

Hauttypen, Hautpigmentierung und Melaninsynthese: wichtige Instrumente der menschlichen Haut zur Anpassung an die UV-Strahlung

Skin Types, Skin Pigmentation and Melanin Synthesis: Important Tools of Human Skin to Adapt at UV-Radiation

Autoren

R. Saternus, T. Vogt, J. Reichrath

Institut

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Homburg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-122320> |

Akt Dermatol 2018; 44: 210–215

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Roman Saternus, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg
Roman.Saternus@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Evolutionstheorien befassen sich mit der Entwicklung der Hautfarben, einem der wichtigsten individuellen Merkmale des Menschen. Die am besten etablierte Theorie geht von einer Anpassung an die jeweilige solare UV-Strahlung in einem bestimmten geografischen Gebiet über natürliche Selektionsmechanismen aus. Demnach muss die Haut einerseits ausreichend pigmentiert sein, um einen wirksamen Schutz vor den schädlichen Einwirkungen der UV-Strahlung zu gewährleisten, andererseits muss aber auch genügend Strahlung die Hautzellen erreichen können, um wichtige biologische Wirkungen (u. a. die kutane Vitamin D-Synthese) auszuüben. Wichtige Instrumente, um in Abhängigkeit von der Intensität der solaren UV-Strahlung beide Anforderungen zu erfüllen, sind die Entwicklung der Hautfarben und die Regulation der Melaninsynthese. Die Hautpigmentierung läuft über komplexe Reaktionsschritte ab. Das wichtigste Pigment der menschlichen Hautfarbe ist Melanin, das in einer mehrstufigen Reaktion aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert wird. Produziert wird Melanin in

Melanozyten in auf die Melaninproduktion spezialisierten Zellorganellen, den Melanosomen. Die Synthese wird durch einen komplexen Regulationsmechanismus gesteuert, an dem verschiedene Botenstoffe wie z. B. α -MSH entscheidend beteiligt sind. Daneben wird die noch nicht vollständig verstandene Regulation der Hautpigmentierung von vielen weiteren Faktoren beeinflusst, darunter genetische Varianten der an der Melaninsynthese beteiligten Enzyme bzw. Strukturproteine. Dieser Artikel gibt einen aktuellen Überblick über Bedeutung und Regulation von Hautpigmentierung und Melaninsynthese.

ABSTRACT

Distinct theories exist to explain the development of skin pigmentation, one of a person's most individual characteristics, during human evolution. A well accepted theory is the adaptation of the skin pigmentation depending on the solar UV radiation in a particular geographic area via natural selection. A sufficient pigmentation is necessary to protect human skin from harmful UV radiation. On the other hand, an adequate UV radiation must reach the skin to promote important biological activities such as cutaneous vitamin D production. To maintain this on the intensity of UV radiation depending equilibrium, the development of different skin colors and a complex regulation of melanin synthesis are important mechanisms. The most prominent pigment in human skin is melanin that is produced during a multi-step biochemical reaction from the amino acid tyrosine as precursor. This synthesis is localized in melanosomes, specific cell organelles in melanocytes, and is regulated by complex mechanisms involving different hormones such as α -MSH and many other factors such as genetic variations of enzymes. However, many details of the regulation mechanisms remain unknown. This article summarizes the importance and regulation of human skin pigmentation and melanin synthesis.

Bedeutung der Hautpigmentierung für den Menschen

Verschiedene Theorien versuchen die Entwicklung unterschiedlicher Hautfarben, welche eng mit der Evolution des Menschen verbunden ist, zu erklären. Die Hypothese der natürlichen Selektion nimmt als entscheidende Ursache für die Entwicklung regional unterschiedlicher Hautfarben Selektionsvorteile durch die Anpassung an die Lichtverhältnisse und die UV-Strahlung in der jeweiligen Region an. In Abhängigkeit von zahlreichen weiteren Faktoren kann dabei sowohl ein eher heller als auch ein eher dunkler Hauttyp einen Selektionsvorteil darstellen. So ist dunkle Hautfarbe in Regionen mit starker Sonneneinstrahlung von Vorteil, da diese vor den negativen Auswirkungen intensiver UV-Strahlung (u. a. DNA-Schädigungen, Abbau von Folsäure im Blut) schützt. Dagegen stellt in Regionen mit niedriger Sonneneinstrahlung ein eher heller Hauttyp einen Selektionsvorteil dar, da dieser vor den negativen Auswirkungen zu geringer UV-Strahlung (u. a. Vitamin D-Mangel) schützt [1, 2]. Das geografische Verteilungsmuster der Intensität der Sonnenstrahlung korreliert grob mit dem geografischen Verteilungsmuster der menschlichen Pigmentierung und unterstützt diese Hypothese somit weitgehend [1, 2]. Die UV-Intensität ist insbesondere vom Breitengrad abhängig. So ist die UV-Intensität in Äquatornähe am höchsten und nimmt mit zunehmendem Breitengrad in Richtung der Pole ab. Dies ist dadurch zu erklären, dass aufgrund des Neigungswinkels der Erdatmosphäre der Weg der Sonnenstrahlen durch die Erdatmosphäre mit zunehmender Entfernung vom Äquator länger wird und dadurch mehr UV-Strahlung absorbiert wird [1, 2]. Aber auch weitere Faktoren wie z. B. die Höhe über dem Meeresspiegel und klimatische Faktoren haben einen Einfluss auf die Intensität der UV-Strahlung [1].

Ausnahmen von diesem Modell stellen z. B. die indigene Bevölkerung Grönlands dar, deren Haut dunkler ist, als es aufgrund der UV-Intensität zu erwarten wäre. Dies wird dadurch erklärt, dass sich die Bevölkerung von Meeressäugern, d. h. mit großen Mengen an Vitamin D-angereicherter Nahrung ernährt [1].

Daneben gibt es die Theorie, dass die Hautpigmentierung durch sexuelle Selektion mitbeeinflusst worden ist, worin eine Ursache gesehen wird, dass die Haut von Frauen häufig heller im Vergleich zu Männern ist [1, 2]. Frauen konnten im Laufe der Evolution durch ihre vergleichsweise hellere Haut besser Vitamin D und Kalzium anreichern, was insbesondere während der Schwangerschaft zur Entwicklung von gesunden Nachkommen von Vorteil ist [1].

Die Hautpigmentierung ist eines der wichtigsten individuellen Erscheinungsmerkmale des Menschen. Durch komplexe Regulationsmechanismen schützt die Haut nach Bedarf einerseits vor den schädlichen Auswirkungen intensiver UV-Strahlung oder fördert eine ausreichende UV-Wirkung in der Haut, die u. a. benötigt wird, um lebenswichtige endokrinologische Funktionen aufrechtzuerhalten. Vor diesem Hintergrund gibt dieser Artikel einen kurzen Überblick über Regulation und Mechanismen der Melaninsynthese/Hautpigmentierung.

Der Melanozyt – ein Multitalent

Die Melanozyten stammen aus der embryonalen Neuralleiste. Sie entwickeln sich dort aus einer vorübergehend im sich schließenden dorsalen Neuralrohr vertretenen Zellpopulation von nicht pigmentierten Vorläuferzellen, die als Melanoblasten bezeichnet werden [3, 4]. Wichtig für das Überleben und die Entwicklung der Melanoblasten ist die Bildung des Transkriptionsfaktors MITF (Microphthalmia associated transcription factor) sowie der Rezeptor-Tyrosinkinase KIT [3, 4]. MITF wird als der „master regulator“ der Melanozytenentwicklung angesehen [5], er ist auch eine wesentliche Voraussetzung für die Melaninsynthese (s. u.). Von der Neuralleiste wandern die Melanoblasten in die jeweiligen Zielgewebe aus, wo die Differenzierung zu Melanozyten erfolgt [3, 4].

Eine Vielzahl von Signalproteinen und Rezeptoren sind an der Entwicklung der Melanozyten beteiligt, u. a. der Wnt-Signalweg mit den zugehörigen Membranrezeptoren aus der Frizzled-Familie, KIT mit c-KIT sowie ET3 mit dem Endothelin B-Rezeptor [4]. In der Haut befinden sich die Melanozyten an der dermalen-epidermalen Übergangzone [4, 6]. Ihre Dendriten reichen bis in höhere Schichten der Epidermis. Ein Melanozyt versorgt ca. 30–40 benachbarte epidermale Keratinozyten mit Melanosomen. Das Zusammenspiel von Melanozyt und Keratinozyt wird als epidermale Melanineinheit bezeichnet [6, 7].

In jedem Quadratmillimeter der menschlichen Haut befinden sich ca. 500–2000 Melanozyten [8], was als Summe durchschnittlich ca. 3 Milliarden Melanozyten in der Haut eines Menschen ausmacht [9]. Die Anzahl ist in verschiedenen Hautregionen unterschiedlich, wobei die maximale Dichte in der Genitalregion zu finden ist [8].

Melanozyten kommen nicht ausschließlich in der Epidermis vor. Daneben sind sie in Haarfollikeln zu finden, wo sie Pigmente des Haarschaftes produzieren [5, 9]. Des Weiteren kommen Melanozyten in der Uvea des Auges, im Anogenitaltrakt sowie in geringer Anzahl in den Meningen sowie im Herz vor [3, 9]. Auch in Lymphknoten wurden Melanozyten nachgewiesen. Hierbei handelt es sich möglicherweise um eine benigne Absiedlung von Zellen eines kutanen Naevus [9].

Im Gegensatz zu den relativ schnell proliferierenden Keratinozyten teilen sich Melanozyten in unregelmäßigen Abständen und in der Regel seltener als 2-mal pro Jahr [6, 9].

Neben den über ihnen in der Epidermis befindlichen Keratinozyten sind die Melanozyten der Haut zusätzlich eng mit den unter ihnen in der Dermis liegenden Fibroblasten verbunden [6]. Melanozyten, Fibroblasten und Keratinozyten regulieren den Phänotyp der Haut durch Kommunikation über sekretorische Faktoren sowie über direkte Zell-Zell-Kontakte [6].

Bspw. setzen Fibroblasten der Hand- und Fußflächen im Vergleich zu nicht-palmoplantaren Fibroblasten in großen Mengen DKK1 frei, das den Wnt/Catenin-Signalweg inhibiert und schließlich die MITF-Aktivität herabsetzt [10]. Dadurch werden Wachstum und Funktion der Melanozyten inhibiert, was erklärt, warum die Hand- und Fußflächen hypopigmentiert sind. DKK1 der Fibroblasten hat zudem Auswirkungen auf die Keratinozyten, indem deren Aufnahme von Melanin verhindert wird [11].

Melanosomen – die Pigmentfabrik des Melanozyten

Melanosomen sind spezialisierte Zellorganellen innerhalb der Melanozyten, in denen die Melaninsynthese abläuft. Melanosomen ähneln den Lysosomen und gehören wie diese zur Gruppe der sog. lysosome-related organelles (LROs) [6]. Sie sind ca. 200×900 nm groß und sind im Zytoplasma der Melanozyten lokalisiert [4]. Melanosomen entwickeln sich über 4 Reifungsstadien (Stadium I bis IV) von einem unpigmentierten Anfangsstadium bis zu einem mit Melanin angereicherten Endstadium [4]. Wichtig für die strukturelle Entwicklung der Melanosomen sind u. a. die Strukturproteine Pmel17 (gp100) und MART1 [6].

Die Entwicklung beginnt mit dem Prämelanosom (Stadium I), das sich aus membrangebundenen Vakuolen des glatten Endoplasmatischen Retikulums (gER) in der Nähe des Zellkerns bildet [4]. Das Stadium II entsteht durch Verschmelzung der Prämelanosomen mit Vakuolen aus dem Golgi-Apparat, die die charakteristischen, für die Melaninsynthese essenziellen Enzyme und Strukturproteine beinhalten [4, 7]. Stadium III ist charakterisiert durch Ablagerung von elektronendichtem Material, was durch Oxidationsreaktionen hervorgerufen wird, die die Melanosomen dunkler färben lassen (s. u.) [4]. Im Stadium IV sind die Melanosomen aufgrund der Melaninablagerungen völlig undurchsichtig und werden zu den Spitzen der Dendriten des Melanozyten transportiert [4]. Die Bewegung der Melanosomen in Richtung der Melanozytendendriten erfolgt entlang des Zytoskeletts (v. a. Mikrotubuli) [4]. In der Peripherie werden die Melanosomen über noch nicht bis ins Detail verstandene Mechanismen an die benachbarten Keratinozyten abgegeben. Diskutiert werden vier Mechanismen. Der erste Mechanismus geht davon aus, dass die dendritische Spitze des Melanozyten vom benachbarten Keratinozyten phagozytiert wird [4].

Als weitere Möglichkeit kommt eine Verschmelzung der Zellmembran mit den Melanosomen infrage, wodurch das im Melanosom enthaltene Melanin in den extrazellulären Zwischenraum abgegeben wird. Dies entspräche einer Exozytose [4]. Drittens gibt es die Theorie, dass über sog. SNARE-Proteine eine direkte Verbindung zwischen den Zellmembranen von Melanozyten und Keratinozyten hergestellt wird, wodurch ein Tunnel entsteht, durch den die Melanosomen übertragen werden können [4]. In der vierten Theorie wird davon ausgegangen, dass die Melanosomen in extrazelluläre Vesikel verpackt und schließlich von Keratinozyten phagozytiert werden [4].

Je nach Art des Melanins, das im Melanosom produziert wird, unterscheiden sich die Melanosomen nach Form und elektronenmikroskopischer Struktur in Eumelanosomen und Phäomelanosomen [4].

Das Schlüsselenzym der Melaninsynthese ist die Tyrosinase (TYR) [4]. Die Aktivität der Tyrosinase ist nahe eines neutralen pH-Wertes am höchsten [12]. Da Melanosomen zur Gruppe der lysosome-related organelles gezählt werden, liegt der pH-Wert im sauren Bereich (pH < 4), während das die Melanosomen umgebende Zytoplasma des Melanozyten einen pH-Wert von 7,2 aufweist [12]. Der pH-Wert des Melanosoms muss folglich in den neutralen Bereich angehoben werden, zumindest in den Stadien

des Melanosoms, in denen die Melaninsynthese abläuft. Diese Funktion übernimmt ein Protein der Melanosomenmembran, das als P-Protein bezeichnet wird [12]. Bei diesem Protein handelt es sich wahrscheinlich um einen Membrankanal, der eine lokale neutrale Mikroumgebung zur optimalen Melaninsynthese gewährleistet [12]. Kodiert wird das P-Protein vom OCA2-Gen (Oculocutaneous albinism II) [7]. Mutationen in diesem Gen führen zum Okulokutanen Albinismus Typ 2 [7]. Zur Aufrechterhaltung der optimalen Funktion der Melanosomen sind in der Melanosomenmembran neben dem P-Protein auch Ionentransporter, wie z. B. K⁺-abhängige Na⁺/Ca²⁺-Austauscher aus der Familie der „solute carrier“ (SLC), v. a. SLC24A4 und SLC24A5, wichtig [7]. Der Ionenkanal TPCN2 (two-pore segment channel 2) wirkt auf ähnliche Weise [7]. Ebenfalls für die Funktion des Melanosoms von Bedeutung ist der Ionenaustauscher SLC45A2 (solute carrier family 45 member 2, MATP, membrane associated transporter protein), der eine wichtige Rolle bei der Sortierung der Enzyme während deren Reifung zu haben scheint [7].

Die kutane Melaninsynthese – ein streng regulierter Mechanismus zum Ausbalancieren der positiven und negativen biologischen Wirkungen optischer Strahlung

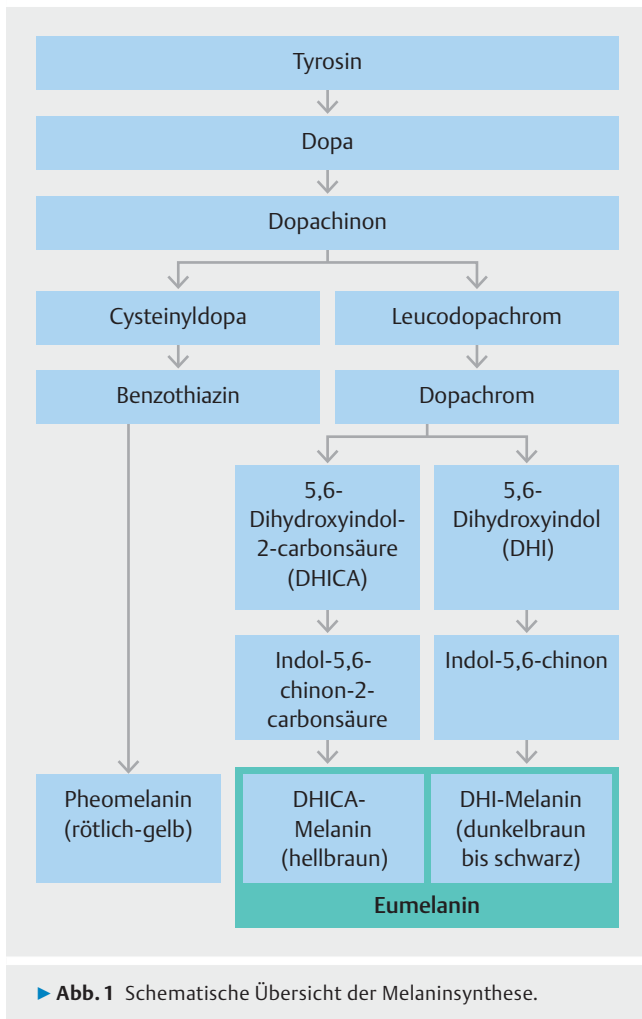
Eine wichtige, in der Evolution konservierte und streng regulierte, Funktion der UV-induzierten kutanen Melaninsynthese besteht darin, situationsabhängig einerseits positive biologische Wirkungen optischer Strahlung in der Haut zu ermöglichen (u. a. Vitamin D-Synthese), andererseits die Haut aber auch vor den negativen Folgen übermäßiger UV-Exposition (u. a. DNA-Schäden, Photokarzinogenese) zu schützen.

Beim Melanin handelt es sich um ein komplexes Makromolekül, das in der Lage ist, schädliche UV-Strahlung zu streuen bzw. zu absorbieren [9]. Keratinozyten verwenden Melanin zum Schutz ihrer Zellkerne vor UV-induzierten DNA-Schäden [9]. Zusätzlich kann Melanin im Zytoplasma gebildete freie Radikale abfangen und neben UV-Strahlung auch vor ionisierender Strahlung schützen [4].

Es werden drei Arten von Melanin unterschieden: DHI-Melanin und DHICA-Melanin, die zusammen das dunkle Eumelanin bilden, sowie das rötlich-gelbe Phäomelanin [4].

Ausgangssubstrat aller Melaninarten ist die Aminosäure Tyrosin [4].

Das Schlüsselenzym der Melaninsynthese ist die kupferhaltige Tyrosinase (TYR). Die Tyrosinase katalysiert mehrere Schritte der Melaninsynthese [4]. Die Aminosäure Tyrosin reagiert im ersten Schritt der Synthese durch die Tyrosinase vermittelt zu L-Dopa (3,4-Dihydroxyphenylalanin) (► **Abb. 1**) [4, 13, 14]. Dopa wird – ebenfalls durch die Tyrosinase – zu L-Dopachinon (3,4-Dihydroxyphenylalaninquinon) oxidiert [4, 14]. Aus Dopachinon bildet sich über eine spontane Zyklisierung Leucodopachrom und schließlich Dopachrom [4, 14–16]. Dopachrom ist das Ausgangssubstrat sowohl für das dunkelbraun bis schwarze DHI-Melanin als auch für DHICA-Melanin, die als Eumelanin zusammengefasst werden [4, 16]. Die Synthese des DHI-Melanins (5,6-Dihydroxyindol-Melanin) beginnt,



indem Dopachrom zunächst spontan zu 5,6-Dihydroxyindol (DHI) decarboxyliert [4, 14, 16]. DHI reagiert schließlich zu Indol-5,6-chinon weiter. Über eine Polymerisation entsteht letztlich aus Indol-5,6-chinon das Endprodukt DHI-Melanin [4, 14, 16].

Die DHICA-Melaninsynthese beginnt mit der Tautomerisierung von Dopachrom zu 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure (DHICA), was durch das Enzym TYRP2 (TRP2, tyrosinase-related-protein 2, DCT, Dopachrom-Tautomerase) katalysiert wird [4, 7]. Durch die Katalysation der beiden Enzyme Tyrosinase und TYRP1 (TRP1, tyrosinase-related-protein 1, DHICA-Oxidase) reagiert DHICA zu Indol-5,6-chinon-2-carbonsäure [4, 16]. Dieses Molekül polymerisiert schließlich zu DHICA-Melanin, das im Vergleich zu DHI-Melanin löslicher, leichter und heller ist [4, 16].

Eumelanine sind die vorherrschenden Melanine bei dunkelhäutigen und dunkelbehaarten Individuen [4].

Die Phäomelaninsynthese beginnt mit der Anlagerung von Cystein oder Glutathion an Dopachinon. Durch diesen Reaktionsschritt entsteht Cysteinyl-dopa [4, 14]. Cysteinyl-dopa reagiert weiter über Benzothiazin zu Phäomelanin. Dieses ist rötlich-gelb, sehr leicht und hat nur eine geringe Photoabsorptionsfähigkeit [4].

Phäomelanin ist das vorherrschende Melanin bei rothaarigen Menschen und bei Individuen mit Sommersprossen [4].

Es muss jedoch angemerkt werden, dass die menschliche Haut in der Regel alle drei Melaninarten enthält und deren Verhältnis untereinander die Pigmentierung eines Individuums mitbestimmt [4].

Die Hautpigmentierung

Die Hautfarbe eines Menschen wird im Wesentlichen durch die Verteilung, Anzahl, Größe und Aktivität der Melanozyten sowie durch die Art und Menge der Pigmentproduktion und deren Abbau bestimmt [4, 7].

Die Dichte von Melanozyten in einem umschriebenen Areal ist sowohl bei Hellhäutigen als auch bei Dunkelhäutigen identisch [6].

Bei Hellhäutigen werden die relativ gering mit Melanin beladenen Melanosomen oberhalb des Zellkerns der Keratinozyten gelagert [6]. Bei dunkelhäutigen Individuen sind die stark pigmentierten Melanosomen dichter und individuell im Keratinozyten verteilt, wodurch die Lichtabsorption erhöht wird [6].

UV-Strahlung kann die Melanozytendichte um das 3-Fache erhöhen [6].

Die UV-vermittelte Hautpigmentierung kann in eine sofortige sowie eine späte Reaktion unterteilt werden [4].

Die sofortige Hautpigmentierung (immediate pigment darkening, IPD) tritt innerhalb von Sekunden auf, nachdem die Haut mit UV-Strahlung (überwiegend UVA) in Kontakt gekommen ist, und bildet sich nach wenigen Tagen wieder zurück [4]. Ursächlich sind Strukturveränderungen der Hautzellen (Keratinozyten und Melanozyten) sowie chemische Veränderungen der Melaninvorläufermoleküle [4].

Die späte Hautpigmentierung (delayed pigment darkening, DPD) tritt erst einige Tage nach UV-Bestrahlung (überwiegend UVB) auf. Hierbei kommt es zu einer erhöhten Anzahl von Melanozyten und damit von Melanin-produzierenden Melanosomen [4].

Keratinozyten produzieren nach UV-Bestrahlung vermehrt bestimmte Hormone und andere Signalstoffe wie α -MSH, β -FGF und Endothelin-1, welche sowohl die Melanogenese als auch die Proliferation der Melanozyten in der Epidermis steigern [4].

UV-Strahlung erhöht in der Hypophyse sowie in Keratinozyten und Melanozyten die Produktion von Proopiomelanocortin (POMC) [7, 17]. POMC ist das Vorläufermolekül von mehreren Peptidhormonen, darunter α -MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) und ACTH [7, 17]. Das in Melanozyten und Keratinozyten gebildete POMC hat über eine autokrine bzw. parakrine Wirkung direkten Einfluss auf die Hautpigmentierung [7, 17].

α -MSH und ACTH binden an den Melanocortin-Rezeptor-1 (MC1R), der sich auf der Melanozytenmembran befindet [18]. MC1R ist ein transmembraner G-Protein-gekoppelter Rezeptor [14, 17, 18]. Nach Bindung des Liganden an MC1R wird die Adenylatcyclase durch die GTP-G α -Untereinheit des G-Proteins aktiviert. Die Adenylatcyclase produziert nun vermehrt cAMP aus AMP, was die Proteinkinase A (PKA) aktiviert [7].

► **Tab. 1** Phototypen nach Fitzpatrick [22].

Phototype	Sunburn & Tanning	Constitutive color
I	burns easily, never tans	ivory white
II	burns easily, tans minimally with difficulty	white
III	burns moderately and uniformly	white
IV	burns minimally, tans moderately and easily	beige-olive, lightly tanned
V	rarely burns, tans profusely	moderate brown or tanned
VI	never burns, tans profusely	dark brown or black

Die PKA wird in den Zellkern verlagert und aktiviert mittels Phosphorylierung den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP responsive element binding) [7]. Dadurch wird die Transkription des *MITF*-Gens gesteigert [7, 17]. *MITF* ist selbst ein Transkriptionsfaktor (s. o.), der die Transkription u. a. von *TYR*, *TYRP1* und *DCT* erhöht [7, 17].

Bindet hingegen ASIP (Agouti signalling protein) an MC1R, wird der o. g. Signalweg antagonisiert und die Melaninsynthese gehemmt [19]. ASIP wirkt zusätzlich als kompetitiver MC1R-Inhibitor, der verhindert, dass α -MSH an MC1R bindet [14]. Produziert wird ASIP in den dermalen Papillen der Haarfollikel während der mittleren Phase des Haarwachstumszyklus und wirkt parakrin auf die umliegenden Melanozyten [14, 20].

Neben dem oben beschriebenen PKA-Signalweg sind weitere Signalwege an der Regulation der Melaninsynthese maßgeblich beteiligt, darunter, über die Bindung von ACTH an den MC1R, auch der PKC (Proteinkinase C)-Signalweg (mittels IP3/DAG-Signalweg) und, über eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels, Kalzium-vermittelte Signalwege [18].

In der kodierenden Region des menschlichen *MC1R*-Gens sind mindestens 30 allelische Varianten bekannt, von denen einige einen direkten Einfluss auf den Phänotyp der Hautpigmentierung haben [17]. Zahlreiche weitere Mutationen bzw. Polymorphismen in mehreren Genen, die Auswirkungen auf den Phänotyp haben, wurden beschrieben [6, 13].

Daneben können wahrscheinlich DNA-Schäden selbst zur Hautpigmentierung beitragen [17].

Die Hautfarbe eines Menschen ist von zahlreichen weiteren Faktoren abhängig, darunter auch kutane Blutgefäße. Zudem variiert die Hautpigmentierung eines Individuums in unterschiedlichen Körperregionen, bspw. ist die Hautfarbe der Leistenhaut im Bereich von Hand- und Fußflächen in der Regel heller als die der Felderhaut (s. o.). Die Genitalregion hingegen gehört zu den am stärksten pigmentierten Regionen des menschlichen Körpers [8]. Diese Unterschiede nach Körperregion sind direkt auf unterschiedliche Eigenschaften der Melanozyten zurückzuführen, wobei dies bislang nur ansatzweise verstanden ist [21].

Einteilung des Hauttyps

Fitzpatrick nahm in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts eine Einteilung der unterschiedlichen Haut-Phänotypen vor, die allerdings nur teilweise mit der Hautpigmentierung korreliert und die sich wesentlich an der individuellen Reaktion auf UV-Strahlung (u. a. Entwicklung von Sonnenbrand bzw. Sonnenbräune) orientiert. Es werden sechs sog. Phototypen unterschieden (► **Tab. 1**) [22].

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Hautpigmentierung stellt nach wie vor eine der wichtigsten individuellen Eigenschaften eines Menschen dar. Die einzelnen Bausteine und Mechanismen der Hautpigmentierung, wie bspw. die Melaninsynthese, sind mittlerweile relativ gut verstanden. Jedoch ist das Zusammenspiel der einzelnen Mechanismen und v. a. die Auswirkungen des individuellen Genotyps mit einer Vielzahl verschiedener Polymorphismen bzw. Mutationen auf den jeweiligen Phänotyp noch nicht vollständig geklärt und eine wichtige Aufgabe zukünftiger Untersuchungen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Diamond J. Geography and skin colour. *Nature* 2005; 435: 283–284
- [2] Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution* 2000; 39: 57–106
- [3] Goding CR. Cells in focus Melanocytes: The new Black. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 275–279
- [4] Uyen LDP, Nguyen DH, Kim EK. Mechanism of skin pigmentation. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 2008; 13: 383–395
- [5] Mort RL, Jackson IJ, Patton EE. The melanocyte lineage in development and disease. *Development* 2015; 142: 1387
- [6] Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem* 2007; 282: 27557–27561
- [7] Scherer D, Kumar R. Genetics of pigmentation in skin cancer – A review. *Mutat Res* 2010; 705: 141–153
- [8] Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 390–399
- [9] Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 345–358
- [10] Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H et al. Mesenchymal–epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004; 165: 275–285
- [11] Yamaguchi Y, Passerson T, Hoashi T et al. Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/ β -catenin signaling in keratinocytes. *FSEB J* 2016; 4: 1009–1020
- [12] Ancans J, Hoogduijn MJ, Thody AJ. Melanosomal pH, pink locus protein and their roles in melanogenesis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 158–159
- [13] Sturm RA. Molecular genetics of human pigmentation diversity. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R9–R17

- [14] Wolf HEM, Boulanger MC, D’Orazio JA. Melanocortin 1 Receptor: Structure, Function, and Regulation. *Front Genet* 2016; 7: 95
- [15] Raghunath A, Sambarey A, Sharma N et al. A molecular systems approach to modelling human skin pigmentation: identifying underlying pathways and critical components. *BMC Res Notes* 2015; 8: 170
- [16] Swift JA. Speculations on the molecular structure of eumelanin. *Int J Cosmet Sci* 2009; 2: 143–150
- [17] Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007; 445: 843–850
- [18] Tstamali M, Ancans J, Yukitake J et al. Skin POMC Peptides: Their Actions at the Human MC-1 Receptor and Roles in the Tanning Response. *Pigment Cell Res* 2000; 13 (Suppl. 08): 125–129
- [19] Suzuki I, Tada A, Ollmann MM et al. Agouti Signaling Protein Inhibits Melanogenesis and the Response of Human Melanocytes to α -Melanotropin. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 838–842
- [20] Millar SE, Miler MW, Stevens ME et al. Expression and transgenic studies of the mouse agouti gene provide insight into the mechanisms by which mammalian coat color patterns are generated. *Development* 1995; 121: 3223–3232
- [21] Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4: 1–18
- [22] Astner S, Anderson R. Skin Phototypes 2003. *J Invest Dermatol* 2004; 122. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.22251.x