

Wundmanagement

Heilungsverlauf gezielt beeinflussen durch Déchiffrierung biochemischer Prozesse

KONGRESS ZDFT 2020

Im Rahmen des interdisziplinären Forschungsprojektes «Skintegrity» ist es gelungen, eine neue Methode zu entwickeln, mit welcher sich die biomechanischen Eigenschaften von heilendem Gewebe in vivo messen lassen. Neben der Rolle von Activin A für Wundheilungsprozesse wurden auch neue Erkenntnisse gewonnen zur Bedeutung dieses Signalmoleküls für die Entstehung von Hauttumoren.

■ (mp) Das Ziel des Forschungsteams aus Wissenschaftlern der ETH und der Universität Zürich ist die Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im Bereich von Hauterkrankungen und Hautdefekten basierend auf der Identifizierung neuer heilungsfördernder Faktoren. Im Fokus aktueller Studienprojekte steht das Signalmolekül Activin. Es handelt sich um einen Vertreter der TGF-β-Familie von

Wachstums- und Differenzierungsfaktoren. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Expression von Activin A durch Hautverletzungen induziert wird, sowohl bei der Maus als auch beim Menschen. «Das ist funktionell relevant, denn die Hemmung von Activin verlangsamt die Wundheilung, aber erfreulicherweise hemmt es auch die Narbenbildung. Umgekehrt konnten wir zeigen, dass die Überexpression von

Activin A in der Haut die Wundheilung beschleunigt», erklärt Prof. Dr. Sabine Werner, Professorin für Zellbiologie, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zürich [1]. In einer kürzlich im Journal Nature Communications publizierten Studie des Forschungsteams wurden Mechanismen von normaler und hypertropher Narbenbildung untersucht und Targets für therapeutische Interventionen identifiziert [2]. Es gelang damit ein weiterer Schritt in Richtung Aufschlüsselung der vielschichtigen Mechanismen, die den Prozess der Wundheilung und der Narbenbildung steuern.

Narbenfreie Wundheilung als Fernziel

Ein Anstieg von Activin in der Wunde korreliert mit vermehrter Entwicklung von Bindegewebszellen und einer Veränderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix. In diesem Gerüst, das von den Zellen produziert wird und sie umgibt, sammelt sich bei erhöhten Activin-Konzentrationen mehr Kollagen an und die Kollagenfasern sind untereinander auch stärker vernetzt. Dies führt dazu, dass die Wunde zwar rascher heilt, aber das verletzte Gewebe sich versteift und verhärtet. Im Rahmen von «Skintegrity» ist es dem interdisziplinären Forschungsteam unter Leitung von Prof. Dr. Edoardo Mazza, ETH Zürich, nun gelungen, eine Methode zu entwickeln, mit der die biomechanischen Eigenschaften eines heilenden Gewebes in vivo messbar sind. Dadurch könnte in Zukunft der Heilungsverlauf einer Wunde frühzeitig diagnostiziert und vielleicht sogar beeinflusst werden. Wenn sich ein drohender chronischer Verlauf einer Wunde abzeichnet, könnte ein Eingriff denkbar sein, welcher zu einer Anreicherung von Activin oder von Activin beeinflussten Matrixproteinen führt und damit den Heilungsprozess beschleunigt. Bei Verletzungen im Gesicht wäre hingegen eher eine Methode gefragt, welche den Heilungsprozess verlangsamt und dafür die Narbenbildung verringert. «Eine klinische Anwendung ist das ultimative Ziel», so Prof. Werner. Zurzeit ist dies noch eine Zukunftsvision, aber die disziplinenübergreifende Zusammenarbeit im Rahmen des Forschungsprojektes «Skintegrity» erlaubt eine synergi-

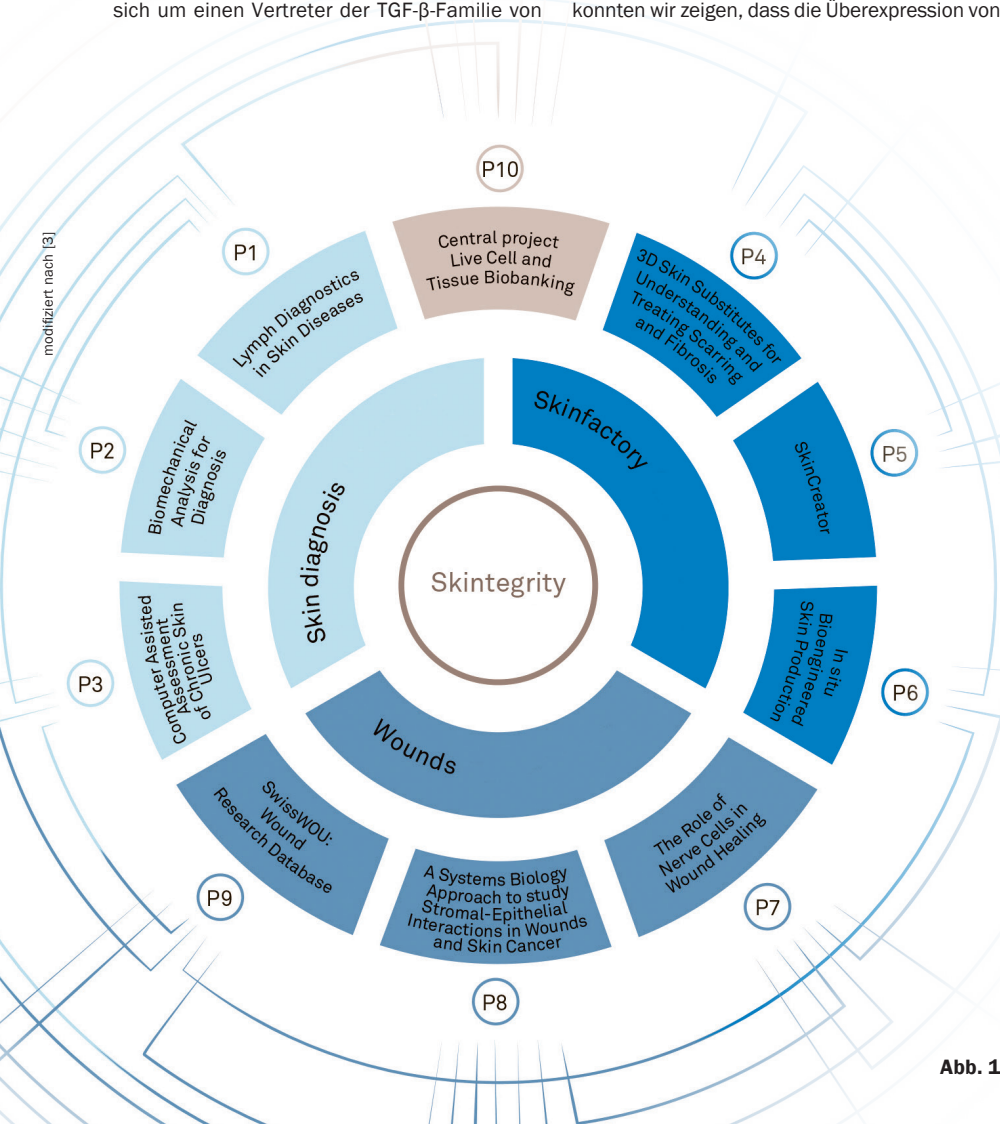


Abb. 1: Teilprojekte von «Skintegrity»

Flagship-Projekt «Skintegrity»

Um ein detailliertes Verständnis der molekularen, zellulären und biomechanischen Mechanismen zu gewinnen, die der normalen und gestörten Wundheilung sowie verschiedenen Hautkrankheiten zugrunde liegen, startete Hochschulmedizin Zürich 2016 das Projekt «Skintegrity». Es bündelt die Kompetenzen von 30 Forschungsgruppen der ETH, der Universität Zürich und assoziierter universitärer Kliniken. In enger Zusammenarbeit entwickeln Mediziner, Biologen, Materialwissenschaftler und Ingenieure neue Methoden und Ansätze mit dem Ziel, wichtige Hautkrankheiten und Wundheilungsstörungen besser diagnostizieren und behandeln zu können.

› www.hochschulmedizin.uzh.ch/de/projekte/skintegrity.htm

sche Nutzung von wissenschaftlichem, technischem und klinischem Knowhow auf höchstem Niveau und es werden laufend neue empirische Daten generiert [3].

Molekulare Parallelen zwischen Wundheilung und Hauttumoren

Activin A spielt sowohl bei der Wundheilung wie auch bei Krebs eine wichtige Rolle. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass erhöhte Activinkonzentrationen in der Haut die Tumorentstehung begünstigen und es sich damit um

einen für die Tumorgenese funktionell relevanten Faktor handelt [4]. «In Biopsien von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen kommt es zu einer 5- bis 50-fachen Überexpression dieses Wachstumsfaktors», so Prof. Werner. Dies spiele sich in einer frühen Phase der Hautkarzinogenese ab und wurde auch bei Patienten beobachtet, welche unter aktinischer Keratose leiden. «Activin ist eindeutig ein tumorförderndes Molekül in der Haut», fasst die Forscherin zusammen. In einer kürzlich erschienenen Publikation konnte der Mechanismus aufgeklärt wer-

den, welcher dem tumorfördernden Effekt von Activin zugrunde liegt [5]. Es zeigte sich, dass in Krebszellen exprimiertes Activin A Fibroblasten zu krebs-assoziierten Fibroblasten (CAFs) umprogrammiert. Activinrezeptor-Antagonisten werden aktuell in klinischen Studien untersucht für die Behandlung von Myelom-induziertem Knochenverlust, chemotherapie-induzierter Anämie und krebs-induziertem Muskelverlust [1]. Eine mögliche Anwendung dieser Substanzen für die Behandlung von Hautkrebs ist eine interessante Option, die in weiterführenden Arbeiten getestet werden soll.

Literatur:

1. Werner S: Skintegrity und Forschung zur Wundheilung. Prof. Dr. Sabine Werner, Zürcher Dermatologische Fortbildungstage (ZDFT) 14./15.05.2020.
2. Wietecha MS, et al.: Nature Communications 2020; 11: May 25. doi: 10.1038/s41467-020-16409-z
3. Skintegrity, www.hochschulmedizin.uzh.ch/de/projekte/skintegrity/projekt-details.html
4. Antsiferova M, et al.: Nat Commun 201; 2: 576. doi: 10.1038/ncomms1585.
5. Cangkruma M, et al.: EMBO Mol Med 2020; 12(4):e11466. doi: 10.15252/emmm.201911466. Epub 2020 Mar 9.

Ästhetische Medizin

Was ist für erfolgreiche Fillerbehandlungen entscheidend?

KONGRESS ZDFT 2020

Die Anwendung von Hyaluronfillern im Bereich der ästhetischen Medizin ist weltweit im Trend. Damit können für viele als Makel empfundene Begleiterscheinungen der Hautalterung korrigiert werden. Für eine sichere und erfolgreiche Fillerbehandlung gilt es jedoch, einiges zu beachten.

■ (mp) Die American Society for Aesthetic Plastic Surgery verzeichnete in den USA für das Jahr 2017 über 720 000 Behandlungen, was einem Anstieg von 85% im Vergleich zu 2012 entspricht [1]. Im Verlaufe der Jahre wurden Hyaluronsäurebehandlungen immer effektiver und das Sicherheitsprofil hat sich stark verbessert. Dennoch ist die Anwendung mit gewissen Risiken verbunden.

Minimierung möglicher Nebenwirkungen ist zentral

Die weltweit zunehmende Verwendung von Füllern im Bereich ästhetischer Behandlungen geht auch einher mit Reports zu potenziellen Komplika-

kationen dieses Verfahrens. Unerwünschte Effekte können unmittelbar nach der Behandlung, mit etwas Verzögerung oder erst im späteren Verlauf auftreten. Zu den eventuellen Nebenwirkungen direkt im Anschluss an die Behandlung zählen Hämatome, Schwellungen und vaskulären Schädigungen. Zu den mit einer Verzögerung von bis zu zwei Wochen auftretenden unerwünschten Effekte gehören allergische und bakterielle Reaktionen. Nach einem Intervall von über drei Wochen möglich sind entzündliche Spätreaktionen. Die meisten dieser Komplikationen bilden sich nach einiger Zeit von alleine zurück, manche sind jedoch irreversibel. Eine multidisziplinäre Expertengruppe hat vor noch nicht allzu langer Zeit Konsensempfehlungen im Journal Aesthetic Plastic Surgery veröffentlicht, basierend auf einem ausführlichen Literaturreview [2]. Die Autoren kommen unter anderem zum Schluss, dass Notfallszenarien und die zur Behandlung entsprechender Komplikationen erforderliche Ausstattung ein wichtiger Faktor sind, damit das Ausmass möglicher Folgeschäden so gering wie möglich ist.

Topisches Nitroglycerin zur Behandlung von Nekrose?

Dr. med. Laurence Imhof, Leiterin der Abteilung Ästhetische Dermatologie und Physikalische Therapien am Universitätsspital Zürich stellte im Rahmen der diesjährigen Zürcher Dermatologischen Fortbildungstage mehrere aktuelle Studien vor zum Thema Management von Nebenwirkungen [3]. In einer 2020 veröffentlichten Sekundäranalyse wurde der Nutzen von Nitroglycerin zur Verhinderung oder Eindämmung einer Gewebnekrose anhand verschiedener Studiendaten bewertet [4]. Was ist das Fazit dieser Publikation? «Dass Nitroglycerin bestenfalls eine synergistische Wirkung hat mit anderen Behandlungen, die bei Fillernekrosen zum Einsatz kommen. Das heisst, es kann als Zusatz mit Hyaluronidaseinjektionen verwendet werden. Weil es eben bisher hauptsächlich in der Kombination verwendet wurde, ist es nicht möglich, eine direkte Wirkung von topischem Nitroglycerin bei Fillernekrosen zu identifizieren», fasst die Referentin zusammen. Der Evidenzgrad der in dieser Sekundäranalyse ausgewerteten Studien sei lei-