

Hautschutzmoleküle – Quo vadis? Von der Chemoprävention bis zur kulturell geprägten Dermatoästhetik

Skin Protecting Molecules – Quo vadis?

From Chemoprevention to Culturally Influenced Aesthetic Dermatology

Autoren

A. Rietz¹, K. S. Zänker²

Institute

¹ Hautärztliche Praxis und Institut für Hautzellbiologie, München

² Institut für Immunologie & Experimentelle Onkologie, Fakultät für Gesundheit, Department Humanmedizin, ZBAF, Universität Witten/Herdecke

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291489>
Online-Publikation: 16.12.2011
Akt Dermatol 2012; 38: 167–172
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Kurt S. Zänker
Institut für Immunologie &
Experimentelle Onkologie
Fakultät für Gesundheit
Department Humanmedizin,
ZBAF
Universität Witten/Herdecke
Stockumerstr. 10
58448 Witten
ksz@uni-wh.de

Zusammenfassung

Basierend auf dem sich akkumulierenden Wissen zu genetischen, molekularen und zellulären Funktionen der Haut, hat sich die Suche nach neuen Hautschutzmolekülen intensiviert, die 1.) präventiv sind hinsichtlich extrinsischen Noxen, die für eine vorzeitige Hautalterung verantwortlich sind, die 2.) präventiv oder kurativ gegen schwere, chronifizierende Hauterkrankungen wirken und 3.) präventiv hinsichtlich einer Tumorigenese eingesetzt werden können. Zugleich sollen solche

Einleitung

Die Haut ist das Schutzschild, das die Primaten von der Umwelt physikalisch abgrenzt, aber zugleich mit der Umwelt neuronal, thermisch und metabolisch kommuniziert. Den verschiedenen Schutzmechanismen der Haut liegen dazu angeborene und erworbene Schutzstrategien zugrunde, die es erlauben, mikrobielle Infektionen und mechanische Verletzungen abzuwehren bzw. zu reparieren. In den besonderen Fokus der Forschung sind antimikrobielle Peptide (AMPs) gerückt, die durch Infektionen und Verletzungen induziert werden und die Zytokinproduktion, die Zellproliferation und die Migration von Hautzellen, die Differenzierung und die Angiogenese sowie die Wundheilung beeinflussen [1]. Da die Haut einem Alterungsprozess unterworfen ist, der genetisch determiniert und zugleich auch epigenetisch gesteuert wird, wie z.B. externe Noxen unschädlich gemacht werden können, steigt in diesem physiologischen Alterungsprozess der Haut das Risiko an, Hauterkrankungen zu erwerben. Primäre Hauterkrankungen besitzen natürlich einen besonderen Krankheitswert, während physiologische Alterungsprozesse der Haut, die sich vor allem in der Faltenbildung und im Verlust der Elastizität der Haut äußern, zuerst einmal einer wertenden, kulturell bedingten

Stoffe auch pflegende Eigenschaften im Sinne einer Dermatoästhetik aufweisen. Das Konzept einer personalisierten Medizin lässt sich dabei beispielhaft an dem Organ Haut verwirklichen, da genetische und epigenetische Daten hinreichend zuverlässig erhoben werden und in Therapieoptionen einfließen können. Ein therapeutisches Beispiel für Hautschutz und -pflege ist die topische Anwendung von Komponenten des Glutathion-Detoxifikationssystems, das reduzierte Glutathion (GSH).

Ästhetik unterliegen; dies besagt aber nicht, dass die physiologischen Alterungsprozesse nicht auch einen Krankheitswert annehmen können, nämlich dann, wenn das Erscheinungsbild der Haut nicht mehr bestimmten, oft kulturell angelegten Klischees folgt und daraus individuelle und interindividuelle psychogene Störungen folgen. Alle Hauterkrankungen, einschließlich der unerwünschten Erscheinungsbilder der physiologischen Hautalterung, verursachen also in einer Gesellschaft erhebliche psychologische, soziale und ökonomische Beschwerden, die es möglichst zu vermeiden gilt. So ist es nicht verwunderlich, dass gerade in der westlichen Welt vermehrt die Pathophysiologie der Haut beforscht wird, um aus diesem Wissen heraus primäre Präventionsstrategien aufbauen zu können. Innerhalb des neuen Begriffsfeldes einer „individualisierten Medizin“ („personalized medicine“) ist jetzt eine intensive Phase der Suche nach hochspezifischen Markern, prognostischen und Hautgesundheit erhaltenen Molekülen eingeleitet worden, um Hautgesundheit zu erhalten, damit so z.B. ein nachhaltiger Schutz gegen Infektionen, Entzündungen und Hauttumore aufgebaut werden kann. Als personalisierte Medizin ist dabei ein Gesundheits- und/oder ein Krankheitsmanagement zu verstehen, das individuell und spezifisch die genetische Ausstattung und die epigenetischen

Fähigkeiten zur zeitlich angepassten Expression des Genoms adressiert [2].

Die Haut als Organmodell zum Studium von Krankheitsbildern

Die Haut ist ein besonders gutes Organ, um innerhalb des Konzeptes einer Mehrschrittkarzinogenese Initiation, Promotion und Progression eines Tumors zu studieren. Viele Substanzen konnten so gefunden werden, die einen dieser Schritte innerhalb der Karzinogenese blockieren und damit anti-tumorös bzw. präventiv wirken. Lysosomale Enzyme wie β -Glucuronidase (β G) sind häufig an hyperplastischen epidermalen Prozessen, an der Karzinogenese und Entzündung beteiligt. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass in dem 7,12-dimethylbenz(a)anthrazen induzierbaren Hautkrebsmodell der natürliche Inhibitor G-Glucuro-1,4-Lacton (1,4GL) sowie sein Vorläufermolekül D-Glucuronsäure-gamma-Lacton (GUL) in einer topischen und diätetischen Applikation erhebliche anti-entzündliche und anti-tumoröse Aktivitäten haben [3]. Viele Pflanzeninhaltsstoffe werden an dem Mehrschrittmodell der Haut zur Karzinogenese geprüft. So konnte ebenfalls kürzlich gezeigt werden, dass die topische Applikation von Saraca-asoca-Flavonoiden aus der Familie der Caesalpiniaceae ebenfalls signifikante anti-entzündliche und anti-tumoröse Eigenschaften besitzt [4].

Die Alterung der Haut geht mit einer Atrophie, Trockenheit, Faltenbildung und einer verzögerten Wundheilung einher. Diese pathognomonischen Bilder der alternden Haut lassen auf eine veränderte hormonelle Situation schließen, da sie vor allem von abnehmenden Östrogenspiegeln in der Haut, wie sie bei postmenopausalen Frauen eintreten, bestimmt werden. Die Östrogen-Ersatztherapie (estrogen replacement therapie, ERT) war, zumindest in der Onkologie, ein lange umstrittenes Diskussions-thema. Für die präventive Onkologie ist dieses Thema nun beendet. Eine ERT ist nur dann noch indiziert, wenn eine Patientin unter schwersten Einbußen von Lebensqualität in der Menopause leidet und diese durch Ernährung, Bewegung und mentales Coaching nicht zu kompensieren sind. Das erhöhte Risiko durch eine ERT an einem Brustkrebs, einer Endometriose oder einem anderen hormonabhängigen Tumor zu erkranken steht in keinem zu verantwortenden Verhältnis hinsichtlich menopausaler Beschwerden. Interessant ist aber die topische Applikation von Östrogen, wenn dabei gewährleistet ist, dass kein systemischer Spiegel aufgebaut wird. Es ist unstrittig, dass Östrogen lokal die Morphogenese von elastischen Fasern, von Kollagen Typ III und Hyaluronsäure beeinflusst, weiterhin das Entzündungsgeschehen moduliert, Granulation und Reepithelisierung fördert und damit zu einer besseren Wundheilung und geringeren Narbenbildung (Narbenkeloid) beiträgt. Es ist derzeit eine große Herausforderung der ästhetischen Dermatologie, selektive Östrogenrezeptormodulatoren zu entwickeln, um diese in einer topischen Applikation, ohne einen systemischen Östrogenspiegel aufzubauen, beim postmenopausalen Hautmanagement wirksam einsetzen zu können [5]. Gerade hier kann die „personalized medicine“ einen erheblichen Beitrag leisten, denn viele der molekularen Parameter (Östrogen-Serum-/Urinspiegel, Östrogenrezeptoren an Hautzellen) sowie die Erfolge einer topischen, menopausalen Östrogenmodulation der Haut sind individuell und unmittelbar zu validieren und damit biochemisch zu steuern, z.B. durch eine pharmakologische Nanotechnologie zur topischen Östrogenapplikation.

Der Alterungsprozess der Haut, der vor allem durch extrinsische Faktoren ausgelöst wird, geht mit einer aktinischen Keratose, Pigmentstörung und verstärkter Faltenbildung einher. Retinoide werden häufig therapeutisch eingesetzt; allerdings, Retinoide regeln in einem subtilen Netzwerk die Transkription von Genen und folglich auch Zellproliferation und Differenzierung; sie haben in ausgewählten Modellen einen anti-karzinogenen Effekt, allerdings werden auch in verschiedenen Geweben, vor allem im Stroma, tumorfördernde Aktivitäten beobachtet [6]. Solange die Bücher zu den Retinoiden und ihren gewebspezifischen Rezeptoren nicht hinreichend sicher geschlossen sind, ist die topische Applikation von Retinoiden hinsichtlich einer Therapie der alternden Haut nicht angezeigt. Die kosmetische Industrie trägt diesem Risiko auch Rechnung, indem sie ein Netzwerk von antioxidativen Molekülen, wie Vitamin E und C, Coenzym-Qu10, Resveratrol, Green Tea Extract, Dehydroepiandrosteron, Melatonin, Selenium, alpha-Liponsäure und Glutathion, so formuliert, dass diese topisch gegen die alternde Haut verwendet werden können.

Das Konzept einer personalisierten Medizin wird sich auch erfolgreich an der Ichthyosis demonstrieren lassen. Bei etwa 40% der Patienten wurde eine Mutation in der Transglutaminase-1 gefunden sowie Keratin-1- und Keratin-10-Defekte. Vor allem das Enzym spielt eine Schlüsselrolle bei der Bildung von „cornified envelopes“, also auch die Zellmembranen, was wiederum im Zusammenhang mit dem allgemeinen Cholesterinstoffwechsel steht. Genetisch bedingte Stoffwechselstörungen im Cholesterinstoffwechsel (Emopamil-bindendes-Protein) können zu generalisierten Verhornungsstörungen (Conradi-Hünermann-Happle-Syndrom als X-chromosomal gebundene Erkrankung) führen. Durch die genetische Diagnostik (second generation of single cell genome sequencing) der molekularen Signalwege (pathways) des Cholesterinstoffwechsels von Hautzellen wird es möglich sein, „pathway-based“ therapeutische Strategien aufzubauen, die gezielt Lipide und lipidlösliche Moleküle benützen werden, die das Stratum corneum passieren, um einen pathologischen Cholesterinstoffwechsel von Hautzellen lokal hinreichend zu normalisieren [7]. Mit einem solchen Ansatz einer personalisierten Medizin hinsichtlich genetischer Diagnostik und epigenetischer Therapie als lokale und topische Modalität werden sich die zusammenführenden Krankheitsbilder – in der molekularbiologischen Charakterisierung – Ichthyosis, Bowen's disease (Plattenepithelkarzinom in situ) und das manifeste Plattenepithelkarzinom der Haut sekundär präventiv, also in einem frühen Diagnosestadium, feststellen lassen, um sie dann mit weniger aggressiven und oft nur marginal greifenden Therapien, wie derzeit angewendet [8], erfolgreich behandeln zu können. Ähnliches wird auch künftig für die frühe Diagnose und Behandlung des Basalioms gelten [9].

Die topische Anwendung molekularbiologischer Konzepte

Wie die Haut als Abgrenzungsorgan zur Umwelt den Noxen aus der Umwelt vermehrt ausgesetzt ist, so ist sie andererseits prädestiniert für „Out-side-in-side“-Therapien, vor allem mit Substanzen, die, systemisch verabreicht, erhebliche Nebenwirkungen bedingen würden. Natürlich muss in der Technik der topischen Applikation gewährleistet sein, dass kein signifikanter Serumspiegel aufgebaut wird, der unerwünschte Wirkungen auslösen kann. Die Fotokarzinogenese ist einer der bedeutenden

Faktoren, die eine genomische Instabilität bei epidermalen Zellen erzeugen und somit zu Hauttumoren führen kann. Der angemessene Schutz vor der natürlichen, solaren UV-Strahlung oder in sogenannten „Sonnenstudios“ ist die beste primäre Prävention. Die Mechanismen der Sonnenschutzfilter sind vielfältig; im Prinzip soll die energiereiche Strahlung von den Schutzmolekülen absorbiert und als energiearme, langwellige Strahlung wieder abgegeben werden, die die Hautschichten (z.B. das Stratum corneum) nicht mehr schädigen kann. Die Suche nach neuen Sonnenschutzfaktoren geht immer mehr dahin, aus der Marinebiologie und dem Pflanzenreich Stoffe zu finden, die anorganische Filter (Titanoxid, Zinkoxid) oder Säurederivate wie die der Salizyl- oder Zimtsäure ersetzen können. Es ist nicht auszuschließen, dass einige von diesen Säuren/Derivaten ebenfalls ein karzinogenes Potenzial haben. So wurde kürzlich berichtet, dass Silymarin, ein Flavonoid aus der Silberdistel, topisch auf die Haut der Maus aufgetragen, eine UV-strahlungsbedingte DNS-Schädigung der Keratinozyten verhindert und die Zahl der durch Sonnenbrand induzierten apoptotischen Zellen ebenfalls signifikant vermindert war [10].

Gerade in der immunbiologisch orientierten Onkologie spielt die Haut mit ihren zahlreichen Immunzellen eine große Rolle. Die topische Immunmodulation ist eine zusätzliche Strategie, um systemische, immunologische Therapien in ihrer Wirksamkeit zu unterstützen. Da die Haut auch entwicklungsbiologisch als das bedeutende Immunorgan angesehen werden muss [11], ist es nicht verwunderlich, dass gerade Substanzen, die vor allem das angeborene Immunsystem über deren Rezeptoren aktivieren, immer mehr in den Blickpunkt der Forschung geraten. Imiquimod und das Nachfolgemolekül Resiquimod (R848), die an den Toll-like-Rezeptor-7 (TLR-7) binden und so Zellen des angeborenen Immunsystems aktivieren (Makrophagen, NK-Zellen), sind Vertreter dieser Immunmodulatoren. Eine japanische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine 5%ige Imiquimod-Creme erfolgreich zur Behandlung einer nasalen Metastase eines Nierenzellkarzinoms eingesetzt wurde [12]. Einen plausiblen Mechanismus zur molekularen Wirkung von Imiquimod legte kürzlich eine Arbeitsgruppe aus Baltimore, USA, vor. Sie konnte zeigen, dass das agonistische TLR-7-Signal, ausgelöst durch die Bindung von Imiquimod an den TLR-7, Antigen-präsentierende Zellen (APC) der Haut vor solaren Strahlenschäden schützt und somit für eine Immunantwort und Abwehr funktional und in ausreichender Zahl zur Verfügung steht; APC einer Haut, die nicht topisch mit einer 5%igen Imiquimod-Creme behandelt, aber den solaren Strahlenoxen ausgesetzt wurde, zeigte eine signifikante Zunahme apoptotischer APC [13]. Eine Arbeitsgruppe aus München publizierte kürzlich eine Arbeit, durchgeführt im Mausmodell, wie die erfolgreiche Tumorthherapie mit dem neuen TLR-7-Agonisten (R848) ebenfalls in eine erfolgreiche, systemische Tumorthherapie einfließen kann. Sie haben eine TLR-7-Therapie-induzierte Toleranz dadurch umgangen, dass sie zyklische R848-Injektionen mit separierten Therapieintervallen verabreichten [14].

Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV/CD26) ist ein Enzym, das in der Diabetologie zunehmende Aufmerksamkeit erhalten hat, und es wurden einige Inhibitoren gegen DPP-IV entwickelt [15]. Allerdings gibt es auch erhebliche Bedenken, diese DPP-IV-Enzym-inhibitoren als Medikament bei onkologischen Patienten einzusetzen, die zugleich eine diabetische Ko-Morbidität haben [16]. Das Enzym hat ein breites Substratspektrum und ist vor allem an der T- und B-Zell-Aktivierung beteiligt. Die permanente Hem-

mung des Enzyms kann zu einer verminderten Immunantwort führen.

Neben der diabetologisch relevanten Intervention mit DPP-IV-Hemmstoffen, durchgeführt, um eine längere biologische Halbwertszeit und damit verbesserte pankreatische β -Zell-Insulinsekretion zu erreichen, die durch die DPP-IV-Substrate Glukagon-like-Peptide-1 und -2 (GLP-1 und GLP-2) signalvermittelt wird, wurde jetzt ein neues Substrat für DPP-IV beschrieben – high mobility group box 1 (HMGB1) [17]. HMGB1 ist ein wichtiger Regulator für die Wundheilung und Angiogenese. DPP-IV trankriert HMGB1 und das Zytokin steht damit nicht mehr für die Wundheilung und Angiogenese zur Verfügung. Da diabetische Patienten häufig lokale Wundheilungsstörungen der Haut haben, ist es durchaus eine Rationale, um systemische Wirkspiegel zu vermeiden, DPP-IV-Inhibitoren topisch zur besseren lokalen Wundheilung anzuwenden.

Das Glutathionsystem als Phase-II-Detoxifikation – eine neue präventive Applikation für die Haut



Die Leber ist das primäre Organ, um Giftstoffe aus dem Organismus zu entfernen. In einem Phase-I-Prozess der Detoxifikation werden vor allem Enzyme der Cytochrom-P450-Familie aktiv, um Giftstoffe zu neutralisieren oder sie in intermediäre Produkte umzuwandeln. Gemeinsam mit Phase-II-Reaktionen, die eine Sulfatierung, eine Glukuronidierung und/oder Glutathion-Konjugierung ein- und anschließen, werden die Phase-I-konjugierten Giftstoffe endgültig aus dem Organismus ausgeschieden. Das Glutathion-Detoxifikationssystem besteht aus verschiedenen Molekülen, die sich in den Detoxifikationsschritten gegenseitig bedingen. Zu diesem System gehören Cystein, Glutathionsynthetasen, reduziertes Glutathion (GSH), Glutathion-S-Transferasen (GST) mit einer breiten Isoenzymausstattung (GSTA1 und GSTA2, GSTP1, GSTM1 und GSTT1) sowie Glutathionperoxidasen (GSH-Px) und Reduktasen (GSSG-Rx). Mit zunehmender Schadstoffbelastung aus der Umwelt spielt dieses Detoxifikationssystem eine besondere Rolle für die Haut als biochemische und molekulare Barriere gegen Umwelttoxine, einschließlich einer solaren Strahlenüberexposition mit den Schäden durch ROS. Hautzellen müssen sich vor Xenobiotika schützen. Um einen xenobiotischen Metabolismus zu gewährleisten, dürfen sich die einzelnen molekularen Partner in diesem System nicht erschöpfen (toxic overload). GSH ist in allen Zellen, auch in den Hautzellen, vorhanden und besteht aus den drei Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin, wobei die Amidbildung durch Glutathionsynthetasen erfolgt und Glutaminsäure und Cystein über die gamma-Karboxylgruppe der Glutaminsäure verknüpft werden. Das Pseudotripeptid wird also nicht ribosomal synthetisiert.

Das Glutathione-Defense-System (GDS) ist phylogenetisch sehr alt und in der Evolution hoch konserviert. Bei Insekten spielen Glutathiontransferasen als Multienzyme eine wichtige Rolle, um Xenobiotika unschädlich zu machen. Insekten können dadurch eine Resistenz gegen Insektizide erreichen, indem sie die Aktivität der Glutathiontransferasen erheblich steigern und so z.B. ein Überleben von DDT-Malaria-Vektoren, wie *Anopheles culicifacies* und *Anopheles annularis*, eintritt, was vor allem – auch neben landwirtschaftlichen Schäden – von einer hohen medizinischen Relevanz für die Bevölkerung ist [18].

Ein Beispiel, welche Rolle das Glutathionsystem für Keratinozyten spielt, wurde kürzlich gezeigt. Keratinozyten, exponiert ge-

genüber 2-Chloroäthyl-Äthylsulfid (CEES), behalten ihre Viabilität dadurch, dass sie das chemische Kampfgas über das Glutathionsystem unschädlich machen und so einer letalen Schädigung der Haut vorbeugen [19]. Dieses Beispiel der Schutzwirkung des Glutathionsystems gegen Xenobiotika (CEES) bei Keratinozyten wurde auch mit Liposomen gezeigt, in die Glutathion eingeschlossen wurde [20].

Die Wundheilung ist ein bedeutendes medizinisches, soziales und ökonomisches Problem; Wundheilungsstörungen verursachen eine große psychologische Belastung für die Patienten, aber auch erhebliche volkswirtschaftliche Kosten. Es konnte kürzlich im Tiermodell gezeigt werden, dass die topische Applikation von S-nitrosoglutathion (GSNO) in einem Hydrogel eine effektive Behandlung von ischämischen Wunden und venösen Ulzera ist, so wie sie z. B. bei Diabetikern vorkommen [21].

Eine interessante Studie wurde von einer ungarischen Arbeitsgruppe veröffentlicht. Organtransplantationspatienten tragen ein besonderes Risiko, vor allem auch unter einer immunsupprimierenden Therapie, an nicht melanotischen Tumoren der Haut zu erkranken. Die Patienten mit einer Nieren- und/oder Nieren-Pankreas-Transplantation wurden auf ihre Blutspiegel hinsichtlich des reduzierten Glutathion (GSH) untersucht. Jene Patienten, die einen nicht melanotischen Hauttumor bekamen, hatten ein signifikant erniedrigtes GSH [22], was auf ein molekulares Ungleichgewicht von GSH in den Hautzellen der transplantierten Patienten hindeutet, das sich klinisch in einem nicht melanotischen Hauttumor präsentiert.

Die Induktion von Enzymen, wie GST, zur vermehrten Detoxifikation von chemischen Karzinogenen ist in der letzten Zeit hinreichend aufgeklärt worden. Vor allem ein Transkriptionsfaktor – nuclear factor erythroid 2-related factor 2, (Nrf2) – ist dabei von großer Bedeutung. Dieser Transkriptionsfaktor aktiviert die Transkription von zytoprotektiven Genen und die NADPH-Produktion. Zwei GSH-Moleküle bilden zusammen mit den Xenobiotika über die nukleophile Cystein-Sulphydrylgruppe ein Addukt, um ein zellschädliches Molekül/Karzinogen zu inaktivieren [23]. In diesem Prozess wird das reduzierte GSH zu GSSG, auch L (-)-Glutathion genannt, oxidiert. Um wieder das reduzierte GSH herzustellen, bedarf es der Redoxäquivalente von NADPH, die wiederum von der Expression des Transkriptionsfaktors Nrf2 abhängig sind [24].

Die klinischen Erfolge und die molekularbiologisch beschriebenen Mechanismen einer topischen Applikation von GSH erklären, dass die dermato-kosmetische Industrie dieses molekulare und phylogenetisch sehr alte Prinzip des Hautschutzes – das GSH-Molekül als ein Vertreter – gegen Umweltschadstoffe (Xenobiotika) und gegen solare Schädigung der Hautzellen aufgegriffen hat, um durch eine geeignete dermatologische Formulierung einem „toxischen Overload“ mit Xenobiotika und den daraus folgenden Hautschäden, wie frühzeitige extrinsische Hautalterung bis hin zur Ausbildung von Hauttumoren, vorzubeugen. Praxis-relevante kosmetische Anwendungen sind derzeit in der Pipeline vieler Anbieter; es wird sich zeigen, wie die wissenschaftlichen Daten und die erzielten Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung der extrinsisch bedingten Alterungsprozesse der Haut sowie zur primären Prävention von Hauterkrankungen und Ausbildung von Hauttumoren den Hautarzt und sein Klientel, praxis-orientiert, überzeugen werden. Es wird eine entscheidende Aufgabe der hautärztlichen Praxen sein, die Erfolge solch neuer Tandemmittel mit den dualen Eigenschaften Hautschutz und Hautpflege zu dokumentieren, um das Patientenklientel sowohl präventiv als auch kurativ am „state of the art“ zu versorgen.

Glutathion und Bleaching

▼ Hyperpigmentationen und deren Behandlung (bleaching) haben auf einer psychologischen und physiologischen Ebene für den Patienten eine große Aufmerksamkeit erlangt. Sie haben zusätzlich eine sozio-kulturelle Bedeutung und sind einem kulturellen Wandel hinsichtlich der Ästhetik der Hautfarbe unterworfen, was zu einer besonderen ökonomischen Herausforderung geworden ist. Die topischen Anwendungen von Hydroquinonen und Kortikosteroiden werden sehr kontrovers diskutiert, vor allem im Hinblick auf eine karzinogene Wirkung [25]. Eine Cochrane-Database-Veröffentlichung hat kürzlich gezeigt, dass z. B. die Behandlung von Melasma kaum wissenschaftlich klar strukturiert und standardisiert ist und klinische Studien dringend benötigt werden, um die Wirksamkeit derzeitig marginal effektiver Therapien entscheidend zu verbessern [26]. Störungen in der Melanogenese als klinische Erscheinungsformen von Hautpigmentstörungen sind eng verknüpft mit den Stoffwechselprozessen zur Eumelanin- (dunkel, fotoprotektiv) und zur Phämelanoninbildung (hell, Fotosynthese von Vitamin D[3]); evolutionsbiologisch spielen Glutathion und Melanokortin eine tragende Rolle hinsichtlich der Stimulierung bzw. Inhibition von dunklem und rötlich-hellem Melanin [27]. Eine Placebo-kontrollierte Studie aus Thailand hat kürzlich Hinweise darauf gegeben, dass 500 mg Glutathion täglich über 4 Wochen oral verabreicht den Melaninindex der Haut senken, verglichen mit einer Placebogruppe [28]. Eine orale Anwendung von Glutathion bei Hyperpigmentationsstörungen oder in der ästhetischen Dermatologie als „whitening agent“ ist eine verlockende Option. Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien sind aber noch zu spärlich, um eine Anwendung außerhalb einer strengen hautärztlichen Indikationsstellung zu empfehlen.

Hautfarbe, Evolution und Kultur

▼ Die adaptive Hautfarbe ist für die Tiere [29] und den Menschen [30] ein wichtiger Überlebensfaktor. Die Anpassung der Hautfarbe an die Umgebung in verschiedenen Klimazonen gewährt bestimmten Tieren in der Wildnis einen Überlebensvorteil. Die Farbe des Felles der Alabama-Küstenmaus, die in hellen Sanddünen lebt, passt sich dem jeweiligen Untergrund an und bietet dadurch eine ausgezeichnete Tarnung. Die Hautfarbe dieser Mäuse ist viel heller als jener, die weiter im Landesinneren leben. Die Variation der Fellfarbe bedingt sich durch die Expression unterschiedlicher Allele des Mcr1-Gens. Das Protein wirkt als molekularer Schalter, der die Produktion von Eumelanin (dunkles Pigment) oder Phämelanin (helles Melanin) differenziert steuert. Die epigenetische Anpassung der Hautfarbe beim Menschen ist nicht so einfach experimentell nachzuvollziehen. Die konstitutive Pigmentation ist ein Ergebnis der zeitlichen, räumlichen und akkumulierten UV-Strahlenbelastung. Es ist evident, dass Menschen, die nahe am Äquator leben, mehr Eumelanin bilden. Andererseits ist der Mensch auf Vitamin D3 angewiesen, für dessen Produktion das UVB nötig ist. Zugleich bedarf es eines Schutzes von essentiellen Folat durch die Pigmentierung der Haut. Folat wird vor allem durch UVR und ROS, beide durch UVA generiert, zerstört. Abhängig von der Entfernung vom Äquator, mussten die Menschen eine graduelle Pigmentierung der Haut entwickeln, die alle Übergänge von dunkel nach hell aufweist. Ideologisch wurde dabei oft die Hautfarbe mit diskriminierenden Vorurteilen verbrämt. Angehörige heller Hautfarben zählten zur

kulturtragenden Rasse, Angehörige dunkler Hautfarben wurden als einfache Hominiden angesehen. Es ist vielen wissenschaftlichen Forschungsrichtungen, vor allem der Anthropologie, zu verdanken, dass in den kulturell entwickelten Staaten vor dem Gesetz niemand mehr wegen seiner Hautfarbe diskriminiert werden darf. Dennoch gibt es eine wunscherfüllende Medizin, die versucht, die Hautfarbe von Menschen einem vorherrschenden Trend anzupassen. Bräunen (tanning) und Aufhellen (whitening) der Haut haben dann ihre Konjunktur, wenn Lebensstil und soziales Erscheinungsbild eines Menschen das eine oder das andere gerade modisch nachfragen.

Pigmentierungen in einer ästhetischen Dermatologie können fakultativ, epigenetisch verändert werden; dies aber nur in engen Grenzen, da sie sonst einen Krankheitswert annehmen können, der in einer Tumorbildung der Haut enden kann. Die geeigneten und sicheren Moleküle dafür sind noch nicht gefunden, vor allem auch, weil man jetzt erst langsam beginnt, die Genetik und Epigenetik zu verstehen, die hinter den hoch konservierten Pigmentierungsprozessen stecken. Aus diesem Wissen heraus muss der medizinisch relevante Komplex der Hautpigmentierung in der Hand des Hautarztes bleiben und darf nicht in eine markt- und moderelevante Pseudodermatoästhetik abgleiten.

Fazit für die Praxis

Hautschutz, Hautpflege und Therapie sind die bedeutenden Säulen einer präventiven und kurativen Dermatologie. Die Erkenntnisse aus der Molekular- und Zellbiologie der Haut, das Wissen um evolutionär hoch konservierte Moleküle und ihre Funktionen im Pflanzen- und Tierreich werden immer mehr neue Hautschutzmoleküle sowie komplexe, aber individualisierte Therapiestrategien hervorbringen, deren indikationsorientierte Erfolge sich in der Praxis des Hautarztes zeigen werden. Die topische Substitutionsanwendung von reduziertem Glutathion (GSH) zur Unterstützung des Glutathion-Detoxifikationssystems der Haut ist dafür ein Beispiel. Die sich abzeichnende breite Indikation von GSH als topische Medikation sollte den Hautarzt ermutigen, in einer personalisierten Medizin seine Indikationen zu treffen und mit GSH in einer originären Rezeptur oder mit kommerziell erhältlichen pharmakologischen Formulierungen am Stand der Wissenschaft präventiv/pflegend und/oder therapeutisch aktiv zu sein.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Skin Protecting Molecules – Quo vadis? From Chemoprevention to Culturally Influenced Aesthetic Dermatology

The increasing knowledge about the genetic, molecular and cellular function of the skin has worldwide intensified the search for novel molecules which can protect the skin against cumulative external noxious compounds, against skin diseases and tumorigenesis. Concerning the human skin, the challenges of a personalized medicine, which is the management of health and the treatment of diseases, which is specific for the genetic and

epigenetic make-up of an individual skin, can be met and concomitantly serve a model. The topic application of a novel compound, which is part of the natural and highly conserved cellular glutathione detoxification system, the reduced glutathione (GSH) might become a therapeutic strategy for radioprotection and tumorigenesis either by functioning as scavenger of oxidative stress or by enhancing detoxification of chemical carcinogens and noxious environmental chemicals in combination with general skin care.

Literatur

- 1 Bernard JJ, Gallo R. Protecting the boundary: The sentinel role of host defense peptides in the skin. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 189–199
- 2 Zänker KS, Mihich E, Liu E. Personalized Cancer Medicine 2011. Toward Individualized Cancer Treatments. XV. International Fritz Bender Symposium Held on February 21 to 23, 2011 at Matrix, Biopolis, Singapore. *Transl Oncol* 2011; 4: 198–201
- 3 Kowalczyk MC, Spears E, Narog M et al. Modulation of biomarkers related to tumor initiation and promotion in mouse skin by a natural β -glucuronidase inhibitor and its precursor. *Oncol Rep* 2011; 26: 551–556
- 4 Cibir TR, Devi DG, Abraham A. Chemoprevention of Two-Stage Skin Cancer in vivo by Saraca asoca. *Integr Cancer Ther* 19. 07. 2011: (Epub ahead of print)
- 5 Shu YY, Maibach HI. Estrogen and Skin. Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol* 29. 06. 2011: (Epub ahead of print)
- 6 Liu X, Nugoli M, Laferrriere J et al. Stromal retinoic acid receptor promotes mammary gland tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 774–779
- 7 Elias PM, Crumrine D, Paller A. Pathogenesis of the cutaneous phenotype in inherited disorders of cholesterol metabolism: Therapeutic implications for topical treatment of these disorders. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 100–106
- 8 Shimizu I, Cruz A, Chang KH et al. Treatment of Squamous Cell Carcinoma in Situ: A Review. *Dermatol Surg* 18. 07. 2011: (Epub ahead of print)
- 9 Smith V, Walton S. Treatment of facial basal cell carcinoma. A review. *J Skin Cancer* 27. 04. 2011: (Epub ahead of print)
- 10 Kalivar SK, Mantena SK, Meeran SM. Silymarin protects epidermal keratinocytes from ultraviolet radiation-induced apoptosis and DNA damage by a nucleotide excision repair mechanism. *PLoS* 2011; 6 (6): e21410
- 11 Zänker KS. Immunology of Invertebrates: Humoral. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. Chicester: John Wiley & Sons; 2010: DOI: 101002 (9780470015902.a0000.pub2)
- 12 Asakura M, Miura H. Imiquimod 5% cream for the treatment of nasal lesion of metastatic renal cell carcinoma. *Dermatol Ther* 2011; 24: 375–377
- 13 Fischelevich R, Zhao Y, Tuchina P et al. Imiquimod-Induced TLR7 Signaling Enhances Repair of DNA Damage Induced by Ultraviolet Light in Bone Marrow-Derived Cells. *J Immunol* 15. 07. 2011: (Epub ahead of print)
- 14 Bourquin C, Hotz C, Noerenberg D et al. Systemic cancer therapy with a small molecule agonist of Toll-like receptor 7 can be improved by circumventing TLR tolerance. *Cancer Res* 15. 07. 2011: (Epub ahead of print)
- 15 Gallwitz B. Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type 2 Diabetes – DPP-4 Inhibitors and Incretin Mimetics. In: Masur K, Thevenod F, Zänker KS, eds. *Diabetes and Cancer. Epidemiological Evidence and Molecular Links*. Front Diabetes. 19. Basel: Karger; 2008: 30–43
- 16 Masur K, Schwartz F, Entschladen F et al. DPP-IV inhibitors extend GLP-2 mediated tumor promoting effects in intestinal cancer cells. *Regul Peptides* 2007; 137: 147–155
- 17 Marchetti C, Di Carlo A, Facchiano E et al. High mobility group box 1 is a novel substrate for dipeptidase IV. *Diabetologica* 08. 06. 2011: (Epub ahead of print)
- 18 Gunasekaran K, Muthukumaravel S, Sahu SS et al. Glutathione S transferase activity in Indian vectors of malaria: A defense mechanism against DDT. *J Med Entomol* 2011; 48: 561–569
- 19 Abel EL, Bubel JD, Simper MS. Protection against 2-chloroethyl ethyl sulfide (CEES) – induced cytotoxicity in human keratinocytes by an in-

- ducer of the glutathione detoxification pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 23. 06. 2011: (Epub ahead of print)
- 20 Paromov V, Kumari S, Brannon M et al. Protective effect of liposome-encapsulated glutathione in a human epidermal model exposed to a mustard gas analog. *J Toxicol* 30. 05. 2011: (Epub ahead of print)
 - 21 Georgii JL, Amadeu TP, Seabra AB et al. Topical S-nitrosoglutathione-releasing hydrogel improves healing of rat ischaemic wounds. *Tissue Eng Regen Med* 2011; 5: 612–619
 - 22 Fekecs T, Kadar Z, Battyani Z et al. Changes in oxidative stress in patients screened for skin cancer after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2336–2338
 - 23 Slocum SL, Kensler TW. Nrf2: control of sensitivity to carcinogens. *Archiv Toxicol* 2011; 85: 273–284
 - 24 Wu KC, Cui JY, Klaassen CD. Beneficial Role of Nrf2 in Regulating NADPH Generation and Consumption. *Toxicol Sci* 20. 07. 2011: (Epub ahead of print)
 - 25 Ladizinski B, Mistry N, Kundu RV. Widespread use of toxic skin lightening compounds: medical and psychosocial aspects. *Dermatol Clin* 2011; 29: 111–123
 - 26 Rajaratnam R, Halpern J, Salim A et al. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev* 07. 07. 2010: (7) CD003583
 - 27 Roulin A, Almasi B, Meichtry-Stier KS et al. Eumelanin- and pheomelanin-based colour advertise resistance to oxidative stress in opposite ways. *J Evol Biol* 11. 07. 2011: (Epub ahead of print)
 - 28 Arjinpathana N, Asawanonda P. Glutathione as an oral whitening agent: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat* 05. 06. 2010: (Epub ahead of print)
 - 29 Manceau M, Domingues VS, Mallorino R. The developmental role of Agouti in color pattern evolution. *Science* 2011; 330: 1062–1065
 - 30 Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (Suppl 2): 8962–8968