forschungszentrum skinitial, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg

## Zusammenfassung

Erst kürzlich wurden in der Haut Bitterstoff-Rezeptoren (T2R) nachgewiesen. Pflanzliche Bitterstoffe binden an diese Rezeptoren der Haut. Die Liganden stimulieren die Bildung epidermaler Proteine und Lipide, die für die Ausbildung der Hautbarriere von Bedeutung sind. Bitterstoff-Rezeptoren werden verstärkt in gealterter Haut gebildet. Somit können Bitterstoffe bei der Pflege von Altershaut und von trockener Haut von Nutzen sein. Das macht sie zu interessanten neuen Wirkstoffen für die Hautpflege.

**Schlüsselwörter:** T2R, Bitterstoff, Amarogentin, Hautbarriere

## Abstract

Recently, receptors for bitter agents (T2R) were discovered in the skin. Vegetable bitter agents connect to these receptors in the skin. The ligands stimulate the production of epidermal proteins and lipids which play a role in the development of the skin barrier. The production of receptors for bitter agents is increased in aged skin. Thus, bitter agents might be useful in the care of aged and of dry skin. Therefore, they are interesting new agents in skin care.

**Key words:** T2R, bitter agent, amarogentin, skin barrier

Schon in der 5.000 Jahre alten ayurvedischen Medizin spielen bitter schmeckende Heilkräuter eine wichtige Rolle. Von dem griechischen Arzt Hippokrates (460 bis 360 v. Chr.) ist überliefert, dass unter seinen von ihm verwendeten und beschriebenen 260 Arzneimitteln 31 Bittermittel waren. Er verordnete sie als Vorbeugemittel für die unterschiedlichsten Erkrankungen. Später setzte Hildegard von Bingen (1098 bis 1179) sie in ihrer Klostermedizin ein. Auch das berühmte „Elixir ad longam Vitam“ des Paracelsus<sup>1</sup> (1493 bis 1541) soll überwiegend Bitterstoff-

Pflanzen enthalten haben, unter anderem Aloe, Galgant und Enzianwurzel. Es wurde im Mittelalter von Apothekern oft in eigener abgewandelter Zusammensetzung als Allheilmittel verkauft und diente im 17. Jahrhundert dem schwedischen Arzt Dr. Urban Hjärne (1641 bis 1724) als Vorbild für den berühmten Schwedenbitter. Der Schwedenbitter enthält unter anderem Aloe, Myrrhe, Sennesblätter, Kampfer, Rhabarberwurzel, Zitwerwurzel und Angelikawurzel<sup>1</sup>. Die medizinische Bedeutung der Bitterstoffe ging dann allerdings bis ins 20. Jahrhundert

immer weiter zurück. Sie wurden nur noch als Aperitif und Magenbitter zur Appetitanregung verwendet und aus dem Gemüse immer mehr herausgezüchtet. Bis um die Jahrtausendwende die Bitterstoff-Rezeptoren entdeckt wurden und eine Renaissance der bitteren Lebensmittel und Heilpflanzen einsetzte.

## Einteilung der Bitterstoffe

Bitterstoff-Heilpflanzen werden als sogenannte „Amara“ nach ihren Inhaltsstoffen oder sensorischen Qualitäten eingeteilt<sup>1</sup>. Heute sind circa 250 bitter schmeckende medizinisch verwendete Pflanzen bekannt. Als eine der bittersten Pflanzen gilt *Gentiana lutea* (Abb. 1), der gelbe Enzian, dessen Wurzeln unter anderem das Amarogentin (0,02 bis 0,04 %) enthalten, das bis zu einer Verdünnung von 1: 58.000.000 noch als bitter wahrgenommen wird (Abb. 2). Bitterstoff-Pflanzen und ihre Extrakte gelten

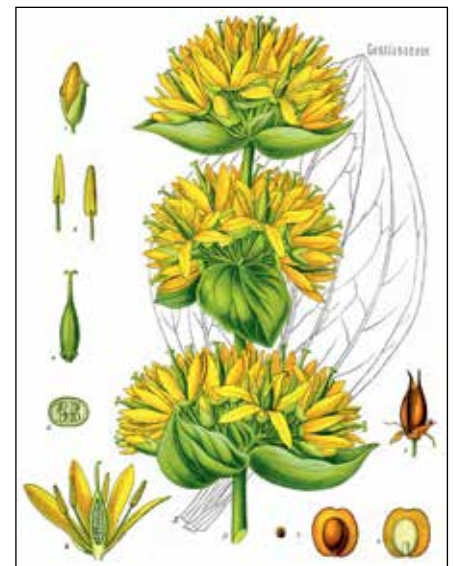


Abb. 1: Gelber Enzian (*Gentiana lutea*) (aus Köhlers Lexikon der Medicinalpflanzen, 1897).

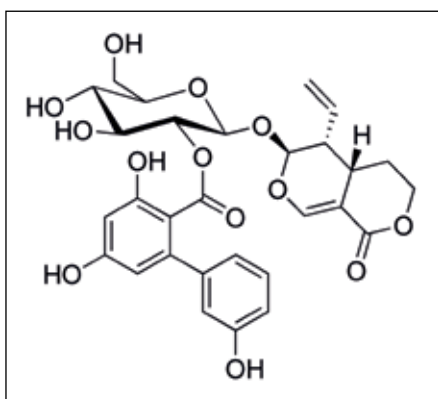


Abb. 2: Strukturformel von Amarogentin (Grafik: Forschungszentrum skinitial).

als appetitanregend, sekretionsfördernd und motilitätssteigernd auf die Darmperistaltik. Deshalb eignen sie sich zur Behandlung von Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden und Störungen des Gallenflusses<sup>1</sup>. In der Phytotherapie werden den Bittermitteln zusätzlich auch antidepressi-

ve und adaptogene Eigenschaften zugeschrieben, denn sie werden mit Erfolg auch bei Müdigkeit, Erschöpfung, Stress oder allgemein bei somatoformen Störungen eingesetzt<sup>1</sup>.

### Die Entdeckung der Bitterstoff-Rezeptoren

Obwohl Bitterstoffe eine lange Tradition als appetitanregende und tonisierende Heilmittel haben, war noch bis Ende des letzten Jahrhunderts kaum etwas über die Physiologie des Schmeckens bekannt. Man wusste zwar, dass sich das Schmecken auf der Zunge und im Mund konzentriert. Aber erst 1992 gelang es, ein Signaltransduktionsprotein nachzuweisen, das in Geschmackszellen spezifisch exprimiert wird – das Gustducin<sup>2</sup> (Tab. 1). Einer amerikanischen Arbeitsgruppe gelang 2010 der Nachweis, dass Bitterstoff-Rezeptoren auch in den Bronchien exprimiert werden und ihre Aktivierung zu einer Bronchodilatation

350 v. Chr.	Aristoteles beschreibt erstmals die Geschmacksrichtungen bitter und süß und ihre Modifikation durch die Geschmacksrichtungen salzig und sauer.
1901	Hanig beschreibt die unterschiedliche Verteilung der Geschmacksrichtungen auf der Zunge. Diese „Landkarte des Schmeckens“ ist heute jedoch nicht mehr gültig.
1965	Farbman beschreibt die Entwicklung der Geschmacksknospen auf den Papillen der Zunge von Ratten.
1992	Mc Laughlin entdeckt ein geschmacksspezifisches G-Protein in den Geschmacksknospen der Zunge, das Gustducin.
2000	Chandrachekar beschreibt den ersten Geschmacks-Sensor, die Bitterstoff-Rezeptoren (T2R). In den folgenden Jahren werden 25 Bitterstoff-Rezeptoren beim Menschen beschrieben.
2001	Nelson entdeckt die Süß-Rezeptoren (T1R).
2002	Wu findet Bitterstoff-Rezeptoren im Gastrointestinal-Trakt.
2010	Amerikanische Wissenschaftler entdecken Bitterstoff-Rezeptoren auch auf dem respiratorischen Flimmerepithel und in den Bronchien.
2015	Bitterstoff-Rezeptoren werden auch in der Haut gefunden. Sie werden durch verschiedene natürliche Bitterstoffe aktiviert.

Tab. 1: Geschichte der Erforschung des Schmeckens (nach<sup>2</sup>).

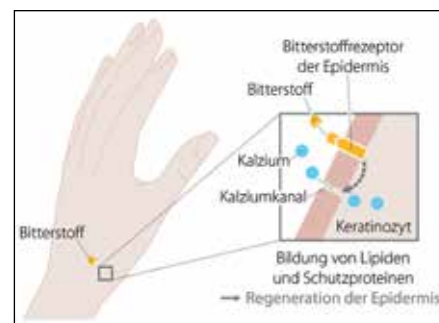


Abb. 3: Wirkung der Bitterstoffe an der Haut (Grafik: Matthias Emde).

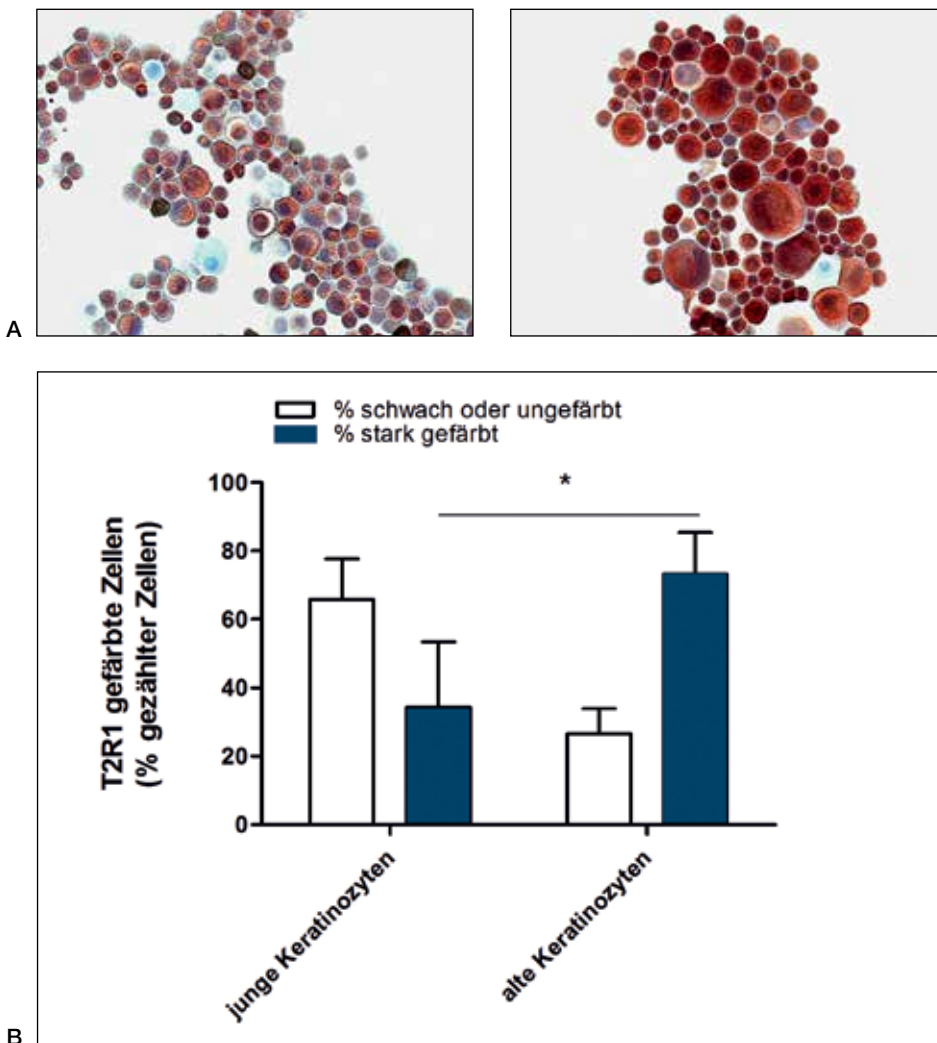
führt<sup>3</sup>. Seitdem mehren sich die Hinweise, dass Bitterstoff-Rezeptoren nicht nur im oberen Verdauungstrakt, sondern im gesamten Magen-Darm-Trakt und darüber hinaus in nahezu allen anderen extraintestinalen Organen vorhanden sind<sup>4</sup>.

### Nachweis von Bitterstoff-Rezeptoren in der Haut

Im Jahr 2015 wurden Bitterstoff-Rezeptoren erstmals auch in der menschlichen Epidermis nachgewiesen<sup>5</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass pflanzliche Bitterstoffe, zum Beispiel Amarogentin aus dem gelben Enzian, an Bitterstoff-Rezeptoren der Epidermis binden und einen Kalzium-Einstrom induzieren. In der Folge kommt es zur Bildung von Proteinen wie Keratin-10, Involucrin und Transglutaminase, die beim Aufbau der Hautbarriere eine wichtige Rolle spielen<sup>5</sup>. Es gibt Hinweise, dass Bitterstoffe auch die Synthese von Hautlipiden in Keratinozyten stimulieren<sup>6</sup>. Diese Hautlipide werden ebenfalls für den Aufbau der Hautbarriere benötigt (Abb. 3).

### Möglicher Nutzen für die Hautpflege

Interessant ist, dass sich die Expression von Bitterstoff-Rezeptoren in Abhängigkeit vom



**Abb. 4:** Bitterstoff-Rezeptoren in junger und alter Haut. (A) Primäre Keratinozyten wurden aus junger ( $6,5 \pm 3,7$  Jahre, linkes Foto) und alter ( $73,7 \pm 17,9$  Jahre, rechtes Foto) Haut isoliert und im Labor kultiviert. Expression des Bitterstoff-Rezeptors T2R1 in Keratinozyten (rote Färbung). Die DAPI-Färbung zeigt in blau den Zellkern. (B) Quantitative Auswertung der Färbereintensität der Keratinozyten von jeweils drei Probanden (\*  $p < 0,05$ ) (Grafik: Forschungszentrum skinitial).

Lebensalter ändert. Während junge Keratinozyten nur eine schwache Färbung des Bitterstoff-Rezeptors T2R1 zeigen, ist diese Färbung in alten Keratinozyten deutlich verstärkt, das

heißt, alte Keratinozyten besitzen mehr Bitterstoff-Rezeptoren (Abb. 4). Es könnte sein, dass die Haut im Alter verstärkt Bitterstoff-Rezeptoren bildet, um der dünner werdenden Horn-

schicht der Haut entgegenzuwirken. Denn durch die verstärkte Bildung der Bitterstoff-Rezeptoren können die körpereigenen Liganden (vor allem Aminosäuren) und Bitterstoffe aus der Nahrung besser ausgenutzt werden. Auch topisch applizierte Bitterstoffe binden an die Rezeptoren der Epidermis. Somit können Bitterstoffe bei der Pflege von Altershaut und von trockener Haut von Nutzen sein. Das macht Bitterstoffe zu interessanten neuen Wirkstoffen für die Hautpflege.

#### Literatur

1. Saller R, Melzer J, Uehleke B et al. Phytotherapeutische Bittermittel. Schweiz Zschr GanzheitsMedizin 2009;21;200-205.
2. Trivedi BP. The finer points of taste. Nature 2012;486;S2-S3.
3. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. Nature Medicine 2010;16;1299-304.
4. Lu P, Zhang CH, Lifshitz LM et al. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. J Gen Physiol 2017;DOI: 10.1085/jgp.201611637.
5. Wölfle U, Elsholz FA, Kersten A et al. Expression and functional activity of the bitter taste receptors TAS2R1 and TAS2R38 in human keratinocytes. Skin Pharmacol Physiol 2015;28;137-146.
6. Wölfle U, Haarhaus B, Elsholz FA et al. The bitter taste receptor agonists amarogentin and Gentiana lutea modulate cell differentiation and lipid synthesis in keratinocytes. Poster, 21. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, München, 20.-22.3.2017.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Christoph M. Schempp  
 Forschungszentrum skinitial  
 Klinik für Dermatologie und Venerologie  
 Universitätsklinikum Freiburg  
 Hauptstr. 7, 79104 Freiburg  
 E-Mail: christoph.schempp@uniklinik-freiburg.de