

Molekulare Mechanismen der kutanen Photokarzinogenese: ein Update

Molecular Mechanisms of Cutaneous Photocarcinogenesis: An Update

Autoren

M. C. Martens, C. Seebode, J. Lehmann, S. Emmert

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-122350> |

Akt Dermatol 2018; 44: 226–231

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Steffen Emmert, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Strepelstraße 13, 18057 Rostock
steffen.emmert@med.uni-rostock.de

ZUSAMMENFASSUNG

UV-Strahlung gilt als primäre Ursache der Photokarzinogenese und trägt somit zur Entwicklung von kutanen Hautkrebsentitäten wie Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und Melanom bei. Durch UV-Strahlung entstehen einerseits typische DNA-Photoprodukte und andererseits indirekte DNA-Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies. UV-bedingte DNA-Schäden werden durch die Nukleotid-Exzisions-Reparatur behoben, die somit der Bildung von Mutationen und der Hautkrebsentwicklung entgegenwirkt. Durch Mutationen werden Tumorsuppressorgene inaktiviert und wachstumsfördernde Signalwege aktiviert, die die normale Zellzyklusprogression stören. Abhängig von der jeweilig zugrunde liegenden Hautkrebsentität, sind bestimmte Gene häufiger betroffen als andere. Basalzellkarzinome weisen häufig Patched- oder Smoothened-Mutationen auf, die den Sonic hedgehog-Signalweg beeinflussen. Plattenepithelkarzinome zeigen vermehrt *TP53*-Mutationen. Weitere Mutationen umfassen den epidermalen Wachstumsfaktorezeptor, *RAS*, *FYN* und *CDKN2A*. In Melanomen konnten vor

allem UV-induzierte Mutationen in *TP53* und *CDKN2A* nachgewiesen werden. Zudem tragen UV-induzierte Entzündungsprozesse zur Photokarzinogenese bei. Neuere Studien konnten einen Einfluss von Zitrusfruchtverbrauch, Alkoholkonsum, Hormonersatztherapien und oralen Kontrazeptiva auf die Photokarzinogenese feststellen. Präventive Maßnahmen gegen UV-bedingte Karzinogenese beinhalten den adäquaten Gebrauch von Sonnenschutz und regelmäßige Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen.

ABSTRACT

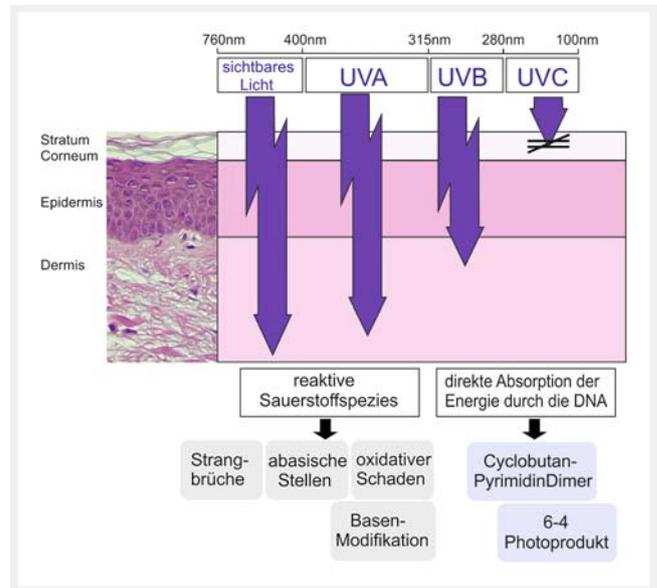
UV radiation is acknowledged to be the primary cause for photocarcinogenesis and therefore contributes to the development of skin cancer entities such as squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and melanoma. Typical DNA-photoproducts and indirect DNA damage through reactive oxygen species are the results of UV radiation. UV-induced DNA damages are repaired by nucleotide excision repair, which consequently counteracts the development of mutations and skin cancerogenesis. Tumor suppressor genes are inactivated by mutation and growth-promoting pathways are activated so that the normal cell cycle progression is disrupted. Depending on the skin cancer entity some genes are more often affected than others. In basal cell carcinoma mutations in Patched or Smoothened are common and affect the Sonic hedgehog pathway. In SCC *TP53* mutations are prevalent as well as mutations of the epidermal growth factor receptor, *RAS*, *FYN*, and *CDKN2A*. UV-induced mutations of *TP53* and *CDKN2A* are frequent in melanoma. UV-induced inflammatory processes facilitate photocarcinogenesis. Recent studies showed a connection between citrus consumption, alcohol consumption, hormone replacement therapy, oral contraceptives, and photocarcinogenesis. Preventive measures include adequate use of sun protection and skin cancer screening at regular intervals.

Das elektromagnetische Spektrum der Sonnenstrahlung

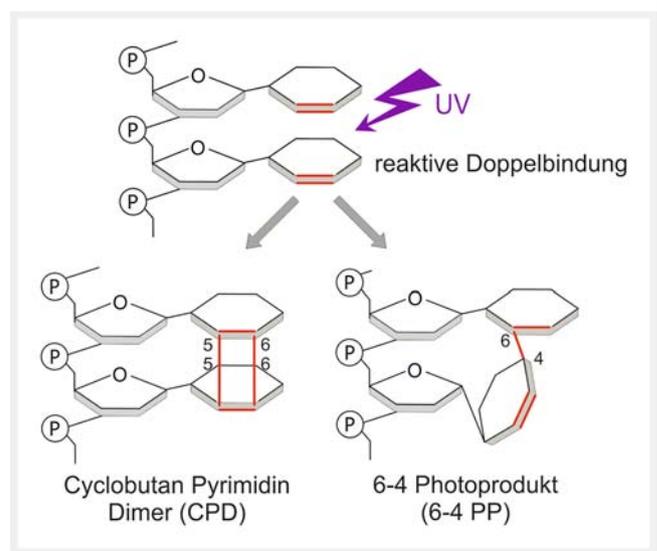
Photokarzinogenese definiert die mehrstufige Entwicklung von Hautkrebs durch elektromagnetische Wellen des optischen Spektrums, die die Aktivierung von Onkogenen und Unterdrückung von Tumorsuppressorgenen beinhaltet und von der Dosis, der Einwirkungszeit und der Wellenlänge beeinflusst wird. Das optische Spektrum setzt sich aus ultravioletter (UV-) Strahlung (100–400 nm), sichtbarem Licht (400–760 nm) und infraroter (IR) Strahlung (760 nm–1 mm) zusammen und gehört zum nicht-ionisierenden Anteil des elektromagnetischen Spektrums. UV-Strahlung wird in drei Wellenlängenspannen eingeteilt. UVC-Strahlung (100–280 nm) ist die kurzwelligste und energiereichste Strahlung, die jedoch in der Stratosphäre durch Bildung von Ozon aus Sauerstoff abgeblockt wird, sodass ihre hochmutagene Wirkung nicht die Erdoberfläche erreichen kann. UVB-Strahlung (280–315 nm) und UVA-Strahlung (315–400 nm) durchdringen die Atmosphäre und verursachen somit direkte oder indirekte DNA-Schäden sowie daraus folgende Mutationen, Entzündungen, Sonnenbrände, Immunsuppressionen und Hautkrebs als Langzeitfolge. Während UVB-Strahlung fast vollständig von der Epidermis absorbiert wird, durchdringt UVA-Strahlung die Haut bis in die tiefen dermalen Schichten (► **Abb. 1**). UVA-Strahlung (90–95%) stellt gegenüber UVB-Strahlung (5–10%) den größeren Anteil der die Erdoberfläche erreichenden UV-Strahlung dar. IR-Strahlung kann ebenfalls in drei Bereiche eingeteilt werden: IRA (760–1440 nm), IRB (1440–3000 nm) und IRC (3000 nm–1 mm), wovon jedoch nur IRA die Haut erreicht, diese aber bis in die Dermis vordringen kann. Im Verhältnis zueinander stellt IRA-Strahlung mit 54% den Großteil der Sonnenstrahlung dar, der die Haut erreicht, während UV-Strahlung nur einen Anteil von 7% besitzt [1–4]. Doch obwohl IR-Strahlung neben Lichtalterung auch in die Photokarzinogenese eingreifen kann [4], weisen Untersuchungen darauf hin, dass UV-Strahlung als primäre Ursache der Photokarzinogenese und damit von Plattenepithel- und Basalzellkarzinom angesehen werden kann [1], weshalb wir unseren Fokus im Folgenden auf UV-bedingte Karzinogenese legen.

UV-spezifische Auswirkungen auf die DNA

DNA stellt mit einem Absorptionsmaximum im Bereich von 254 nm einen Chromophor der UV-Strahlung dar. UVB-Strahlung wird direkt von der DNA absorbiert und führt zur Bildung der DNA-Photoprodukte Cyclobutanpyrimidin-Dimere (CPDs) und 6-Pyrimidin-4-pyrimidon-Dimere (6-4 PPs). Benachbarte Thymin- (T) oder Cytosinreste (C) bilden zyklische Querverbindungen zu CPDs aus, während 6-4 PPs als nichtzyklische Verbindung zwischen dem Kohlenstoffatom 6 des 5' Pyrimidins und dem Kohlenstoffatom 4 des 3' Pyrimidins entstehen (► **Abb. 2**). CPDs stellen mit einem Verhältnis von 2:1 einen größeren Anteil der DNA-Photoschäden dar als 6-4 PPs. Diese Photoprodukte führen zu sog. „bulky lesions“ in der DNA, die



► **Abb. 1** Eindringtiefe und Wirkung von UV-Strahlung. Auf der linken Seite ist ein histologisches Schnittbild der Haut (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, $\times 40$) zu sehen. Auf der rechten Seite sind die verschiedenen Wellenlängen des Sonnenlichts und die Eindringtiefen in die Haut dargestellt. UVC-Strahlung (280–100 nm) wird bereits in der Stratosphäre abgefangen und erreicht somit nicht die Erdoberfläche. UVB-Strahlung (280–315 nm) dringt bis zum Stratum basale vor. Die Energie der UVB-Strahlung kann direkt von der DNA absorbiert werden und kann somit zur Bildung von DNA-Photoprodukten wie CPDs und 6-4 PPs führen. UVA-Strahlung (315–400 nm) kann bis in die Dermis vordringen und führt dort hauptsächlich zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die zu Strangbrüchen und abasischen Stellen in der DNA, oxidativen Schäden und Basenmodifikationen führen können [2].



► **Abb. 2** UV-bedingte DNA-Photoprodukte. UVB-Strahlung wird direkt von der DNA absorbiert und führt zur Bildung von DNA-Photoprodukten. Benachbarte Thymin- (T) oder Cytosinresten (C) bilden zyklische Querverbindungen zu CPDs aus, 6-4 PPs bilden nichtzyklische Verbindung zwischen dem Kohlenstoffatom 6 des 5' Pyrimidins und Kohlenstoffatom 4 des 3' Pyrimidins. CPDs und 6-4 PPs entstehen im Verhältnis 2:1 [2].

eine Distorsion des DNA-Rückgrats durch Fehlpaarung von Basen oder Photoprodukten darstellen und die Transkription sowie Replikation durch Blockierung der Polymerasen verhindern. Wenn diese Läsionen vor der S-Phase nicht repariert werden, treten für UV-Strahlung charakteristische C-zu-T- bzw. CC-zu-TT-Mutationen auf. Diesen Signatur-Mutationen liegt die A-Regel zugrunde, die besagt, dass die DNA-Polymerase η durch das Fehlen einer „proof-reading“-Funktion Läsionen wie CPDs durch zwei Adenine auf dem gegenüberliegenden Strang komplementiert [2, 5].

Diesen Mutationen wirkt ausschließlich die Nukleotid-Exzisions-Reparatur entgegen. Sie entfernt die „bulky lesions“ aus der DNA, indem ein großer Multienzymkomplex das Phosphodiesterückgrat beidseits der Läsion auftrennt und das geschädigte Oligonukleotid entfernt. Anschließend wird die DNA durch Benutzung des komplementären Stranges als Vorlage neu synthetisiert und durch die DNA-Ligase mit dem restlichen Strang verknüpft [6]. Defekte dieses Reparaturweges verursachen die seltene autosomal-rezessive Erkrankung Xeroderma pigmentosum (XP). Eine umfassende Zusammenfassung finden Sie in [7] sowie in dem Artikel „Xeroderma pigmentosum – Fakten und Perspektiven“ (siehe S. 232–236 in diesem Heft).

UVA- und UVB-Strahlung führt auch zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die DNA, Proteine und Zellmembrane oxidativ angreifen und Einzelstrangbrüche hervorrufen. Als typische Photoprodukte entstehen unter anderem 8-Hydroxydeoxyguanosin und Thyminglycol. 8-Hydroxydeoxyguanosin führt zu einer G-zu-T-Transversion, repräsentiert jedoch nur einen geringen Anteil von UV-bedingten Läsionen [8].

Klinisches Bild von UV-assoziierten Schäden

Klinisch verursacht akute UVB-Strahlung einen Sonnenbrand (Dermatitis solaris), der mit Erythem, ödematösen Schwellungen und möglicherweise Blasenbildung einhergeht. Darauf folgt eine Abschuppung und Pigmentierung der betroffenen Hautstellen. Das histologische Bild zeigt gehäuft apoptotische Zellen im Stratum granulosum – sog. Sonnenbrandzellen – 12–72 h nach UVB-Exposition [9]. Als natürlicher Schutzmechanismus gegen schädliche UV-Strahlung besteht die Melaninbildung, die durch Pigmentierung der Haut zum Ausdruck kommt. Einerseits absorbiert die Melaninkappe über dem Zellkern eindringende UV-Strahlung und teilweise sichtbares Licht und IR-Strahlung, andererseits wirkt sie auch als Radikalfänger [10]. Während eine Sofortpigmentierung („immediate pigment darkening“) durch UVA/UVB-Exposition wahrscheinlich durch Photooxidation von Melaninvorstufen entsteht und schnell reversibel ist, entsteht die längerfristige Spätpigmentierung erst nach zwei bis drei Tagen durch Stimulation der Pigmentproduktion der Melanozyten in der Basalzellschicht, die ihr Melanin an Keratinozyten der Umgebung abgeben. UVA-Exposition führt vornehmlich zur Sofortpigmentierung, wohingegen sowohl UVA- als auch UVB-Strahlung für eine Spätpigmentierung verantwortlich sind. Des Weiteren löst chronische UV-Strahlung Akanthose und Hyperkeratose aus, wodurch die Strahlung einen weiteren Weg

zur Basalzellschicht zurücklegen muss, um dort eine schädigende Wirkung zu entfalten. Die sog. Lichtschwiele stellt damit neben der Bräunung einen zweiten natürlichen Schutzmechanismus dar [11–13].

Kutane Krebsentitäten und ihre Ursachen

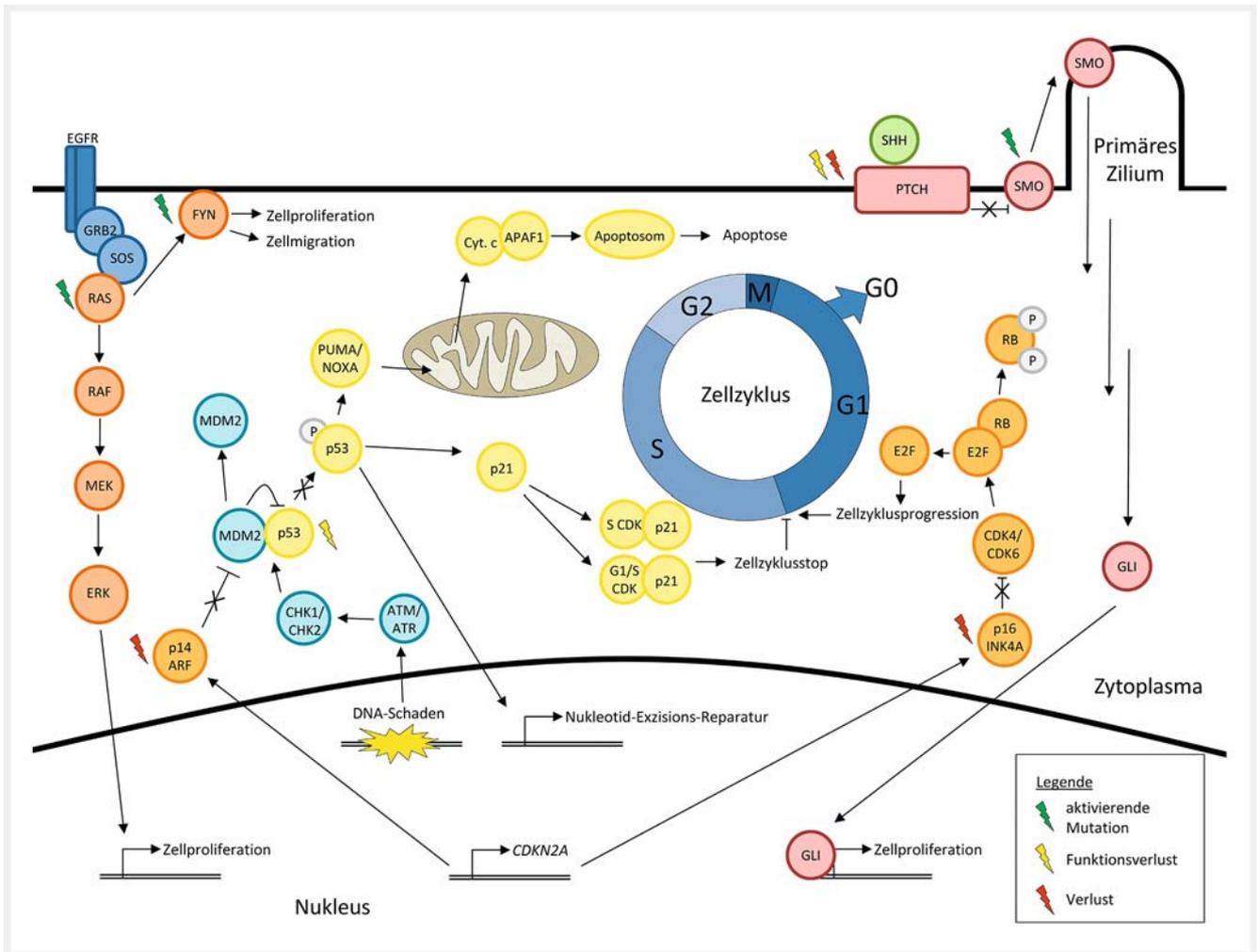
Die häufigsten Neoplasmen der Haut sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinome. Von Basalzellkarzinomen ist bekannt, dass sie aus Keratinozyten entstehen. Abhängig von der jeweilig zugrunde liegenden Hautkrebsentität sind bestimmte Gene häufiger betroffen als andere. Während beim Basalzellkarzinom häufig eine Patched (*PTCH*)- oder Smoothened (*SMO*)-Mutation vorliegt, die den Sonic hedgehog (*SHH*)-Signalweg beeinflussen, entwickelt sich ein Plattenepithelkarzinom häufig infolge einer *TP53*-Mutation und dem dazugehörigen Protein p53, kann aber auch durch Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (*EGFR*) oder von Mutationen in *RAS*, *FYN* und *CDKN2A* verursacht werden [2, 14]. Auffällig bei diesen beiden Arten von weißem Hautkrebs ist, dass beide eher eine Erkrankung der älteren Bevölkerung darstellen, die Inzidenz in der jungen Bevölkerung aber steigt [14, 15]. Als Vorstufe von Plattenepithelkarzinomen zählt die aktinische Keratose, die eine In-situ-Veränderung darstellt, die sich jedoch vielfach spontan zurückbildet [14]. Das Melanom als schwarzer Hautkrebs weist ebenfalls eine Breite an UV-induzierten Mutationen, unter anderem in *TP53* und *CDKN2A*, auf [16]. Generell kann man von einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und einer Aktivierung von wachstumsfördernden Signalwegen sprechen, die das normale Wachstumsverhalten der Keratinozyten und Melanozyten stören [10, 14].

Molekulare Mechanismen der Photokarzinogenese

Genmutationen

Der Formation von Hautkrebs liegen verschiedene molekulare Mechanismen zugrunde. Die proliferationsfördernde Wirkung von UVB-Strahlung wird u.a. über den MAPK-Signalweg („mitogen-activated protein kinase“) vermittelt. Das Guanosinphosphat-bindende RAS-Protein, das an der inneren Zellmembran lokalisiert ist und eine drei Mitglieder umfassende Onkogenfamilie darstellt, ist an diesem Signalweg beteiligt. Aktivierende RAS-Mutationen führen zu einem stetigen, vom Wachstumsrezeptor entkoppelten Wachstumssignal und bedingen so eine Tumorentwicklung. Mutationen in RAS können in einer Vielzahl epithelialer Tumore auf sonnenexponierter Haut nachgewiesen werden. Der Grund für die Anfälligkeit dieses Gens für Mutationen wird in der Anzahl der Pyrimidin-haltigen Sequenzen vermutet. Neben Punktmutationen sind auch Genamplifikationen von RAS in Hautkrebs involviert (► **Abb. 3**) [1].

V. a. in Basalzellkarzinomen trägt die abnormale Aktivierung des SHH-Signalwegs, der während der Embryonalentwicklung eine tragende Rolle spielt, zur Entwicklung der Neoplasie bei. Diese Aktivierung wird durch Mutationen in *PTCH1*, einem Mit-



► **Abb. 3** Pathologisch veränderte Signalwege in kutanen Krebsentitäten. Unter physiologischen Bedingungen führt eine Ligandenbindung an den EGF-Rezeptor zu einer Aktivierung des RAS-Proteins, das über den von Proteinkinasen getragenen MAPK-Signalweg die Zellproliferation fördert. Dabei aktiviert RAS RAF, das dann wiederum MEK und infolge ERK aktiviert. Durch eine aktivierende Mutation von RAS kommt es zu einer EGFR-entkoppelten Zellproliferation, die somit eine Tumorentwicklung bedingen kann. Des Weiteren kann RAS die Tyrosinkinase FYN der Src-Familie aktivieren, die eine Zellproliferation und Zellmigration zur Folge hat. Eine aktivierende Mutation in FYN kann ebenfalls zu diesem Ergebnis führen. PTCH ist der Rezeptor des SHH-Signalwegs. Solange kein SHH an den Rezeptor gebunden ist, inhibiert PTCH die Translokation von SMO an die Spitze von primären Zilien. Durch SHH-Bindung transloziert SMO und trägt durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors GLI ebenfalls zur Zellproliferation bei. Wenn PTCH seine Funktion verliert, nicht exprimiert wird oder eine aktivierende Mutation in SMO vorliegt, verhindert dies die Inhibition der Translokation von SMO, sodass eine unkontrollierte Zellproliferation stattfinden kann. DNA-Schäden vermitteln über ATM/ATR und anschließende Aktivierung von CHK1/CHK2 eine Aktivierung des Tumorsuppressorproteins p53 durch Phosphorylierung und damit verbundenen Abspaltung von der assoziierten Ubiquitinligase MDM2. Phosphoryliertes p53 induziert p21, das an CDK/Cyclin-Komplexe bindet. Dadurch wird ein Zellzyklusstop in der G₁-Phase vermittelt und mehr Zeit zur Reparatur von DNA-Schäden gewonnen. Des Weiteren kann p53 Apoptose induzieren, indem es über PUMA und NOXA eine Cytochrom c -Freisetzung bewirkt. Cytochrom c bindet an APAF1 und bildet das sog. Apoptosom, das durch Aktivierung einer Caspasekaskade Apoptose auslöst. p53 kann die Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER) fördern. Durch einen Funktionsverlust von p53 können potenziell mutierte Zellen der Apoptose entgehen und durch den fehlenden Zellzyklusstop und die fehlende p53-geförderte NER können weniger DNA-Schäden behoben werden. Das Gen *CDKN2A* kodiert für zwei Proteine: p14ARF und p16INK4A. p14ARF bindet MDM2 und so wird das p53-Level stabilisiert. Durch Verlust von p14ARF wird das p53-Level nicht weiter stabilisiert und somit die Auswirkungen einer p53-Aktivierung vermindert, wodurch eine onkogene Transformation wahrscheinlicher wird. p16INK4A verhindert durch Bindung an CDK4/CDK6 eine Zellzyklusprogression. Durch den Verlust von p16INK4A aktivieren CDK4/CDK6 E2F durch mehrfache Phosphorylierung von RB. Durch Phosphorylierung von RB löst sich E2F aus seinem Komplex mit RB und fördert die Zellzyklusprogression.

glied der PTCH-Familie, (30–40% aller sporadischen Basalzellkarzinome) und *SMO* (etwa 20% aller sporadischen Basalzellkarzinome) getragen. Physiologisch bindet SHH an PTCH1 und löst somit die Dissoziation von PTCH1 und SMO aus. SMO transloziert zur Spitze des primären Ziliums, wodurch in einem mehr-

stufigen Prozess GLI-Transkriptionsfaktoren aktiviert werden. Mutationen, die SMO und PTCH1 von dieser SHH-Regulation entkoppeln, treiben die Zellproliferation und das Tumorwachstum an (► **Abb. 3**) [14, 17].

p53 führt in physiologischer Funktion zu einem Zellzyklusstop durch Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) in der G₁-Phase, wodurch DNA-Reparatur vor der S-Phase stattfinden kann. Nach einem DNA-Schaden wird eine Kinasekaskade eingeleitet (ATM/ATR phosphoryliert Checkpoint-Kinase 1/Checkpoint-Kinase 2 [CHK1/CHK2]), die schließlich zur Phosphorylierung und somit zur Aktivierung von p53 durch Abspaltung von MDM2, einer assoziierten Ubiquitinligase, führt. Phosphoryliertes p53 induziert p21, das an CDK/Cyclin-Komplexe bindet, sie inhibiert und somit den Zellzyklus in der G₁-Phase anhält. Durch p53 kann zudem Apoptose über den intrinsischen Weg durch Freisetzung von Cytochrom c induziert werden [18–20]. Durch Interaktion mit XP-assoziierten Proteinen fördert es die Nukleotid-Exzisions-Reparatur und präsentiert somit eine tumorsupprimierende Wirkung (► **Abb. 3**). Basalzell- und Plattenepithelkarzinome tragen spezifische Mutationen in p53, die sich von den Mutationen in umgebenden nichtkanzerösen Zellen unterscheiden. Mutationen in p53 können die Hautkrebsentwicklung initiieren [1].

Das Tumorsuppressorgen *CDKN2A* kodiert für zwei starke Tumorsuppressoren, die in die Zellzyklusregulation involviert sind. p16INK4A verhindert durch Bindung an CDK4/CDK6 die Zellzyklusprogression von der G₁- zur S-Phase durch Verhinderung der Phosphorylierung von dem Retinoblastom (RB) -Protein, während p14ARF das p53-Level stabilisiert und somit eine onkogene Transformation verhindert (► **Abb. 3**) [14, 21]. Auch in diesem Gen konnten typische UV-Signaturmutationen nachgewiesen werden [22].

Photokarzinogenese fördernde Prozesse

NFκB ist als Transkriptionsfaktor in Entzündung, Zellzyklusregulation und Zellüberleben involviert. In seiner inaktiven Form liegt NFκB an das inhibitorische IκB gebunden im Zytoplasma vor und wird durch Stimuli, u. a. auch UV-Strahlung, und durch κB-Kinasen (IKK) aktiviert, die IκB phosphorylieren und somit NFκB freisetzen. Die folgende Translokation in den Nukleus führt zur Stimulation der Transkription von Effektorgenen [23].

Entzündungen in der Haut werden zusätzlich durch Cyclooxygenasen (COX), v. a. COX-2, gefördert. Dabei ist COX-2 ein schnell induzierbares Gen, das durch UV-Strahlung induziert werden kann. COX-2 synthetisiert Prostaglandine aus Arachidonsäure und unterhält damit den Entzündungsprozess. Da UV-Strahlung zusätzlich die Arachidonsäureausschüttung steigert, nimmt die Prostaglandinsynthese in der Haut nach UV-Exposition erheblich zu. Erhöhte Enzym- und Produktkonzentrationen wurden in Basal- und Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen und tragen zur Karzinogenese und Tumorprogression bei [24–26].

UVB-Strahlung führt zur Produktion von 6-Formylindolo[3,2-b]carbazol (FICZ) aus dem Chromophor Tryptophan. FICZ stellt einen Liganden für den Arylhydrocarbon-Rezeptor (AHR) dar, der einen wichtigen Regulator des Arzneistoffmetabolismus' und einen ligandenaktivierten Transkriptionsfaktor darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass der AHR in humanen Keratinozyten nicht nur COX-2 induziert, sondern auch eine antiapoptotische Wirkung durch seinen Einfluss auf CHK-1 und E2F1 entfaltet. Eine Inhibition des AHR könnte die antiapopto-

tische Wirkung einschränken und die COX-2-Induktion senken [27, 28].

Weitere Einflüsse auf die Photokarzinogenese

Neuere Studien haben den Einfluss von Ernährung auf die Photokarzinogenese untersucht und konnten ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs durch die natürlich in Zitrusfrüchten vorkommende Substanzklasse der Furocoumarine nachweisen. Furocoumarine besitzen eine hohe UV-Absorptionseigenschaft und wirken mutagen. In angeregtem Zustand können sie mit Biomolekülen, besonders mit Pyrimidinbasen der DNA, reagieren. Das Furocoumarinderivat Psoralen wird gepaart mit UVA-Strahlung unter anderem in der Therapie (PUVA) von Psoriasis verwendet. Ein erhöhtes Basalzell- und Plattenepithelkarzinomrisiko von PUVA-Patienten könnte so erklärt werden [29, 30].

Ebenso konnte in einer Studie ein erhöhtes Risiko sowohl bei Männern als auch Frauen für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen durch Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass Zwischenprodukte des Alkoholmetabolismus' einerseits direkt mutagen und karzinogen wirken, andererseits Photosensibilisatoren mit Produktion von ROS darstellen. Zudem könnte eine alkoholbedingte Immunsuppression das Krebsrisiko erhöhen [31].

Eine Populationsstudie in den USA konnte eine Korrelation zwischen der Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie (HET) mit einem erhöhten Risiko für Basal- und Plattenepithelkarzinome feststellen [32]. Insbesondere für Frauen, die eine HET durchführen, wurde ein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome identifiziert [33].

Präventive Maßnahmen gegen Hautkrebs

Da die Inzidenz von Hautkrebs in den letzten Jahren dramatisch angestiegen ist, muss der primären Prävention mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. UV-Strahlung stellt den größten Risikofaktor zur Entwicklung von Hautkrebs dar [34]. Deshalb stellt der Schutz vor UV-Strahlung einen wichtigen Teil der Hautkrebsprävention dar. Maßnahmen sind üblicherweise die Vermeidung von direkter Sonneneexposition in der Mittagszeit zwischen 10 und 14 Uhr, angemessene Bekleidung und die Verwendung von Sonnenschutzmitteln gegen UVA- und UVB-Strahlung mit einem Lichtschutzfaktor von mindestens 15–20. Die jährliche Hautkrebsfrüherkennung durch einen Dermatologen, für Hochrisikopatienten gegebenenfalls in kürzeren Intervallen, trägt dazu bei, dass Hautveränderungen in einem frühen und heilbaren Stadium diagnostiziert werden können [35].

Zusätzlich sind weitere Strategien der Hautkrebsprävention in Erforschung. Besonders in Hochrisikopatienten, die innerhalb der letzten 5 Jahre 2-mal weißen Hautkrebs entwickelten, zeigte die orale Einnahme von 2-mal täglich 500 mg Nikotinamid (Vitamin B₃) über einen Zeitraum von einem Jahr in einer Phase-III-Studie eine Reduktion des Auftretens weißen Hautkrebses um 23 % im Vergleich zur Placebogruppe (Basalzellkar-

zinom: 20%, Plattenepithelkarzinom: 30%, aktinische Keratose: 13%). Grundlage dieser Therapie ist, dass UV-Strahlung durch ATP-Erschöpfung die DNA-Reparatur verhindert. Durch Gabe von Nikotinamid wird eine ATP-Depletion und eine glykolytische Blockade verhindert und somit die DNA-Reparatur gestärkt. Zudem reduziert Nikotinamid die Immunsuppression, die durch UV-Strahlung ausgelöst wird. Das Medikament findet bereits Verwendung bei der Behandlung von blasenbildenden Autoimmunerkrankungen wie dem bullösen Pemphigoid [36].

Danksagungen

M. C. M. wird unterstützt durch ein Stipendium der Deutschen Stiftung Dermatologie. Die Arbeit wurde weiterhin teilweise unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe (J. L. und S. E.) und das FORUN-Programm, die Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Rostocker Universität (C. S.).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Melnikova VO, Ananthaswamy HN. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res* 2005; 571: 91–106
- [2] Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies. *Anticancer Res* 2016; 36: 1371–1378
- [3] Black HS, deGrujil FR, Forbes PD et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol B* 1997; 40: 29–47
- [4] Holzer AM, Athar M, Elmets C. The other end of the rainbow: infrared and skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1496–1499
- [5] Vink AA, Roza L. Biological consequences of cyclobutane pyrimidine dimers. *J Photochem Photobiol B* 2001; 65: 101–104
- [6] de Laat WL, Jaspers NGJ, Hoeijmakers JHJ. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev* 1999; 13: 768–785
- [7] Lehmann J, Schubert S, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 867–872
- [8] Ichihashi M, Ueda M, Budiyo A et al. UV-induced skin damage. *Toxicology* 2003; 189: 21–39
- [9] Berking C. Photokarzinogenese. *Der Hautarzt* 2007; 58: 398–405
- [10] Hussein M. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 191–205
- [11] Young AR. Acute effects of UVR on human eyes and skin. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 80–85
- [12] Kadekaro AL, Kavanagh RJ, Wakamatsu K et al. Cutaneous photobiology. The melanocyte vs. the sun: who will win the final round? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 434–447
- [13] Irwin C, Barnes A, Veres D et al. An ultraviolet radiation action spectrum for immediate pigment darkening. *Photochem. Photobiol* 1993; 57: 504–507
- [14] Emmert S, Schon MP, Haenssle HA. Molecular biology of basal and squamous cell carcinomas. *Adv Exp Med Biol* 2014; 810: 234–252
- [15] Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005; 294: 681–690
- [16] Hodis E, Watson IR, Kryukov GV et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150: 251–263
- [17] Athar M, Li C, Kim AL et al. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome. *Cancer Res* 2014; 74: 4967–4975
- [18] Oren M. Regulation of the p53 tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 1999; 274: 36031–36034
- [19] Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001; 27: 247–254
- [20] Fridman JS, Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene* 2003; 22: 9030–9040
- [21] Sharpless NE, Chin L. The INK4a/ARF locus and melanoma. 2003: 3092–3098
- [22] Saridaki Z, Liloglou T, Zafiroopoulos A et al. Cutaneous Biology Mutational analysis of CDKN2A genes in patients with squamous cell carcinoma of the skin. *BJD* 2003; 638–648
- [23] Muthusamy V, Piva TJ. The UV response of the skin: A review of the MAPK, NFκB and TNFα signal transduction pathways. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 5–17
- [24] Fischer SM, Pavone A, Mikulec C et al. Cyclooxygenase-2 expression is critical for chronic UV-induced murine skin carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2007; 46: 363–371
- [25] Sivriköz ON, Uyar B, Dag F et al. Cxcr-4 and cox-2 expression in basal cell carcinomas and well-differentiated squamous cell carcinomas of the skin; their relationship with tumor invasiveness and histological subtype. *Turkish J Pathol* 2015; 31: 30–35
- [26] Buckman SY, Gresham A, Hale P et al. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19: 723–729
- [27] Fritsche E, Schäfer C, Calles C et al. Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8851–8856
- [28] Frauenstein K, Sydlík U, Tigges J et al. Evidence for a novel anti-apoptotic pathway in human keratinocytes involving the aryl hydrocarbon receptor, E2F1, and checkpoint kinase 1. *Cell Death Differ* 2013; 20: 1425–1434
- [29] Wu S, Cho E, Feskanich D et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1162–1168
- [30] Wu S, Han J, Feskanich D et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2500–2508
- [31] Wu S, Li W-Q, Qureshi AA et al. Alcohol consumption and risk of cutaneous basal cell carcinoma in women and men. *J Invest Dermatol* 2015; 135: S55
- [32] Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE et al. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2016; 139: 300–309
- [33] Cahoon EK, Kitahara CM, Ntowe E et al. Female estrogen-related factors and incidence of basal cell carcinoma in a nationwide us cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4058–4065
- [34] Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 253–261
- [35] Gritz ER, Tripp MK, De Moor CA et al. Skin cancer prevention counseling and clinical practices of pediatricians. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 16–24
- [36] Chen AC, Martin AJ, Choy B et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med* 2015; 373: 1618–1626