

Kutanes Cytochrom P450 und Kontaktsensibilisierung

Prof. Dr. med. Hans F. Merk

Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Die Haut ist ein bevorzugtes Zielorgan allergischer Reaktionen auf kleinmolekulare Umweltsubstanzen. Viele Kontaktsensibilisatoren sind Prohaptene, die erst durch den kutanen Fremdstoffmetabolismus zu Haptenen werden, die sich an Proteine beziehungsweise Peptide binden können, um als Vollantigene Sensibilisierungen zu bewirken. Von den verschiedenen Phasen des Fremdstoffmetabolismus (Phase I Cytochrom P450 (CYP) – Phase II Epoxidhydrase und Transferasen – Phase III Transportproteine) spielen CYP-Isoenzyme in der Bildung von Haptenen aus Prohaptenen eine zentrale Rolle.

Duftstoffe sind neben Nickelsulfat die häufigsten Kontaktallergene. Duftstoffe wie Zimtalkohol können durch verschiedene Enzyme der Haut wie der Alkoholdehydrogenase (ADH), aber auch CYP-Isoenzyme, verstoffwechselt werden. Dies ist von Bedeutung, da CYPs im Gegensatz zur ADH durch ihre Substrate induzierbare Enzyme sind (3).

Unter Prehaptenen versteht man Umweltsubstanzen, die erst durch spontane Oxidation zum Hapten werden. Ein Beispiel ist Geraniol, das sowohl Prehapten wie auch Prohapten sein kann (1). Auch können moderate Prohaptene wie Eugenol durch Metabolisierung oder Modifikation von Effluxproteinen – die die 3. Phase des Fremdstoffmetabolismus vermitteln – in ihrer allergenen Potenz augmentiert werden (6).

Besonders gefürchtete Kontaktsensibilisatoren sind Isocyanate. Sie lösen nicht nur Kontaktsensibilisierungen der Haut aus, sondern die über die Haut erfolgende Sensibilisierung ist Voraussetzung für die Entstehung eines IgE-abhängigen Asthmas bei Inhalation dieser Substanzen (4). Auch sie sind in vielen Fällen Prohaptene. Es hat sich zusätzlich gezeigt, dass Isocyanate sich im Lymphknoten spezifisch an den Migrations-Inhibitions-Faktor (MIF) binden, der eine wichtige Rolle in der Regulation proinflammatorischer Cytokine spielt (5).

Einige Prohaptene werden durch CYP-Isoenzyme metabolisiert, die bevorzugt in Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen vorkommen (2). Es ist daher interessant, bei Untersuchungen zur Metabolisierung von Kontaktallergenen auch dieses Kompartiment – zum Beispiel in 3D-Hautmodellen – zu berücksichtigen, was durch Verwendung von MIF möglich ist. Weitere Untersuchungen sollten zeigen, wie die Kenntnis der kutanen Metabolisierung von Prohaptenen zu einer verbesserten Sensitivität der Diagnose, zum Beispiel im Epikutantest, und zur Prophylaxe von Kontaktsensibilisierungen durch Meidung oder „chemical design“ beiträgt.



Literatur

1. Hagvall L, Baron JM, Börje A, Weidolf L, Merk H, Karlberg AT. Cytochrome P450-mediated activation of the fragrance compound geraniol forms potent contact allergens. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Dec 1;233(2):308-13
2. Ott H, Bergström MA, Heise R, Skazik C, Zwadlo-Klarwasser G, Merk HF, Baron JM, Karlberg AT. Cutaneous metabolic activation of carvoxime, a self-activating, skin-sensitizing prohaptens. *Chem Res Toxicol*. 2009 Feb;22(2):399-405
3. Ott H, Wiederholt T, Bergström MA, Heise R, Skazik C, Czaja K, Marquardt Y, Karlberg AT, Merk HF, Baron JM. High-resolution transcriptional profiling of chemical-stimulated dendritic cells identifies immunogenic contact allergens, but not prohaptens. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(4):213-24
4. Pauluhn J. Development of a respiratory sensitization/elicitation protocol of toluene diisocyanate (TDI) in Brown Norway rats to derive an elicitation-based occupational exposure level. *Toxicology* 319 (2014) 10–22
5. Samuelsson K. Isothiocyanates as skin sensitizers. Thesis. University of Gothenburg, 2010
6. Skazik C, Heise R, Ott H, Czaja K, Marquardt Y, Merk HF, Baron JM. Active transport of contact allergens in human monocyte-derived dendritic cells is mediated by multidrug resistance related proteins. *Arch Biochem Biophys*. 2011 Apr 15;508(2):212-6

