

HIF-1 α -Modulation

Hoffungsvoller Ansatz für Anti-Aging Skin Care und Haarregeneration

Fachdisziplinen wie die plastische Chirurgie oder auch die ästhetische Dermatologie haben sich die Verzögerung des Alterungsprozesses und den Erhalt eines jungen Erscheinungsbildes zur Aufgabe gemacht. In einer immer besser informierten Gesellschaft nehmen Kenntnisse über Wirkprinzipien und Evidenz von kosmetischen Produkten einen hohen Stellenwert ein. Ein besonders vielversprechender Ansatz, welcher den Kampf gegen altersbedingte Defizite der Haut und ihrer Anhangsgebilde nachhaltig prägen wird, ist die Modulation des HIF-1 α -Signalwegs.

Die letzten Jahre hindurch hat das Verständnis über die biologischen Prozesse des «Alterns» deutlich zugenommen, was die Behandlungsmöglichkeiten im Bereich der minimal invasiven kosmetischen Verfahren massgeblich beeinflusst hat. Durch den Wandel der Gesellschaft, welche zunehmend aktiver sowie aufgeschlossener ist, kommt es immer häufiger zu einer Auseinandersetzung mit den unerwünschten Folgen des Älterwerdens.

Auch wenn sich insbesondere im Bereich der minimal invasiven Verfahren viel getan hat, halten die etablierten Ansätze kaum Schritt mit den ästhetischen Ansprüchen der Patienten. Behandlungskonzepte wie Botulinumtoxin A oder injizierbare Filler, wie Hyaluronsäure, nehmen einen nach wie vor unumstrittenen Stellenwert in der minimal invasiven Anti-Aging-Therapie ein. Trotzdem geht der Trend in Richtung regenerativer Ansätze und neuste Thera-

KEYPOINTS

- *Moderne Anti-Aging-Behandlung von Haut und Haaren zielt vermehrt auf die Regenerationsfähigkeit der Zelle ab.*
- *Der Transkriptionsfaktor HIF-1 α nimmt eine Schlüsselrolle in der Versorgung der Haut mit Blut und wichtigen Nährstoffen ein, wodurch auch das Haarwachstum gefördert wird.*
- *Eisenkomplexbildner führen zu einer gesteigerten Aktivierung des HIF-1 α -Signalweges. Diese Funktionalität kann man sich in bioregenerativen Anwendungen zunutze machen.*

piekonzepte zielen verstärkt auf die molekulare/zelluläre Ebene ab.

Das Erscheinungsbild der Haut wird durch die sogenannte intrinsische und extrinsische Hautalterung bestimmt. Die intrinsische Alterung bzw. endogene Alterung bezeichnet das physiologische chronologische Altern der Haut. Die wesentlichen Faktoren sind die genetische Veranlagung und der Hormonhaushalt (hormonelle Veränderungen im Alter wie Menopause/Wechseljahre). Die extrinsische Hautalterung wird durch Photoaging, induziert durch ultraviolettes Licht (UV-A und UV-B), durch Zigarettenrauch sowie Hitze- und Kälteeinwirkungen verursacht.¹ Der morphologische Alterungsprozess der Haut zeichnet sich durch strukturelle Veränderungen wie die Abnahme der Dicke der Epidermis, einen signifikanten Umbau des elastischen und kollagenen Fasergerüsts der Dermis sowie einen zunehmenden Verlust von Volumen der Subkutis aus. Sichtbare und charakteristische Zeichen des alternden Gesichts sind vor allem die Ptosis genannte Lockerung des bindegewebigen Halteapparates der Haut und ein genereller Elastizitätsverlust.

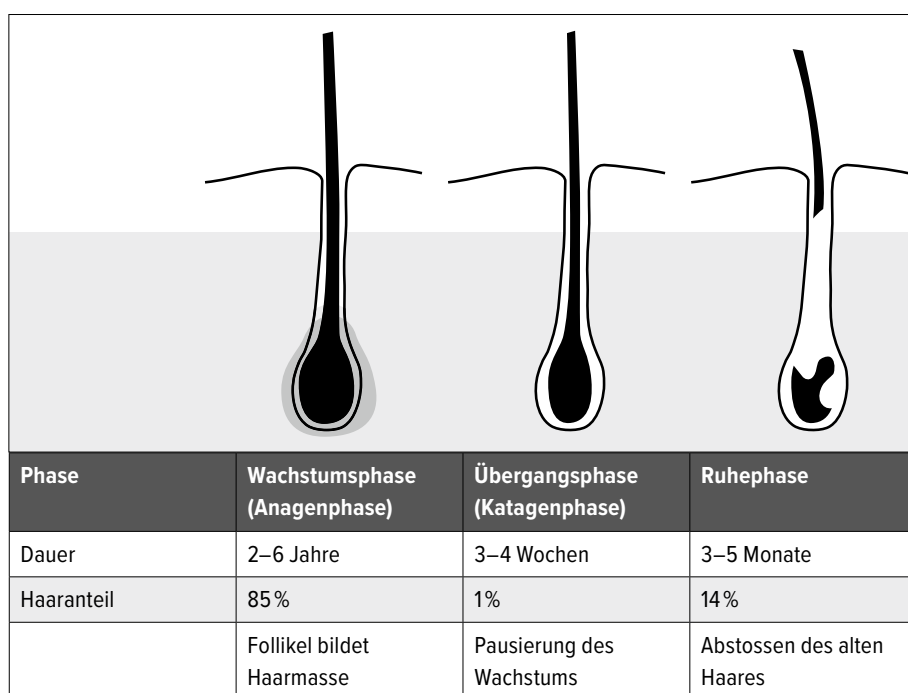


Abb. 1: Haarwachstumszyklus

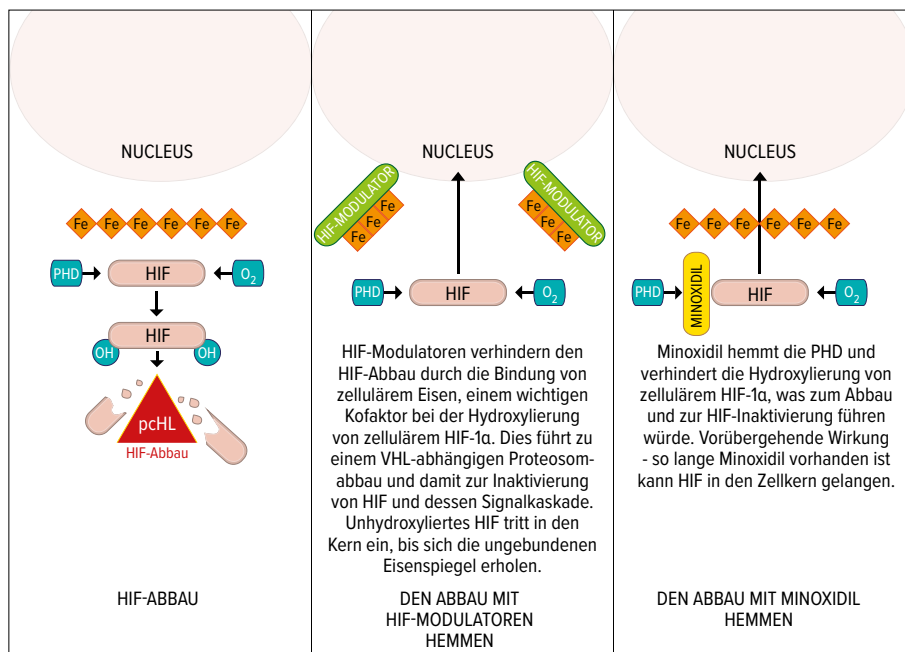


Abb. 2: HIF-Modulation

Volles, gesundes Haar ist ebenso wie schöne Haut ein mit Jugend assoziiertes biologisches Charakteristikum. Prinzipiell unterliegt Haarwachstum dabei einem dreiphasigen Zyklus (Abb. 1). Klassischer Haarausfall (Alopecia androgenetica oder androgenetische Alopezie, AGA) tritt bei über 80% der Männer und 50% der Frauen während der Lebenszeit auf, insbesondere in der zweiten Lebenshälfte, oft aber schon früher. Schuld daran sind vornehmlich Androgene, also männliche Sexualhormone. Diese werden von Männern und Frauen produziert, wenn auch in unterschiedlichem Umfang. Erbliche Prädisposition kann dazu führen, dass die Haarfollikel (Haarwurzel) bei manchen Menschen sensibler auf diese Hormone reagieren als bei anderen. Nährstoff zuführende Blutgefäße bilden sich in diesem Fall zurück und der Follikel verkümmert langsam. Das resultiert über die Jahre in einer immer weiter verkürzten Wachstumsphase des Haars, dessen äusserliche Folge kürzeres, dünneres und kraftloses Haar ist – die typischen Merkmale fortschreitenden Haarausfalls.

Studien haben gezeigt, dass diese Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde auch direkt mit der im Alter zunehmenden Einschränkung der regenerativen Fähigkeiten unserer Haut in Zusammenhang stehen – ausgedrückt durch eine verringerte Aktivität des «Hypoxia inducible factor 1 alpha» (HIF-1 α). Dieser zelluläre Transkriptionsfaktor steuert die körpereigene Reaktion auf Zellstress, Verletzungen und Durchblutungs-

störungen,² Reaktionskaskaden, die sowohl bei der Hautregeneration als auch beim Haarwachstum zentrale Rollen spielen.

HIF-1 α – Zukunft der regenerativen Haut- und Haarpflege

Die Erneuerung der Epidermis findet innerhalb einer sogenannten «turnover time» von ca. 30 Tagen vom Stratum basale ausgehend statt. Hierbei zeigen vor allem die epidermalen Stammzellen ihr regeneratives Potenzial, welches bei der Manifestation des Alterns eine besondere Bedeutung hat. Die Pathophysiologie hinter der zellulären Alterung ähnelt der der chronischen Wundheilungsstörung, welche sich ebenfalls durch mangelnde lokale Durchblutung und gestörte Fibroblastenfunktion mit unzureichender Produktion von extrazellulärer Matrix auszeichnet.³ Eine Schlüsselrolle in diesen komplexen Prozessen nimmt der HIF-1-Signalweg ein. HIF-1 ist ein Transkriptionsfaktor, bestehend aus einer α - und einer β -Untereinheit, der die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff reguliert, indem er ein Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung herstellt.⁴ Beide Untereinheiten unterscheiden sich stark in ihrer molekularen Struktur. Die HIF-1 α -Untereinheit ist sauerstoffabhängig und wird bei vorherrschender Hypoxie stimuliert, HIF-1 β hingegen ist sauerstoffunabhängig und wird durchgehend exprimiert. Bei ausreichender Sauerstoffbereitstellung wird der HIF-1 α -

Spiegel durch die Von-Hippel-Landau-E3-Ligase niedrig gehalten (Abb. 2, links).

Verbesserung der Hautstruktur und ihrer Nährstoffversorgung

Generell führt der HIF-1-Signalweg zu einer erhöhten Produktion von Kollagen und Elastin sowie einer gesteigerten Neoangiogenese, also der lokalen Bildung von Blutgefäßen. Diese Verbesserung der Hautstruktur und ihrer Nährstoffversorgung ist die Ursache der positiven Effekte von HIF-Modulation auf Hautregeneration und Haarwachstum. Histologische Untersuchungen belegen eindeutig eine durch die Hochregulierung von HIF-1 α ausgelöste Verbesserung der funktionellen Hautqualität und Wiederherstellung eines Idealzustandes.⁵ Konkret bedeutet dies die Erhöhung der Hautdicke, der Kollagen-dichte, der Zugfestigkeit und der Elastizität der Haut sowie eine verbesserte Versorgung mit Blut und wichtigen Nährstoffen durch eine Erhöhung des «vascular endothelial growth factor» (VEGF). HIF-1 α wird hauptsächlich im Stratum basale exprimiert und durch die sauerstoffsensitive Prolylhydroxylase (PHD) reguliert – ein Enzym, welches (aus ungeklärten Gründen) mit zunehmendem Alter vermehrt zu einer HIF-Ver-minderung führt, was eine reduzierte Freisetzung von Wachstumsfaktoren, eine gehemmte Neoangiogenese sowie eine verminderte Regenerationsfähigkeit des Gewebes zur Folge hat.⁶ Daher nimmt dieses Enzym auch eine Schlüsselrolle im dermalen Alterungsprozess und in der Entwicklung des Haarausfalls ein. In ihrer aktivierten Form braucht die PHD Eisen als Kofaktor, um HIF-1 α zu vermindern. Therapeutische Konzepte richten sich folglich auf eine Inaktivierung der PHD, welche durch sogenannte Eisenkomplexbildner erreicht werden kann (Abb. 2, Mitte).^{3, 6}

Solche Eisenkomplexbildner und HIF-1-Modulatoren sind z.B. Deferoxamin (DFO) oder Deferipron (DFP). Eisenkomplexbildner werden bereits in vielen Feldern der Medizin eingesetzt, wie etwa zur Therapie von Beta-Thalassämie oder Hämochromatose.^{7, 8} In der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie führt die Verwendung von HIF-Modulatoren zur Verbesserung der Hautregeneration und Wundheilung.^{9, 10}

Förderung des Haarwachstum

Ähnlich der Wundheilung und Regeneration der alternden Haut beruht optimales

Haarwachstum im Follikel in vielerlei Hinsicht auf der perfekten Koordination zwischen Zellwachstum und -migration. Der regulatorische Signalweg des HIF-1 α ist stark an der Wundheilung, der Gewebemoostase und der Neovaskularisation beteiligt, was zur Produktion von neuem Kollagen, Elastin und nährenden Blutgefäßen führt. Es ist bekannt, dass humane Haarfollikel-Stamm-/Vorläuferzellen auf Hypoxie reagieren, und es wurde gezeigt, dass die Modulation der Funktionalität des HIF-Signalwegs sowohl die Geweberegeneration als auch das Haarwachstum signifikant verbessert.

Minoxidil ist ein das Haarwachstum stimulierendes Mittel und aktiviert bei topischer Anwendung auf der Kopfhaut die angiogene HIF-1-VEGF-Achse. Sein positiver pharmakologischer Effekt auf das Haarwachstum erklärt sich durch seine Hemmung des HIF-1-abbauenden Enzyms Prolyhydroxylase (Abb. 2, rechts). Neue Forschungs- und Produktentwicklungen können die haarwuchsstimulierenden Wirkungen von HIF-1-Modulatoren noch besser

nutzen und diesen Ansatz vom Labor zum Endverbraucher bringen.

Durch die topische Anwendung in Form eines Gels, einer Lösung oder Creme können HIF-1 modulierende Substanzen unkompliziert zur effektiven Anti-Aging-Behandlung und Haarwachstumsförderung eingesetzt werden. Die Zukunft der Therapien in diesem Bereich wird sich um die Regenerationsfähigkeit der Zelle drehen. Evidenzbasierte Lösungen treffen auf informierte und fordernde Verbraucher. Im Falle der HIF-1-Modulation wurden die Wirksamkeit und Auswirkung auf Haut und Haare bereits durch entsprechende Studien bestätigt. ■

Autoren:

Dr. med. univ. **Maximilian Zaussinger**¹

Dr. **Dominik Thor**, Msc (Pharm.)^{2,3}

Dr. Dr. med. **Dominik Duscher**^{1,3,4}

¹Abteilung für Plastische Chirurgie, Johannes-Kepler-Universität, Linz

²College of Pharmacy, University of Florida

³Tomorrowlabs GmbH, Wien

⁴Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Technische Universität München

Korrespondierender Autor:

Dr. Dr. med. **Dominik Duscher**^{1,3,4}

E-Mail: dominik.duscher@mri.tum.de

■0918

Literatur:

- 1** Makrantonaki E et al.: Molecular etiology of skin aging. How important is the genetic make-up? *Hautarzt* 2011; 62(8): 582-7 **2** Robert L et al.: Physiology of skin aging. *Clin Plast Surg* 2012; 39(1): 1-8 **3** Duscher D et al.: Transdermal deferoxamine prevents pressure-induced diabetic ulcers. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112(1): 94-9 **4** Semenza GL: HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88(4): 1474-80 **5** Duscher D et al.: Optimization of transdermal deferoxamine leads to enhanced efficacy in healing skin wounds. *J Control Release* 2019; 308: 232-9 **6** Pagani A et al.: Skin rejuvenation through HIF-1 α modulation. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141(4): 600e-7e **7** Kuo KH, Mrkobra M.: A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with beta-thalassemia. *Hemoglobin* 2014; 38(6): 409-21 **8** Moayed Eshfahani BA et al.: Evaluating the safety and efficacy of silymarin in beta-thalassemia patients: a review. *Hemoglobin* 2015; 39(2): 75-80 **9** Ram M et al.: Deferoxamine modulates cytokines and growth factors to accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2015; 764: 9-21 **10** Temiz G et al.: Effects of deferoxamine on fat graft survival. *Facial Plast Surg* 2016; 32(4): 438-43