

Ectoin – Anwendung und Perspektiven für die Dermatologie

Ectoin – Use and Perspectives for Dermatology

Autor

T. Dirschka

Institut

CentroDerm GmbH, Wuppertal

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995716
Akt Dermatol 2008; 34:
115–118 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Thomas Dirschka
CentroDerm GmbH
Schuchardstr. 15
42275 Wuppertal
drdirschka@aol.com

Zusammenfassung

Die menschliche Haut ist einer Vielzahl von Umwelteinflüssen ausgesetzt, denen intakte Zellen unter normalen Umständen hinreichend Schutzmechanismen, unter anderem in Form spezieller Reparatursysteme, entgegenzusetzen können. Reichen jedoch die natürlichen Schutz- und Reparaturmechanismen nicht mehr aus, sind aktive Substanzen insbesondere zur Unterstützung der Schutzfunktionen von besonderem Interesse. Derartige Substanzen sind zum Beispiel Extremolyte, spezielle natürliche Stressschutzmolekü-

le, die aus extremophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Extremolyte sichern diesen Mikroorganismen das Überleben unter extremen Bedingungen und schützen diese zum Beispiel vor Austrocknung, hoher UV-Strahlung und großen Temperaturschwankungen. Ein sehr bekanntes Stressschutzmolekül ist das Ectoin. Es ist in der Lage, Zellmembranen zu stabilisieren und Biomoleküle zu schützen. Bedingt durch diese Eigenschaften, sind Ectoinderivate für die Dermatologie sehr interessante Substanzen und werden bereits in verschiedenen topischen Präparaten verwendet.

Einleitung

Extremophile Mikroorganismen zeichnen sich durch besondere Anpassungs- und Schutzmechanismen aus, die ein Überleben unter besonderen Umweltbedingungen wie hoher oder niedriger Temperatur, hohem Druck, extremen osmotischen Bedingungen, bei Austrocknung oder Einfrieren ermöglichen. Lebensräume derartiger Mikroorganismen befinden sich u. a. im kochenden Wasser von Geysieren, in lebensfeindlichen Salzseen oder in großer Meerestiefe von über 6000 m [1–4].

So galt zum Beispiel lange Zeit die Hypothese, dass ein Wachstum von Mikroorganismen z. B. unter extremen Salzkonzentrationen schlichtweg unmöglich sei. Salz wird seit Tausenden von Jahren zur Konservierung von Nahrungsmitteln durch Unterdrückung mikrobiellen Wachstums eingesetzt. Die Entdeckung extremophiler Mikroorganismen hat das Bild der Überlebensmöglichkeiten bestimmter Bakterien unter Extrembedingungen grundlegend revidiert.

Mikroorganismen, die unter extremen osmotischen Bedingungen überleben können, verfügen über zwei Strategien, das osmotische Gleich-

gewicht entlang der Zellmembran aufrecht zu halten:

Zum einen können anorganische Ionen (Kalium- und Chloridionen) das osmotische Equilibrium gewährleisten, ein Mechanismus, der für die Gruppe der Halobacteriaceae typisch ist. Durch ihn können jedoch nur gewisse (niedrige) Schwankungsbreiten der Salzkonzentration ausgeglichen werden. Ein anderer Mechanismus findet sich verbreitet in eubakteriellen Halophilen und basiert auf der Anreicherung kleinmolekularer organischer Verbindungen von niedrigem Molekulargewicht im Zytosol, um variable (hohe) Salzkonzentrationen der Umwelt auszugleichen. Diese speziellen Osmolyte oder Extremolyte weisen unterschiedliche chemische Strukturen auf. Es kann sich dabei um aminosäure-ähnliche Proline, Aminosulfonsäuren (Taurine), Zucker (Trehalose), Inositol (myo-Inositol) oder z. B. Betaine (Glyzinbetain) handeln. Allen diesen Verbindungen ist ein relativ niedriges Molekulargewicht gemein und sie sind stark polar. Einige dieser Verbindungen wie Prolin sind zudem Bestandteil des primären Metabolismus.

Osmolyte werden durch die verschiedenen Organismen, vom Bakterium bis zum Menschen dort

eingesetzt, wo eine variable Salzkonzentration ausgeglichen werden soll, und spielen dabei eine zentrale Rolle, die intrazelluläre Homöostase aufrechtzuhalten. In Abhängigkeit von der extrazellulären Osmolarität kann die intrazelluläre Konzentration der Osmolyte von wenigen Millimolar bis zu 1–2 M variiert werden. Die Biosynthese und Freisetzung von Osmolyten unterliegt einer präzisen Steuerung. Dabei können Mikroorganismen oder Zellen von Eukaryonten Osmolyte entweder durch de novo Synthese oder durch Aufnahme aus der Umgebung anreichern. Hierzu existieren besondere Aufnahmesysteme.

Ectoin

Ectoin (2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-carbonsäure) ist ein niedermolekulares, zyklisches Aminosäurederivat, das in verschiedenen Mikroorganismen nativ vorkommt und der Klasse der so genannten „kompatiblen Solute“ oder Extremolyte zuzuordnen ist [5,6]. Es wurde erstmals in dem Purpurbakterium *Halorhodospira halochloris* (früher *Ectothirrhodospira halochloris* genannt; Namensgeber für das Ectoin) nachgewiesen.

Es handelt sich um ein amphoterer, stark wasserbindendes organisches Molekül, das große Hydratationshüllen bilden kann. Deshalb kann Ectoin die natürliche Struktur von Biopolymeren wie Proteinen und Biomembranen stabilisieren [7,8]. Ectoin vermindert z.B. Denaturierungsprozesse, indem Wasserentzug erheblich erschwert wird [9,10]. Halophile Mikroorganismen nutzen genau diese Eigenschaft des Ectoins, um ihre zytoplasmatischen Biomoleküle gegen Hitze, Erfrieren, Trockenheit und osmotischen Stress zu schützen.

Vorkommen und Funktion des Ectoins

Die intrazelluläre Matrix biologischer Zellen stellt eine sehr heterogene und empfindliche Struktur dar, in der eine Vielzahl biochemischer Prozesse ablaufen. Der hierfür notwendige Stoffaustausch einer Zelle mit ihrer extrazellulären Umgebung erfolgt über verschiedene, aktive und passive transmembrane Prozesse. Ein überlebenswichtiger externer Faktor für Mikroorganismen ist Wasser, beziehungsweise die relative Feuchte der Umgebung. Zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts produzieren viele salzliebende und trockentolerante Bakterien, Algen und Pilze eine Reihe nicht-ionischer, niedermolekularer Moleküle, die „kompatible Solute“ oder „Extremolyte“ [5]. Diese sind auch in hoher Konzentration mit dem Stoffwechsel kompatibel und stabilisieren die Zellkomponenten in einem Milieu geringer Wasseraktivität. Eine dieser Verbindungen ist das Ectoin. Halophile Eubakterien z. B. leben in extrem salzhaltigen Medien. So wurden Vertreter der Gattung *Halomonas* aus Proben salzhaltiger Böden und aus Salzseen isoliert [11]. Um hier existieren zu können, reichern diese Mikroorganismen Ectoin bis zu einer intrazellulären Konzentration von 20% des Zellrockengewichts an. Mithilfe dieser hygroskopischen Substanz sind die Zellen in der Lage, Schwankungen in der Osmolarität des Mediums über die intrazelluläre Ectoinkonzentration zu kompensieren. Da es sich um einen adaptiven Regulationsprozess handelt, sind die Mikroorganismen über einen weiten Konzentrationsbereich salztolerant.

Herstellung und Einsatz

Die biotechnische Produktion von Ectoin erfolgt durch einen Prozess, der „bacterial milking“ genannt wird. Dabei wird unter anderem das Bakterium *Halomonas elongata* eingesetzt, das auf einen hypoosmotischen Schock durch schlagartige Freisetzung angereicherter Osmolyte in das Außenmedium reagiert.

Ectoin wird derzeit in einer Vielzahl von kosmetischen Präparaten (siehe **Tab. 1**) mit verschiedenen Einsatzgebieten (z. B. Dermokosmetik, Anti Aging, Sonnenschutz) verwendet. Die Einsatzkonzentrationen in den verschiedenen Präparaten sind unterschiedlich, in Kosmetika wird eine Maximalkonzentration von 2% genutzt, in medizinischen Anwendungen wird derzeit eine Konzentration von 5% verwendet. Im Rahmen verschiedener Produktentwicklungen mit Ectoin-haltigen Cremes wurden Verträglichkeitstests durchgeführt, bei denen keine Unverträglichkeiten festgestellt werden konnten [12–14].

Verschiedene Anwendungs- und Wirksamkeitstests zu Ectoin-haltigen Präparationen im kosmetischen Bereich zeigen außerdem, dass untersuchte Parameter wie z. B. Hautrauhigkeit, Hautschuppigkeit, transepidermaler Wasserverlust im Vergleich zu nicht Ectoin enthaltenden Präparationen deutlich verbessert wurden [15–17]. Auch bei diesen Untersuchungen konnten keine Unverträglichkeiten festgestellt werden.

Tab. 1 listet ausgewählte Produkte auf, welche Ectoin in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten.

Einsatz in der Dermatologie

Es konnte gezeigt werden, dass Osmolyte und vor allem Ectoin, in der Lage sind, Enzyme, Membrane und sogar ganze Zellsysteme gegen variable Stressoren zu schützen. Ectoin ist nicht giftig, hochkompatibel zum Zellmetabolismus und auch in niedrigen Konzentrationen extrem aktiv. Es wird vollständig von zellulären Systemen toleriert und ist chemisch, physikalisch und biologisch stabil [18].

Schutz des Immunsystems

Die menschliche Haut verfügt über ein eigenes immunologisches Abwehrsystem. In der Epidermis sind vor allem die Langerhanszellen, die Schlüsselfunktionen im Abwehrmechanismus übernehmen. UV-Strahlung induziert den Zelltod von Langerhanszellen und reduziert deshalb die Aktivität des Immunsystems der Haut. Es konnte gezeigt werden, dass Ectoin eine Schutzfunktion auf Langerhanszellen ausübt, indem es das UV-induzierte Ausmaß des Zelltodes der Langerhanszellen reduziert [19].

Zellschutzfunktion

Ectoin unterstützt ebenfalls die Reparatur- und Schutzmechanismen von Zellen. Bei externem Stress durch UV-Strahlung, Hitze oder andere physikalische oder chemische Einflüsse bilden menschliche Zellsysteme sogenannte Hitzeschockproteine (HSP). Diese haben die besondere Aufgabe, geschädigte Proteine zu erkennen, zu stabilisieren oder den Metabolisierungsprozess zu unterstützen. Je schneller diese Funktionen aktiviert werden können, umso besser kann die Zelle mit den Stressoren zurechtkommen und sich gegen Zellschädigungen schützen. In Untersuchungen mit Proteinen der HSP 70-Familie konnte gezeigt werden, dass Keratinozyten, die mit Ectoin vorbehandelt wurden, HSP drei- bis viermal schneller synthetisieren konnten als nichtvorbehandelte Zellen. Zudem zeigten diese Zellen eine verbesserte Entzündungsantwort [20,21].

Tab. 1 Einsatz von Ectoin in Kosmetika

Produkt	Einsatzbereich	Hersteller	Link
MedEctoin	Behandlung Neurodermitis etc.	Syxyl	
Aectan (2 bzw. 1 % Ectoin)	Dermokosmetik	Hommel Pharma, Lüdinghausen	http://www.aectan.de/
Derma Dilin (2 % Ectoin)	Dermokosmetik	Sanhelios, Börner GmbH	http://www.boerner-berlin.de/
Shiseido Suncare	Suncare	Shiseido, Japan	http://www.shiseido.de/01produkte/ssc.php?kategorien_ID=6
Klapp Sun Life	Suncare	Klapp Kosmetics GmbH, Hessisch Lichtenau	http://www.klapp-cosmetics.de/beauty/?beauty=sunlife
Marbert Sun Emulsion Face & Body	Suncare	Marbert Selective Beauty GmbH, Baden-Baden	http://www.marbert.de/
Luis Widmer Extra Sun Protection/DNA Protection	Suncare	Louis Widmer GmbH, Rheinfelden/Baden	http://www.louis-widmer.de/003lwd_02020609_de.htm
LaVolta Shéa Osmolift	Anti-Aging	Home Shopping Europe GmbH, Ismaning	http://www.zaffiro-rosso.de/LaVolta-Shéa-LaVolta-Shéa-Osmolift-Set-PI1826280.html
L'Or De Vie	Anti-Aging	Parfums Christian Dior, Paris	http://www.dior.com/pcd/International/JSP/Library/Full/full_L3.jsp?RUB=0&CAT=104
Hydra Force Day Cream Hydra Force Night Cream Hydra Force Mask	Anti-Aging	Dr. Christine Schrammek Kosmetik GmbH & Co. KG, Essen	http://www.schrammek.de/produkte_hydratingcare.html
Wunderbar	Hair Care	Thema AG, Freiburg	http://www.thema-ag.de/wunderbar.thema-ag.de/farbpflege.html

Schutz vor ultravioletten Schädigungen

Wenn Zellen durch ultraviolette Einflüsse in derartigem Ausmaß geschädigt werden, dass eine Reparatur nicht mehr möglich ist, wird die Apoptose dieser Zellen eingeleitet. Apoptotische Keratinozyten (Sun Burn Cells) zeigen eine schwere durch ultraviolette Strahlung bedingte Schädigung der Epidermis an. In einer in-vitro-Untersuchung mit dem Hautmodell „Skinthetic“ konnte gezeigt werden, dass Ectoin signifikant die Bildung von Sun Burn Cells nach ultravioletter Bestrahlung verringert [22].

Hydratation

Die menschliche Haut verfügt über ein komplexes epidermales Lipidsystem, das gemeinsam mit Sebumbestandteilen als Schutz gegen Feuchtigkeitsverlust und als Barriere ungünstiger Außeninflüsse agiert. Das empfindliche Gleichgewicht verschiedener Bestandteile des Hydrolipidfilms kann leicht durch äußere Einflüsse gestört werden. So führen hohe Temperaturen oder niedrige Temperaturen bei geringer Luftfeuchtigkeit oder die Einwirkung oberflächenaktiver Substanzen in Seifen zu einer Beeinträchtigung dieses wichtigen Barrierefilms. Es resultieren ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust und ein trockenes, schuppiges Hautbild. In verschiedenen Studien, die sich mit derartigen Hautzuständen beschäftigten, konnte gezeigt werden, dass die Hydratation der Haut verbessert werden kann, wenn sie mit Ectoin-haltigen Formulierungen behandelt wurde [23].

Schlussfolgerung

Ectoin ist ein natürliches Stressschutzmolekül und könnte zukünftig eine neue, wichtige Substanzgruppe in der Dermatologie werden. Ectoin weist in unterschiedlichen Formulierungen eine hervorragende Verfügbarkeit und aufgrund des biotechnologischen Herstellungsverfahrens eine standardisierte hohe Qualität auf.

Nachgewiesene Zellschutzfunktionen an der menschlichen Haut machen diese Substanz für verschiedene Anwendungen interessant. Neben der Anwendung in der Kosmetik können die Schutzeigenschaften von Ectoin zur medizinischen Behandlung trockener Hautzustände und Neurodermitis genutzt werden.

Abstract

Ectoin – Use and Perspectives for Dermatology

Human skin is exposed to numerous environmental hazards. Intact skin cells can resist most of these with the help of special cell repair mechanisms. If natural repair, however, can no longer cope, active substances to support repair could become of particular interest. Such substances are e. g. extremolytes, special natural stress protection molecules extracted from extremophilic microorganisms. Extremolytes allow these microorganisms to survive under extreme conditions like dehydration, high uv-radiation and thermal fluctuation. One of the most famous stress protection molecules is Ectoin. Ectoin is able to stabilize cell membranes and to protect biomolecules. As a result of these properties, ectoin derivatives are very interesting substances for dermatology. They are already used in various topical preparations.

Literatur

- 1 Oren A. Intracellular salt concentration of the anaerobic halophilic eubacteria *Halonanaerobium praevalens* and *Halobacteroides halobius*. *Cand J Microbiol* 1985; 32: 4–9
- 2 Rengpipat S, Lowe SE, Zeikus JK. Effect of extreme salt concentrations on the physiology and biochemistry of *Halobacteroides acceto ethylicus*. *J Bacteriol* 1988; 170: 3065–3071
- 3 Galinski EA, Trüper HG. Microbial behaviour in salt-stressed Ecosystems. *FEMS Microbiol Reviews* 1994; 15: 95–108

- 4 Frings E, Sauer T, Galinski EA. Production of hydroxyectoin: High cell-density cultivation and osmotic downshocks of *Marinococcus* strain M52. *J Biotech-nol* 1995; 43: 54–61
- 5 Brown AD. Microbial water stress. *Bacteriol Rev* 1976; 40: 803–846
- 6 Galinski EA, Pfeffer HP, Trüpper HG. 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus *Ectothiorhodospira*. *Eur J Biochem* 1995; 149: 135–139
- 7 Inbar L, Lapidot A. Metabolic regulation in *Streptomyces parvulus* during actinomycin D synthesis, studied with ¹³C- and ¹⁵N-labeled precursors by ¹³C and ¹⁵N nuclear magnetic resonance spectroscopy and by gas chromatography-mass spectroscopy. *J Bacteriol* 1988; 170: 4055–4064
- 8 Inbar L, Lapidot A. The structure and biosynthesis of new tetrahydro-pyrimidine derivates in actinomycin D producer *Streptomyces parvulus*. Use of ¹³C- and ¹⁵N-labeled L-glutamate and ¹³C and ¹⁵N NMR spectroscopy. *J Biol Chem* 1988; 263: 16014–16022
- 9 Wohlfarth A, Severin J, Galinski EA. The spectrum of compatible solutes in heterotrophic halophilic eubacteria of the family *Halomonadaceae*. *J General Microbiol* 1990; 136: 705–712
- 10 Bernard T, Jebbar M, Rassouli Y, Himdi-Kabbab S, Hamelin J, Blanco C. Ectoïne accumulation and osmotic regulation in *Brevibacterium linens*. *J General Microbiol* 1993; 139: 129–136
- 11 Vreeland RH. The Family *Halomonadaceae*. In: Barlows H, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (Hrsg). *The Prokaryotes*, 2. Aufl., Vol. IV. New York: Springer-Verlag, 1992
- 12 Cormacchione S, Sadick NS, Neveu M, Talbourdet S, Lazou K, Viron C, Renimel I, de Quéral D, Kurfurst R, Schnebert S, Heusèle C, André P, Perrier E. In vivo skin antioxidant effect of a new combination based on a specific *Vitis vinifera* shoot extract and a biotechnological extract. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (6 Suppl): s8–s13
- 13 Heinrich U, Garbe B, Tronnier H. In vivo assessment of Ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 211–218
- 14 bitop AG. Witten, Interner Untersuchungsbericht Nr. 12/06
- 15 Roha Arzneimittel GmbH. Interne Untersuchungsergebnisse. Bremen: 2007
- 16 Hommel Pharma. Interne Untersuchungsergebnisse. www.aectan.de. Lüdinghausen: 2007
- 17 Dado-cosmed GmbH. Interne Untersuchungsergebnisse. www.dadosens.de. Calw: 2003
- 18 Merck KGaG. RonaCare Ectoin, The Natural Cell Protection Factor. Darmstadt: 2000
- 19 Bünger J, Degwert J, Driller H. The protective function of compatible solute Ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to UV-radiation, immunosuppression and membrane damage. *IFSCC-Magazine* 2001; 4 (Number 2): 2–6
- 20 Bünger J, Driller H. Ectoin: An Effective Natural Substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 232–237
- 21 Meyer N, Bünger J. Rappid support for the skin's natural protection mechanism. Reprint Cossma 10/2001
- 22 Beyer N, Driller H, Bünger J. Ectoin – an innovative, multi-functional active substance for the cosmetic industry. *SÖFW Journal* 2000; 126: 27–29
- 23 Merck KGaG. Interner Untersuchungsbericht: Ectoin: Added Protection and Care for the Skin. Darmstadt: 2004