

## Pink Devil Meerschweinchen (okulärer Albinismus, O-Gen)

Pink Devil Meerschweinchen haben einen isolierten Verlust von Pigment im Auge, in den Haaren und in der Haut werden ganz normale pigmentgefüllte Melanosomen gebildet. Sie wurden das erste Mal 2015 in Cuy Meerschweinchen beschrieben. Dieses Phänomen beschreibt den sogenannten okulären Albinismus (oculus=Auge), der nur das Auge betrifft und auch beim Menschen beschrieben ist (1,2). Andere Formen des Albinismus betreffen die Haut, die Haare und das Auge, sogenannter oculocutaner Albinismus (oculus=Auge, Cutis=Haut). Hier werden nach heutigem Wissensstand 4 verschiedene Albinismusformen unterschieden (1).

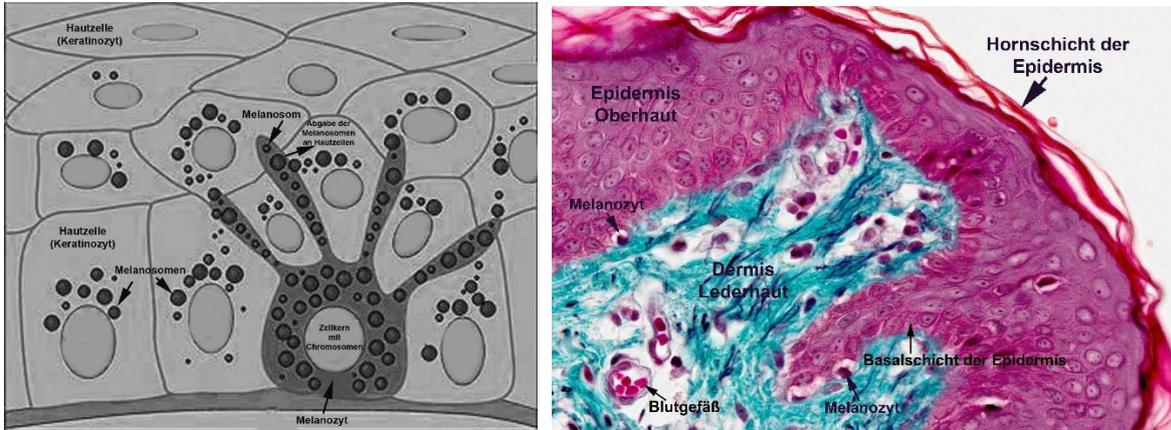
Wenn wir Haut, Haare und Auge unter dem Mikroskop betrachten, dann finden wir dort eine Zelle, die für die Farbgebung verantwortlich ist, und das ist der sogenannte Melanozyt. Der Melanozyt ist eine Zelle mit vielen Zellausläufern (sogenannte Dendriten), die in der Haut, dem einzelnen Haar und im Auge zu finden ist. Der Melanozyt ist die einzige Zelle im Körper, die die mit Farbstoff gefüllten Kügelchen (sogenannte Melanosomen) bilden kann und dann an umliegende Hautzellen und den Haarschaft abgeben kann. So entsteht die gleichmäßige Färbung der Haut und des Haares und somit die Farbe des Meerschweinchens. Die Melanozyten im Auge behalten ihre Melanosomen im Zytoplasma und geben sie nicht an umliegende Zellen ab.

Grundsätzlich werden bei Säugetieren zwei verschiedene Arten von Melanin unterschieden, nämlich das **braun-schwarze Eumelanin** und das **rot-gelbe Phäomelanin**. Die Produktion von Phäomelanin ist einfacher und braucht weniger funktionsfähige Gene, als die Produktion von Eumelanin und die Phäomelanosomen sind kleiner und runder als die elliptisch geformten Eumelanosomen und chemisch nicht so stabil.



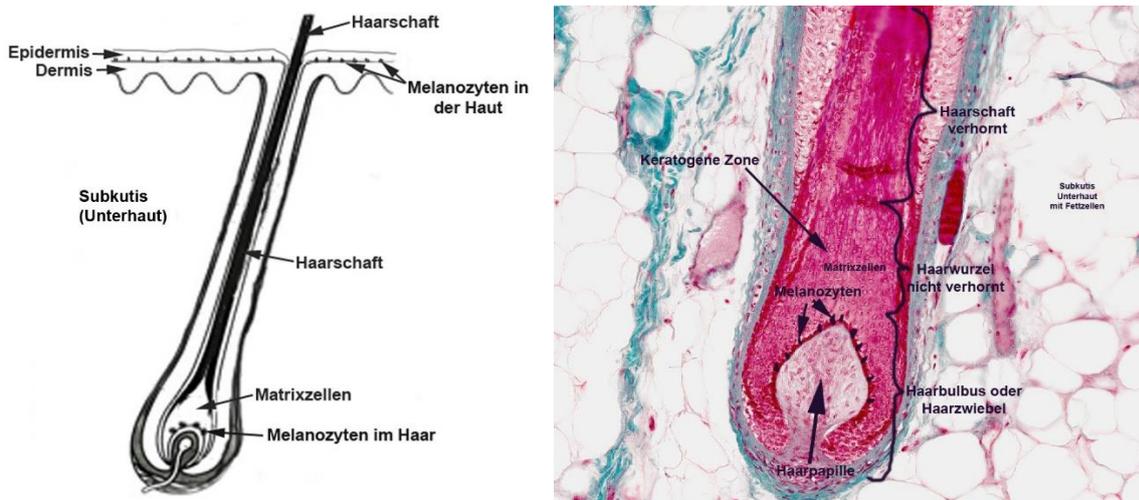
**Abbildung 1:** Phäomelanosomen sind kleiner und runder als Eumelanosomen und chemisch nicht so stabil.

## Melanozyten der Haut



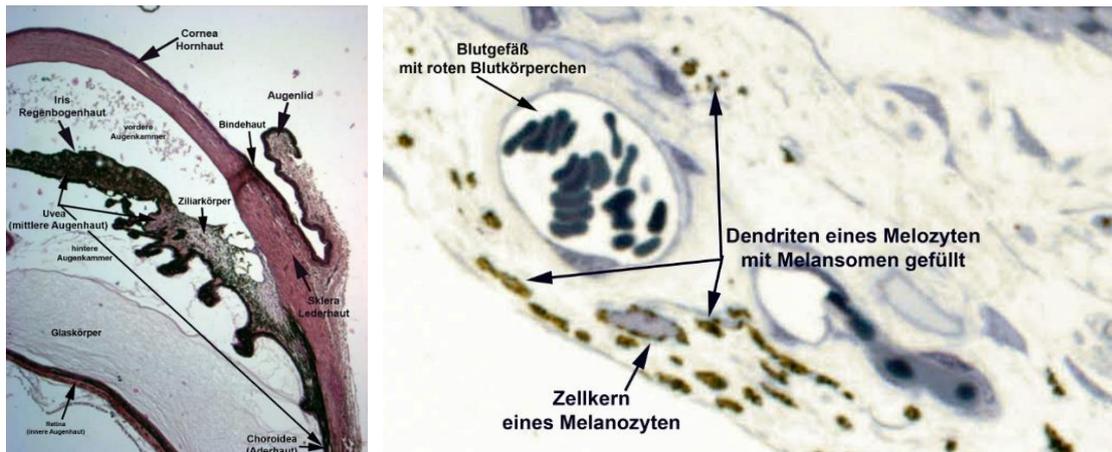
**Abbildung 2:** Das linke Bild zeigt eine schematische Darstellung eines Melanozyten in der mehrschichtigen Epidermis der Haut. Der Melanozyt produziert Melanosomen (Farbstoff gefüllte Kügelchen), die er an die umliegenden Hautzellen (Keratinocyten) abgibt. Diese Melanosomen legen sich bevorzugt über den Zellkern der Hautzellen, um die Chromosomen vor UV-Strahlung zu schützen. Das rechte Bild zeigt einen histologischen Schnitt durch eine Haut mit Melanozyten in der Basalschicht der Epidermis.

## Melanozyten der Haare

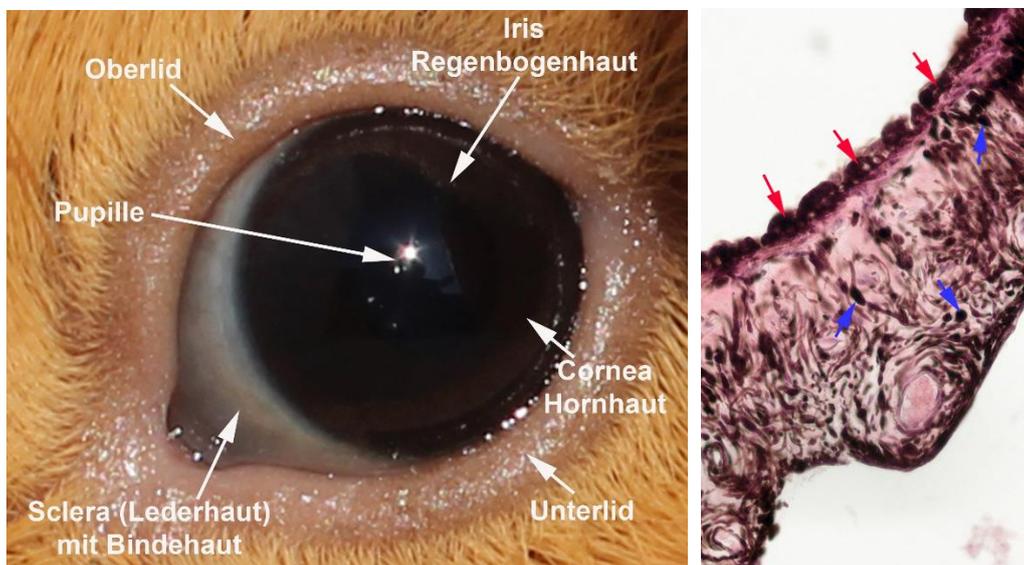


**Abbildung 3:** Das linke Bild zeigt eine schematische Darstellung von Melanozyten in der Haut und in einem einzelnen Haar. Die von den Melanozyten im Haar gebildeten Melanosomen werden über Matrixzellen an den Haarschaft abgegeben. Dieser ragt als sichtbarer Teil des Haares aus der Haut heraus. Das rechte Bild zeigt einen histologischen Schnitt eines Haars mit Melanozyten im Haarbulbus des Einzelhaares.

## Melanozyten des Auges



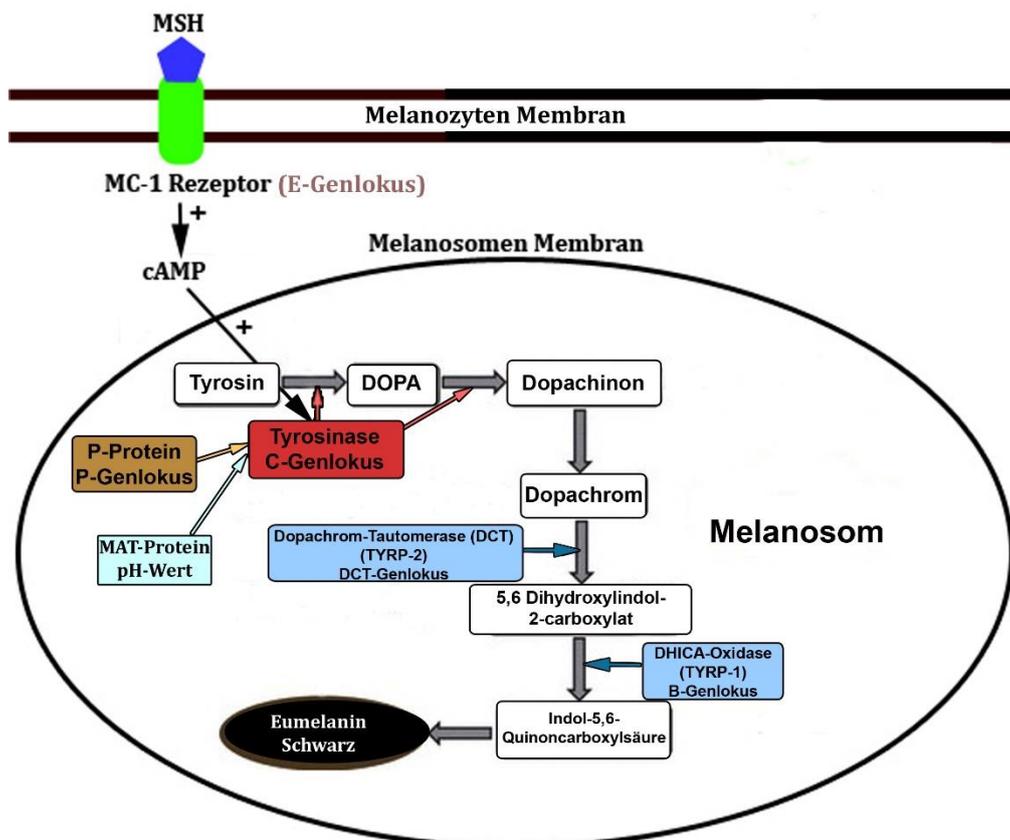
**Abbildung 4:** Das linke Bild zeigt einen histologischen Schnitt durch ein Auge. Dunkel gefärbte, mit Eumelanosomen gefüllte Melanozyten findet man im Augenlid, in der Iris (Regenbogenhaut), und dem Ziliarkörper. Das retinale Pigmentepithel kann ebenfalls Eumelanosomen bilden. Das rechte Bild zeigt einen Semidünnschnitt der Iris (Regenbogenhaut) mit einem Melanozyten, der mit zahlreichen Eumelanosomen gefüllt ist. Im Auge verbleiben die Eumelanosomen im Melanozyten und werden nicht an Umgebungszellen abgeben.



**Abbildung 5:** Von außen am Auge sichtbar sind neben den Augenlidern die Sklera (Lederhaut) mit der darüber liegenden Konjunktiva (Bindehaut) und die durchsichtige Cornea (Hornhaut) mit der darunter liegenden Iris (Regenbogenhaut). Die Regenbogenhaut (im rechten Bild im mikroskopischen Schnitt) enthält je nach Fellfarbe des Meerschweinchens unterschiedliche Menge an Eumelanosomen im retinalen Pigmentepithel (rote Pfeile), als auch unterschiedliche Mengen an Eumelanosomen in den Melanozyten im Stroma der Iris (blaue Pfeile).

Im Auge werden von den Melanozyten nur Eumelanosomen gebildet, keine Phäomelanosomen. Die Produktion der Eumelanosomen in den Melanozyten des Auges unterliegt grundsätzlich den gleichen Farbgenen wie die Produktion von Eumelanosomen in den Melanozyten der Haut und der Haare bis auf eine Ausnahme, das E-Gen. Das E-Gen hat nur Einfluss auf die Melanozyten in der Haut und im Haar.

**Das E-Gen mit den Allelen E, ep und e beinhaltet den Bauplan für den Melanocortin-1-Rezeptor (MC-1 Rezeptor).**



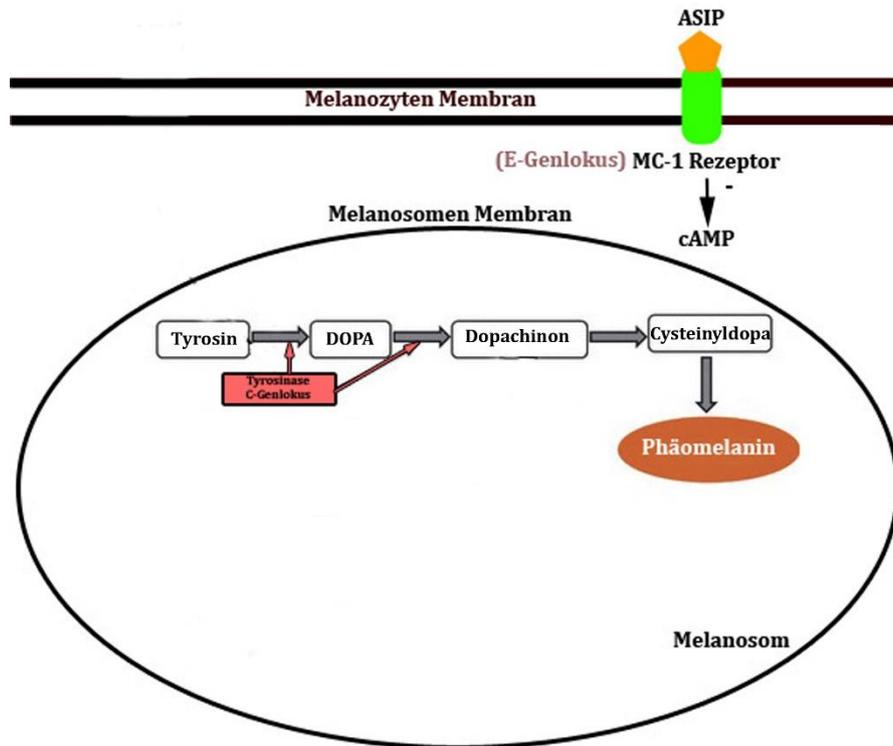
**Abbildung 6:** Die Bindung von MSH (Melanozyten-stimulierendes-Hormon) an den MC-1 Rezeptor löst eine komplexe Signalkaskade aus und aktiviert die Tyrosinase (Rot) und es kommt zur Produktion von Eumelanosomen in den Melanozyten von Haut und Haaren.

Der MC-1 Rezeptor ist ein Schlüsselmolekül in der Bildung von Eumelanosomen, da nach Bindung von MSH (Melanozyten-stimulierendes-Hormon) nun eine komplexe Signalkaskade ausgelöst wird, die unter anderem zu einem 2-5 fachen Anstieg der Transkription des C-Gens (Tyrosinase-Gen) führt (3).

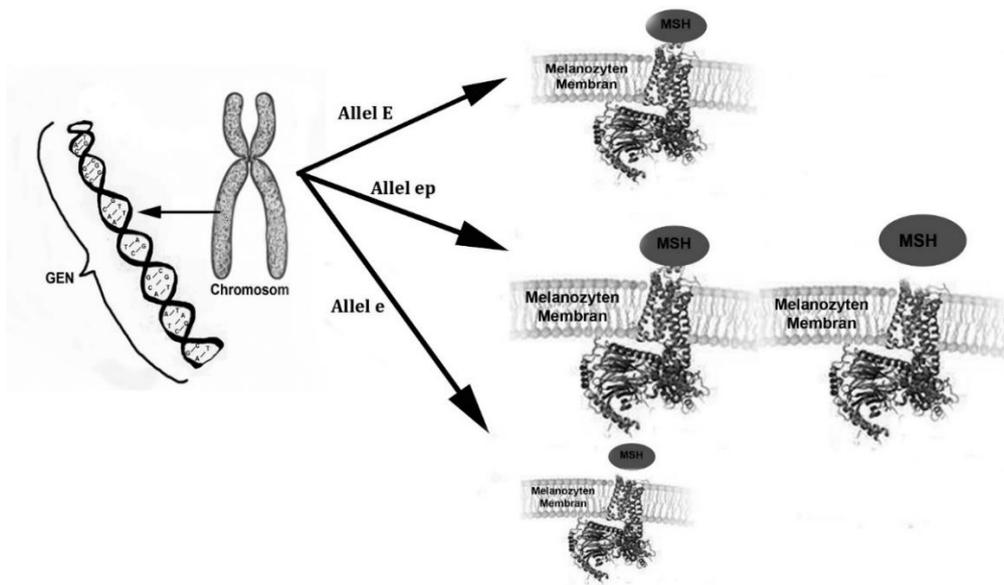
Ein Anstieg der Transkription eines Gens heißt, dass dieses Gen jetzt viel öfter ablesen wird und demzufolge dann natürlich viel mehr von der gebildeten Tyrosinase zur Verfügung steht.

Außerdem kommt es durch Bindung von MSH an den MC-1 Rezeptor auch zu einer Freisetzung von c-AMP, was der Tyrosinase eine 6-50 Mal höhere Aktivität verleiht (3,4).

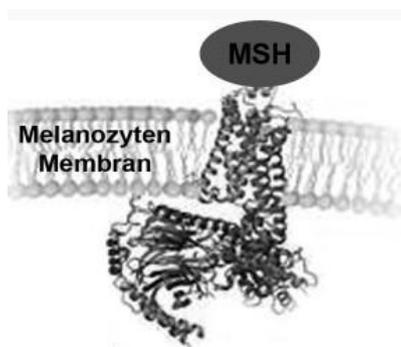
Wird die Tyrosinase nämlich nicht weiter aktiviert durch die Bindung von MSH an den MC-1 Rezeptor, dann können gar keine Eumelanosomen hergestellt werden, sondern nur Phäomelanosomen. Dieses passiert, wenn z.B. die Bindungsstelle des MC-1 Rezeptors defekt ist (**Allel e**), oder ASIP an den MC-1 Rezeptor bindet.



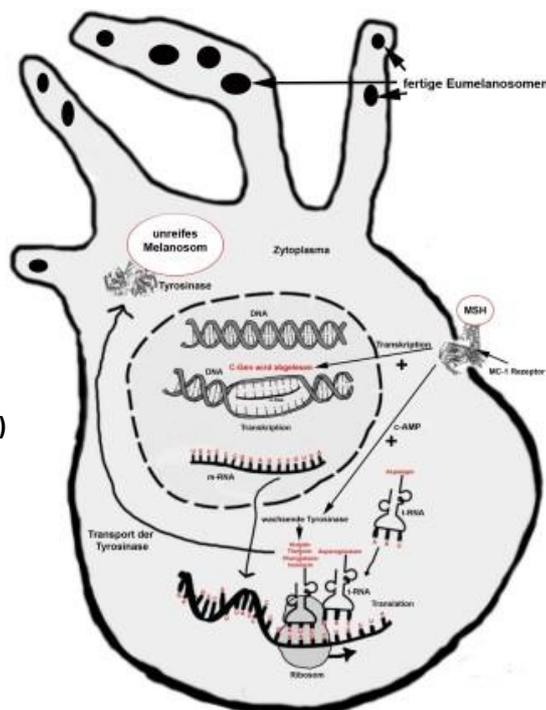
**Abbildung 7:** Ist die Bindungsstelle des MC-1 Rezeptors defekt und es kann kein MSH binden, oder es bindet ASIP an den MC-1 Rezeptor, dann werden immer Phäomelanosomen gebildet, da die Tyrosinase nicht weiter durch cAMP aktiviert wird und keine Steigerung der Transkription des C-Gens (Tyrosinase-Gen) statt findet.



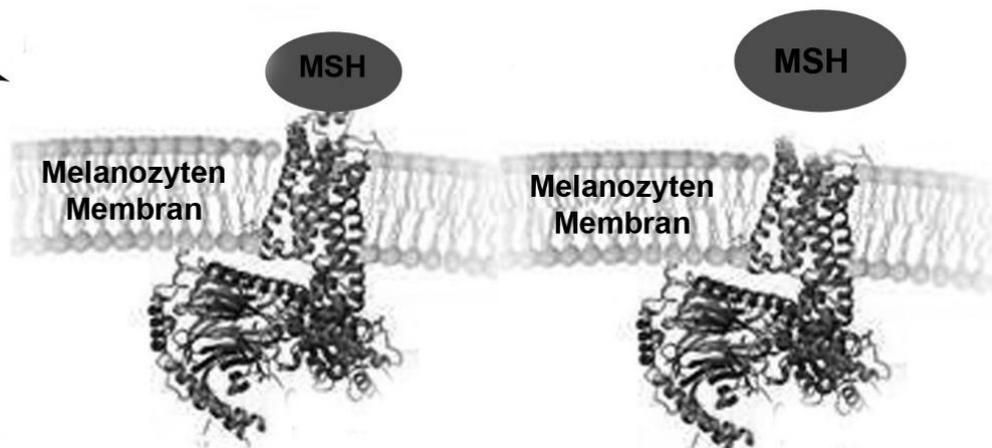
**Abbildung 8:** Für das E-Gen werden beim Meerschweinchen drei verschiedene Allele beschrieben, das **Allel E**, **Allel ep** und **Allel e**. Die unterschiedlichen Allele wirken sich auf den Bauplan des MC-1 Rezeptors aus.



An den MC-1 Rezeptor kann MSH (Melanozyten-stimulierendes-Hormon) binden, das führt zur Produktion von Eumelanosomen in Haut und Haaren.



**Abbildung 9:** Bei Vorhandensein des dominanten **Allel E** hat jeder Melanozyt in der Haut und in den Haaren einen funktionsfähigen MC-1 Rezeptor, es werden in Haut und Haaren Eumelanosomen gebildet. Im Bild ein Meerschweinchen in der Eumelaninfarbe Schwarz, (**Genotyp: aa B. C. D. E. P. rnrn S.**)

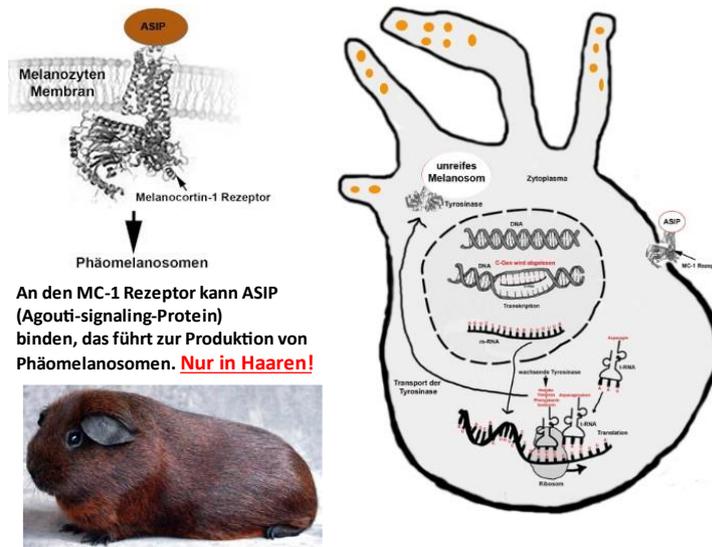


**Abbildung 10:** Bei **Allel ep** haben einige Melanozyten einen funktionsfähigen MC-1 Rezeptor, diese können Eumelanosomen bilden, andere Melanozyten bilden einen fehlerhaften Rezeptor (defekte Bindungsstelle), MSH kann nicht binden und es können nur Phäomelanosomen in Haut und Haaren gebildet werden und an umliegende Zellen abgegeben werden.

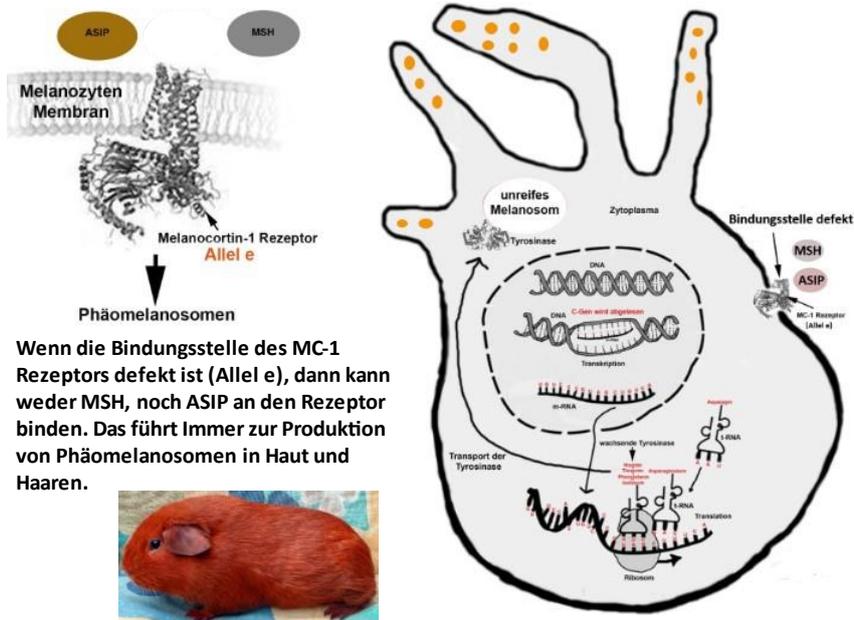


**Abbildung 11:** Bei Vorhandensein von **Allel ep** entstehen zweifarbige Meerschweinchen, die eine Farbe der Eumelaninfarbbreie zeigen und eine Farbe der Phäomelaninfarbbreie zeigen, je nach dem ob der Melanozyt in der Haut und im Haar über einen funktionsfähigen MC-1 Rezeptor verfügt oder nicht. In den Bildern Eumelaninfarbe Schwarz und Phäomelaninfarbe Rot zusammen auf einem Meerschweinchen.

An den MC-1 Rezeptor kann neben MSH (Melanozyten-stimulierendes-Hormon) auch ASIP (Agouti-signaling-Protein) binden, ein Protein, dass bei Vorhandensein der **Allele A, ar** und **at** des **A-Gens** beim Meerschwenchen von Matrixzellen der Haare gebildet wird.



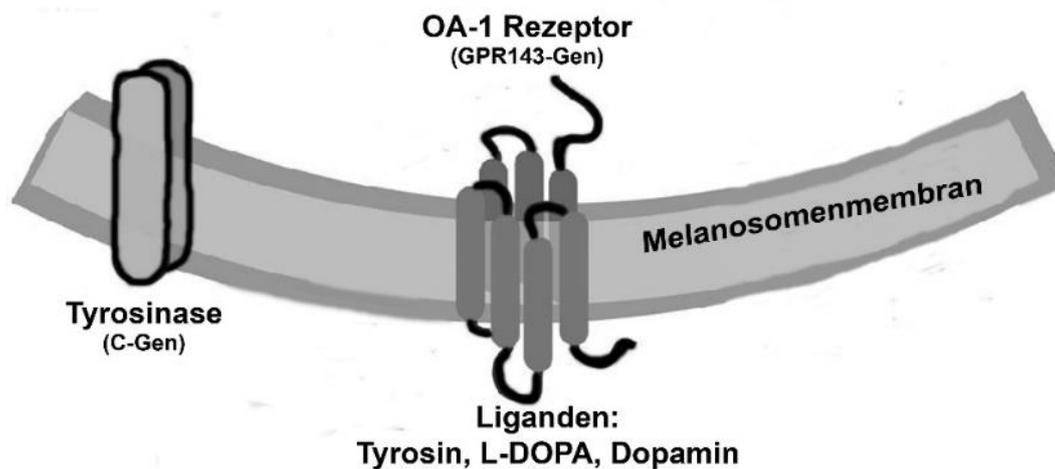
**Abbildung 12:** Wenn ASIP (Agouti-signaling-Protein) an den MC-1 Rezeptor bindet, dann können nur Phäomelanosomen gebildet werden. ASIP wird nur in den Haaren gebildet, niemals in der Haut. ASIP konkurriert mit MSH um die Bindungsstelle an dem MC-1 Rezeptor und so entstehen gebänderte Haare mit einer Eumelaninfarbe und einer Phäomelaninfarbe beim Agouti Meerschweinchen. Im Bild ein Meerschweinchen in Goldagouti (Schwarz-Rot-Agouti, **Genotyp: A. B. C. E. P. rnrn S.**)



**Abbildung 13:** Bei homozygotem Vorhandensein von zwei **Allelen e** ist der Bauplan für den MC-1 Rezeptor fehlerhaft, meist ist die Bindungsstelle defekt und weder MSH noch ASIP kann an den Rezeptor binden. Es entstehen einfarbige Meerschweinchen, die eine Farbe der Phäomelaninfarbe in Haut und Haaren zeigen. Im Bild ein Meerschweinchen in der Phäomelaninfarbe Gold (**Genotyp: ?? bb C. D. ee P. rnrn S.**)

## Eumelanosomenproduktion im Auge

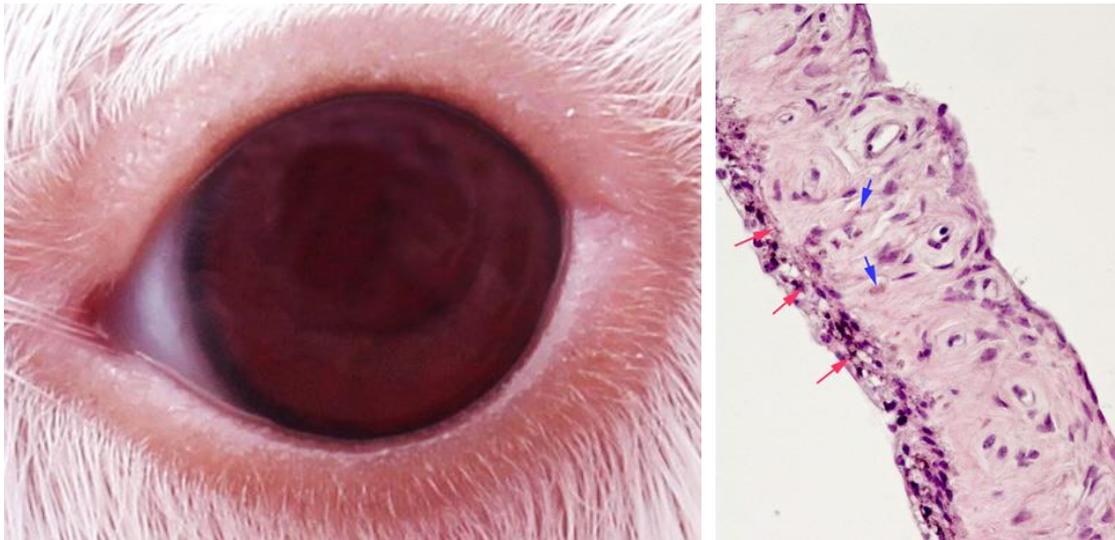
Meerschweinchen mit Genotyp **ee** können aber trotzdem Eumelanosomen im Auge bilden, da die Produktion von Eumelanosomen in den Melanozyten des Auges nicht über den MC-1 Rezeptor läuft, sondern über den OA-1 Rezeptor (5).



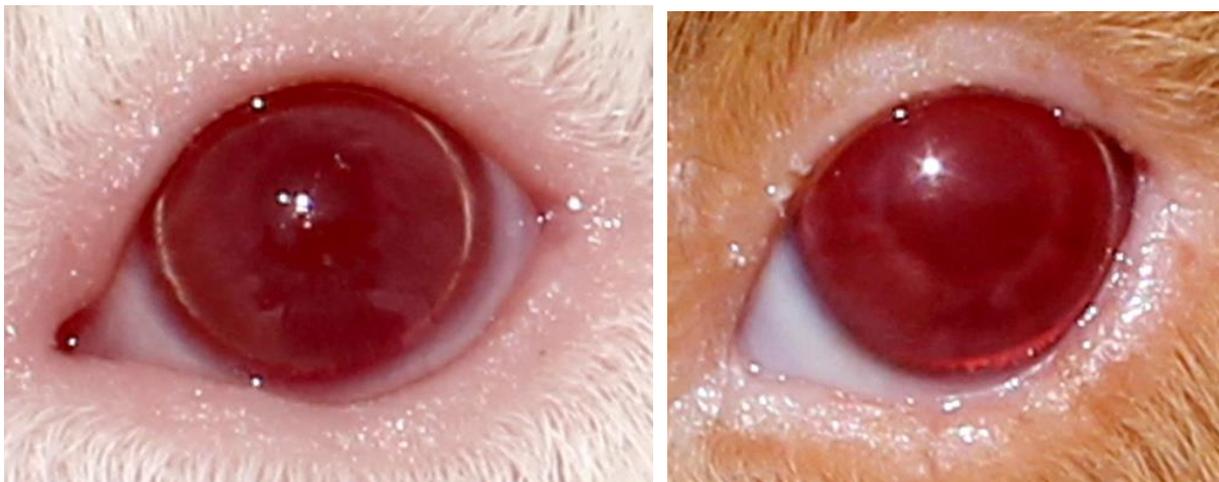
**Abbildung 14:** Im Auge läuft die Bildung von Eumelanosomen in den Melanozyten nicht über den MC-1 Rezeptor, sondern über den OA-1 Rezeptor.



**Abbildung 15:** Meerschweinchen in Rot (links), Gold (Mitte) und Buff (rechts) können trotz homozygotem Genotyp **ee** und defektem MC-1 Rezeptor trotzdem Eumelanosomen in den Melanozyten des Auges bilden.



**Abbildung 16:** Selbst bei fehlendem Pigment in Haut und Haaren, Genotyp **crcr ee** (Fellfarbe weiß), können bei der Farbe Weiß d.e. noch wenige Eumelanosomen in den Melanozyten des Auges gebildet werden. Im mikroskopischen Schnitt der Iris sieht man wenige Eumelanosomen im retinalen Pigmentepithel (rote Pfeile) und wenige Eumelanosomen in den Melanozyten der Iris (blaue Pfeile).



**Abbildung 17:** Werden keine Eumelanosomen mehr in den Melanozyten des Auges gebildet, dann ist das Auge rot, da jetzt das Hämoglobin in den roten Blutkörperchen den Farbeindruck vermittelt. Die Melanozyten im Auge sind zwar noch vorhanden, können aber genetisch bedingt keinerlei Eumelanosomen mehr bilden. Links Fellfarbe Weiß (**Genotyp: caca ee/crcr ee pp**), rechts Fellfarbe Beige (**Genotyp: aa bb C. D. E. pp rrrn S.**)

Grundsätzlich gibt es aber keinen Farbunterschied in der Augenfarbe zwischen z.B. Fellfarbe Schokolade und Buff, da wie schon gesagt, die Eumelanosomenproduktion in den Melanozyten des Auges über den OA-Rezeptor läuft und nicht über den MC-1 Rezeptor. Deshalb hat ein Buff-farbenes Meerschweinchen mit defektem MC-1 Rezeptor trotzdem genauso dunkle Auge wie ein Tier in der Farbe Schokolade mit intaktem MC-1 Rezeptor.



**Abbildung 18:** Gleiche Menge an Eumelanosomen in den Melanozyten im Auge bei einem Tier in der Fellfarbe Schokolade (links, intakter MC-1 Rezeptor, **Genotyp: aa bb C. D. E. P. rnrn S.**) und einen Tier in der Fellfarbe Buff (rechts, fehlerhafter MC-1 Rezeptor, **Genotyp: ?? bb cdcd D. ee P. rnrn S.**)

Der OA-1 Rezeptor scheint beim Pink Devil Meerschweinchen fehlerhaft gebildet zu werden, es kommt zu Störungen der Eumelanosomenproduktion in den Melanozyten des Auges. Dieser okuläre Albinismus ist beim Menschen bereits beschrieben und betrifft den OA-1 Rezeptor (1,5). Beim Menschen ist der okuläre Albinismus X-chromosomal rezessiv, d.h. es sind immer mehr Männer betroffen, da diese nur ein X Chromosom haben. Beim Meerschweinchen ist der okuläre Albinismus ein autosomal rezessiver Erbgang, beide Geschlechter sind gleich betroffen und beide Geschlechter können Trägertiere sein. Da es sich um ein neues Gen handelt, was bisher in der Farbgenetik beim Meerschweinchen nicht erwähnt wird, bekommt es auch einen eigenen Buchstaben, das **O-Gen** mit den **Allelen O** und **o**. Es gibt bestimmte Variationen im **Allel o** mit intermediärem Erbgang und unterschiedlicher Ausprägung des okulären Albinismus, aber der Einfachheit halber kann man erstmal mit zwei Allelen arbeiten. Da es sich bei dem Pink Devil um ein weiteres Allel im P-Gen handelt konnte durch gezielte Anpaarungen von mehreren Züchtern ausgeschlossen werden.

**Das O-Gen (Allele O und o), dominant-rezessiver Erbgang, möglicherweise mehrere Allele zwischen O und o mit intermediärem Erbgang und unterschiedlicher Ausprägung des okulären Albinismus**

### **Allel O**

Das **Allel O** macht einen intakten OA-1 Rezeptor, es finden lediglich Abweichungen in der Augenfarbe durch andere Farbgene statt (B-Gen, P-Gen, C-Gen).

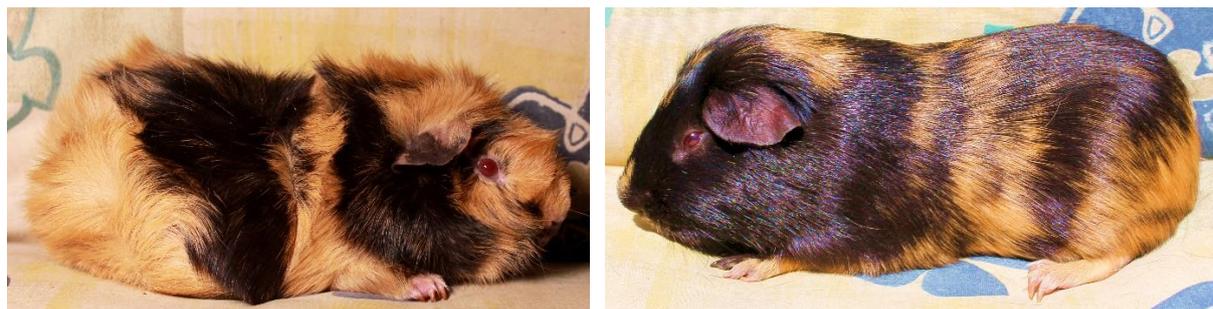
Bei Trägertieren mit **Oo** finden wir ebenfalls in den Melanozyten des Auges einen intakten OA-1 Rezeptor, da bei einem dominant-rezessivem Erbgang immer das dominante Allel entscheidet, das rezessive **Allel o** kommt in diesem Fall nicht im Phänotyp zur Ausprägung, kann aber an die Nachkommen weitergegeben werden.



**Abbildung 19:** Trägertiere für das O-Gen, links Schoko-Gold-Weiß (**Genotyp aa bb C. D. ep. Oo P. rnrn ss**), rechts Harlekin Schwarz-Rot (**Genotyp: aa B. C. D. ep. Oo P. rnrn S.**) Phänotypisch ist das **Allel o** wie bei allen anderen rezessiven Farballelen nicht sichtbar.

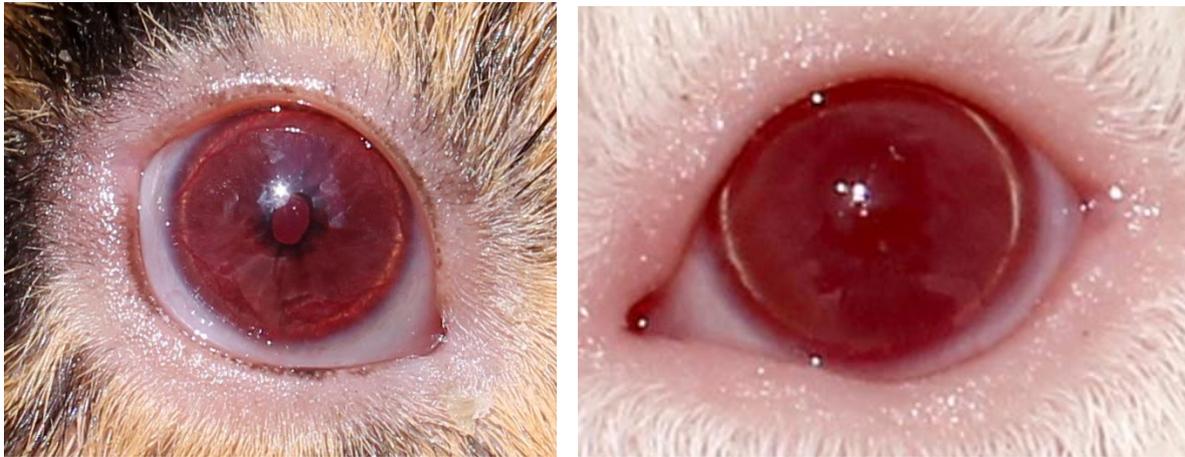
### Allel o

Bei homozygotem Vorliegen von zwei **Allelen oo** kommt es zur phänotypischen Ausprägung des Pink Devils (okulärer Albinismus). Die Eumelanosomenproduktion in den Melanozyten des Auges ist gestört, da der OA-1 Rezeptor fehlerhaft ist. Die Melanozyten in Haaren und Haut können ganz normal Eumelanosomen produzieren, so sie denn über einen funktionsfähigen MC-1 Rezeptor verfügen (**Allel E oder ep**), oder Phäomelanosomen, wenn der MC-1 Rezeptor fehlerhaft ist (**homozygot Allele ee**).



**Abbildung 20:** Pink Devil Meerschweinchen in der Farbe Schwarz-Rot r.e. PD mit roten Augen durch homozygoten Vorliegen von den **Allelen oo**. Melanozyten der Haut und der Haare sind von dem O-Gen nicht betroffen. **Genotyp: aa B. C. D. ep. oo P. rnrn S.**

Auffällig ist, dass Pink Devil Meerschweinchen nicht komplett rote Augen haben, es verbleibt meist ein schwarzer Pigmentsaum rund um die Pupille und teilweise streifige Eumelaninausziehungen ausgehend von dem zentralen Randsaum der Pupille nach außen



**Abbildung 21:** Links ein rotes Auge verursacht durch homozygotes Vorliegen der **Allele oo**. Es findet sich eine schwarze Restpigmentierung rund um die Pupille und streifige Pigmentausziehungen nach außen. Auch das Augenlid zeigt im Innenrandbereich kleine Restpigmentierung (**Genotyp: aa B. C. D. ep. oo P. rrrn S.**) Rechts ein komplett rotes Auge bei einem weiß r.e. aber mit Allel O (**Genotyp: ?? bb caca D. ee O. P. ?? ??**)

Die Augenlider beim Pink Devil Meerschweinchen sind bis auf eine ganz minimale Restpigmentierung am Innenrand unpigmentiert. Dies hängt damit zusammen, dass Augenlider sich aus dem Oberflächenektoderm des Augenbläschens entwickeln und sich von der restlichen Haut auch im Hinblick auf die Melanozyten und die Eumelaninproduktion unterscheiden (6).



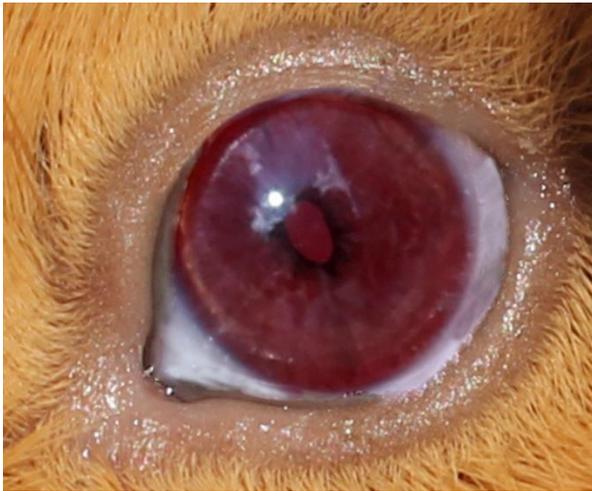
**Abbildung 22:** Links ein Meerschweinchen in Schwarz r.e. PD, mit homozygoten Allelen oo (**Genotyp: aa B. C. D. E. oo P. rrrn S.**) Das Auge ist überwiegend rot mit dem typischen schwarzen Pupillensaum und die Augenlider sind überwiegend hell mit wenig Restpigmentierung. Rechts ein Meerschweinchen in Schwarz, mit Allel O (**Genotyp: aa B. C. E. O. P. rrrn S.**) Das Auge ist schwarz und die Augenlider sind ebenfalls dunkel.



**Abbildung 23:** Links ein Meerschweinchen in der Farbe Rot r.e. PD (**Genotyp: ?? B. C. D. ee oo P. rrrn S.**) Das Auge wird rot, das Augenlid hell mit geringer Restpigmentierung. Das Eumelanin an den Ohren, der Nase und an den Füßen ist unverändert. Rechts ein Meerschweinchen in Rot (**Genotyp: ?? B. C. D. ee O. P. rrrn S.**) Augen, Augenlid, Ohren, Nase und Füße sind normal pigmentiert, da das dominante Allel O vorliegt und der OA-1 Rezeptor im Auge funktionsfähig ist.



**Abbildung 24:** Nur mit homozygoten **Allelen oo** kann man ein Rot r.e. phänotypisch erzeugen. Wenn man versucht über das **Allel p** ein Rot r.e. zu züchten, dann erscheint das Tier phänotypisch wie ein Gold r.e., da unter **pp** das Eumelanin Schwarz zu Lilac wird und Eumelanin Lilac sich nicht mehr phänotypisch im Tier darstellt. Links Rot r.e. (**Genotyp: ?? B. C. D. ee O. pp rrrn S.**) Phänotypisch von einem Gold r.e. nicht zu unterscheiden. Rechts ein Tier in Lilac (**Genotyp: aa B. C. D. E. ?? pp rrrn S.**)

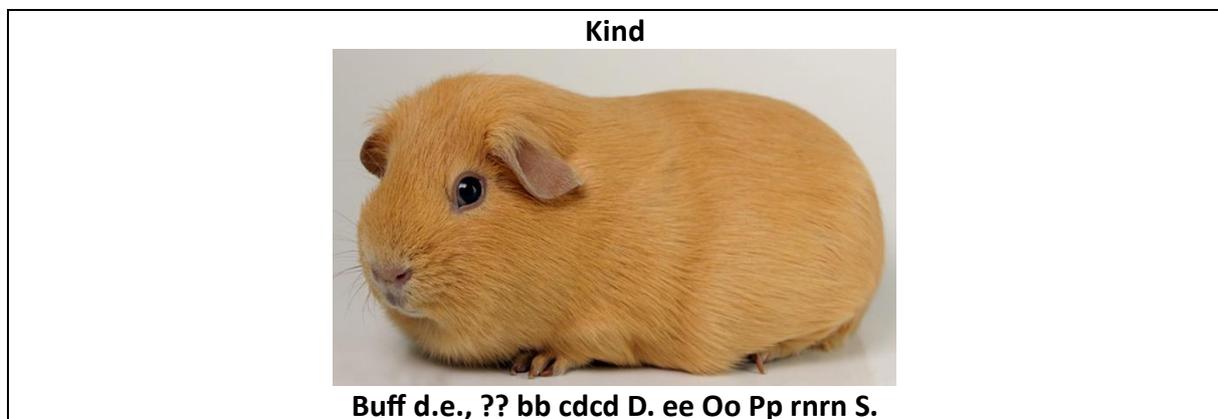
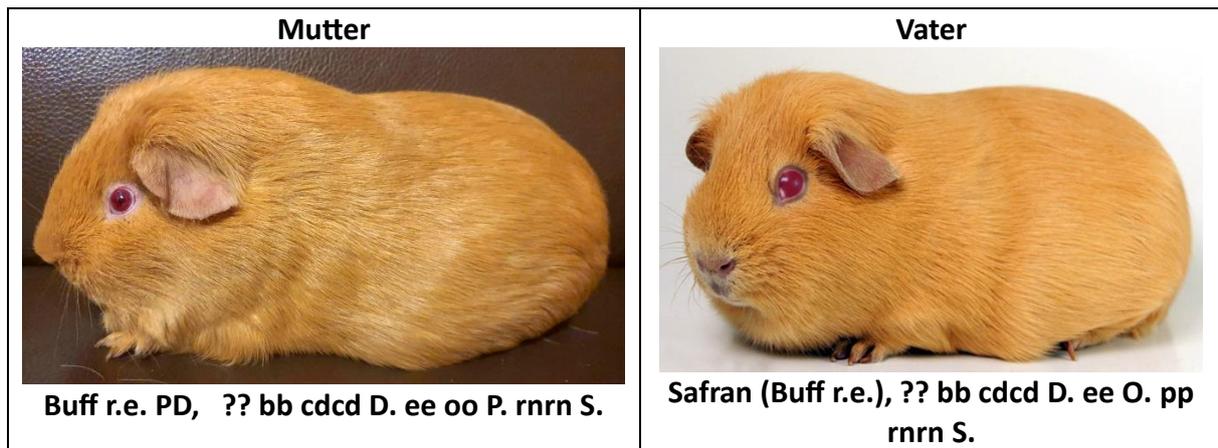


**Abbildung 25:** Links ein Meerschweinchen in der Farbe Buff r.e. PD (Genotyp: ?? bb cdcd D. ee oo P. rnrn S.), rechts ein Meerschweinchen in der Fellfarbe Buff d.e. (Genotyp: ?? bb cdcd D. ee O. P. rnrn S.)

Verwechslungen von Pink Devils in Gold, Buff oder Creme mit rotäugigen Meerschweinchen in Gold, Safran und Creme durch pp könnten auftreten, hier lohnt sich ein genauer Blick ins Auge. Bei roten Augen verursacht durch oo (Pink Devil) eigentlich immer der schwarze Randsaum rund um die Pupille, bei roten Augen verursacht durch pp ist das Auge homogen rot.



**Abbildung 26:** Links ein Buff r.e. PD (Genotyp: ?? bb cdcd D. ee oo P. rnrn S.) Rechts ein Safran (Buff, r.e.) (Genotyp: ?? bb cdcd D. ee O. pp rnrn S.) Das Auge des Safran Tieres ist homogen rot durch Allele pp.



**Abbildung 27:** Aus der Verpaarung von einem Buff r.e. PD und einem Safran Meerschweinchen entstehen Buff d.e., die Trägertiere sowohl für PD sind, als auch für rote Augen durch pp.

Pink Devil Meerschweinchen lassen sich also in jeder bekannten Farbe züchten, welche Farben davon sinnvoll sind, in den Standard übernommen zu werden, entscheidet dann die jeweilige Standardkommission des Vereins. Generell können alle Farben mit homozygoten **Allelen pp** einen Pink Devil verdecken, d.h. die Allele oo kommen hier phänotypisch nicht zur Ausprägung. Das betrifft die Farben Lilac und Beige und alle Phäomelaninfarben mit pp. Diese können sehr wohl auch homozygot oo sein, es kommt aber phänotypisch nicht zur Ausprägung, da im Auge durch pp keinerlei Eumelanosomen mehr gebildet werden können.

Bei Slate und Coffee ist eine mögliche Ausprägung des O-Gens sehr wahrscheinlich, da das Auge noch pigmentiert ist. Hier liegen noch keine Zuchtergebnisse vor.

Zur Kennzeichnung eines Pink Devils eignet sich z.B. der Zusatz PD nach dem r.e.

**Schwarz r.e. PD, Rot r.e. PD, Schokolade r.e. PD, Schimmel Blau-Amber r.e. PD, Creme r.e. PD** usw.

Dr. Antje Klinger

## Literaturverzeichnis:

1. Thomas MG, Zippin J, Brooks BP. Oculocutaneous Albinism and Ocular Albinism Overview. 2023 Apr 13. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 37053367.
2. Neveu MM, Padhy SK, Ramamurthy S, Takkar B, Jalali S, CP D, Padhi TR, Robson AG. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1569-1587
3. Mountjoy K. G., Robbins L. S., Mortrud M. T., Cone R. D. (1992). The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science* 257 1248–1251).
4. Wolf Horrell Erin M., Boulanger Mary C., D’Orazio John A. (2016) Melanocortin 1 Receptor: Structure, Function, and Regulation. *Frontiers in Genetics* 7.
5. Giordano F, Bonetti C, Surace EM, Marigo V, Raposo G. The ocular albinism type 1 (OA1) G-protein-coupled receptor functions with MART-1 at early stages of melanogenesis to control melanosome identity and composition. *Hum Mol Genet*. 2009 Dec 1;18(23):4530-45. doi: 10.1093/hmg/ddp415. Epub 2009 Aug 28. PMID: 19717472.
6. Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M, Simon M, Rejdak R, Wawer-Matos PA, Doulis AE, Rokohl AC, Heindl LM. Die embryologische und fetale Entwicklung der Orbita, der Augenlider und des Tränenwegsystems. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022 Jun;239(6):820-822.