

Genetisch bedingte Hautkrankheiten

Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Sie bedeckt mit einer Fläche von 1,5 bis 2 m² die gesamte Körperoberfläche und erfüllt dabei verschiedene Funktionen: sie ist ein entscheidendes Schutzorgan, das sowohl mechanische Belastungen abwehrt als auch Mikroorganismen und (ultraviolette) Strahlung, sie dient der Regulierung des Wasserhaushalts und der Temperatur, sie ist ein wichtiges Sinnes- und Immunorgan und hat auch als Energiespeicher Aufgaben im Stoffwechsel. Die Haut weist eine komplexe Struktur auf, sie ist aus drei Schichten – Epidermis (Oberhaut), die wiederum aus mehreren Schichten besteht, Dermis (Lederhaut) und Subkutis (Unterhaut) – und den Haut-Anhangsgebilden aufgebaut. Entsprechend ihren vielfältigen Funktionen besteht die Haut aus ganz unterschiedlichen Zelltypen und extrazellulären Komponenten.

Pathologische Veränderungen der Haut sind schon frühzeitig beschrieben worden, erste Berichte übermäßiger Verhornung in der indischen Literatur sind mehr als 2000 Jahre alt. Eine der ersten neuzeitlichen Beschreibungen einer Keratinisierungsstörung stammt aus dem Jahr 1732, wahrscheinlich ist es eine Ichthyose Typ Curth-Macklin [1]. So sind genetisch bedingte Hautkrankheiten früh Gegenstand medizinischen Interesses geworden, und es liegen uns viele detaillierte Beschreibungen vor. Erst Untersuchungen der letzten 15 Jahre haben jedoch die molekularen Grundlagen einer Vielzahl genetisch bedingter Hautkrankheiten aufgeklärt. Im Jahr 1993 hat Ervin Epstein in einer ersten systematischen Übersicht, die er in Anlehnung an Victor McKusick „The

Morbid Cutaneous Anatomy of the Human Genome“ nannte, 28 Loci für Hautphänotypen aufgelistet [2]. Sherry Bale hat dieses Vorhaben 2001 aktualisiert [3] und führt bereits 89 Erkrankungen auf, die einer chromosomalen Lokalisation zugeordnet wurden. Die Krankheiten werden nun in Keratinisierungsstörungen, maligne Erkrankungen, bullöse (blasenbildende) Erkrankungen, Pigmentierungsstörungen, Erkrankungen der Haut-Anhangsgebilde und Erkrankungen der Dermis unterteilt. Im Jahr 2007 finden Leech und Moss in einer OMIM-basierten Recherche dann 580 Einträge über genetisch bedingte Hauterkrankungen [4].

Die molekulare Charakterisierung genetisch bedingter Hauterkrankungen hat einen entscheidenden Anteil am heutigen Verständnis des Aufbaus und der Stoffwechselwege der Haut. Unter den ersten Phänotypen, die mit Mutationen assoziiert werden konnten, waren Epidermolysis bullosa simplex (Mutationen in den Keratin-Genen *KRT5* oder *KRT14* [5–7]) und epidermolytische Ichthyosen (epidermolytische Hyperkeratose; Mutationen in *KRT1* oder *KRT10* [8–10]). Die Expressionsmuster der Keratine-Gene bilden präzise die Struktur der Haut ab. Da je zwei verschiedene Keratine genau definierte Heteropolymere bilden, weisen sie auf die Bedeutung der Intermediärfilamente in den beteiligten Zelltypen und zielgerichtet auf den Pathomechanismus der jeweiligen Erkrankung hin. So ist der primäre Defekt bei Epidermolysis bullosa simplex in den Keratinozyten der epidermalen Basalschicht, bei epidermolytischen Ichthyosen in den suprabasalen Keratinozyten lokalisiert. Ähnliche Mechanismen, die mit

anderen Keratinen und Komponenten der Intermediärfilamente verbunden sind, erlauben es nun, eine Karte der Intermediärfilamente des menschlichen Körpers zu erstellen (■ **Abb. 1**). Während die Identifizierung von Mutationen, die monogenen Hautkrankheiten zugrunde liegen, in den letzten Jahren enorm fortgeschritten ist, steht die Untersuchung der Genotyp/Phänotyp-Korrelationen jedoch in vielen Fällen noch in den Anfängen. Hier sind weitere Einblicke in Krankheitsmechanismen und Ansatzpunkte für therapeutische Maßnahmen zu erwarten. Auch in dieser Hinsicht hat die Charakterisierung von Mutationen in Keratin-Genen einige wichtige Erkenntnisse geliefert, beispielsweise über dominante oder rezessive Effekte und über milde oder schwere Krankheitsverläufe.

In dem vorliegenden Schwerpunktheft über genetisch bedingte Hauterkrankungen haben wir versucht, der wachsenden Komplexität des Gebiets Rechnung zu tragen. Wir haben uns auf Erkrankungen der Epidermis und der epidermalen Anhangsgebilde konzentriert und gleichzeitig Themen herausgegriffen, über die es in Deutschland rege Aktivitäten gibt. Im Rahmen der Netzwerke für seltene Erkrankungen, die durch das BMBF gefördert werden, sind die Netzwerke Epidermolysis bullosa (EB) und Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) entstanden. Ein wichtiges Anliegen beider Netzwerke ist die enge Zusammenarbeit mit entsprechenden Selbsthilfegruppen, hier sind das die Interessengemeinschaft Epidermolysis Bullosa e. V. – Debra Deutschland (www.ieb-debra.de) und die Selbsthilfe Ichthyose e. V. ([Medizinische Genetik 4 · 2009](http://www.</p>
</div>
<div data-bbox=)

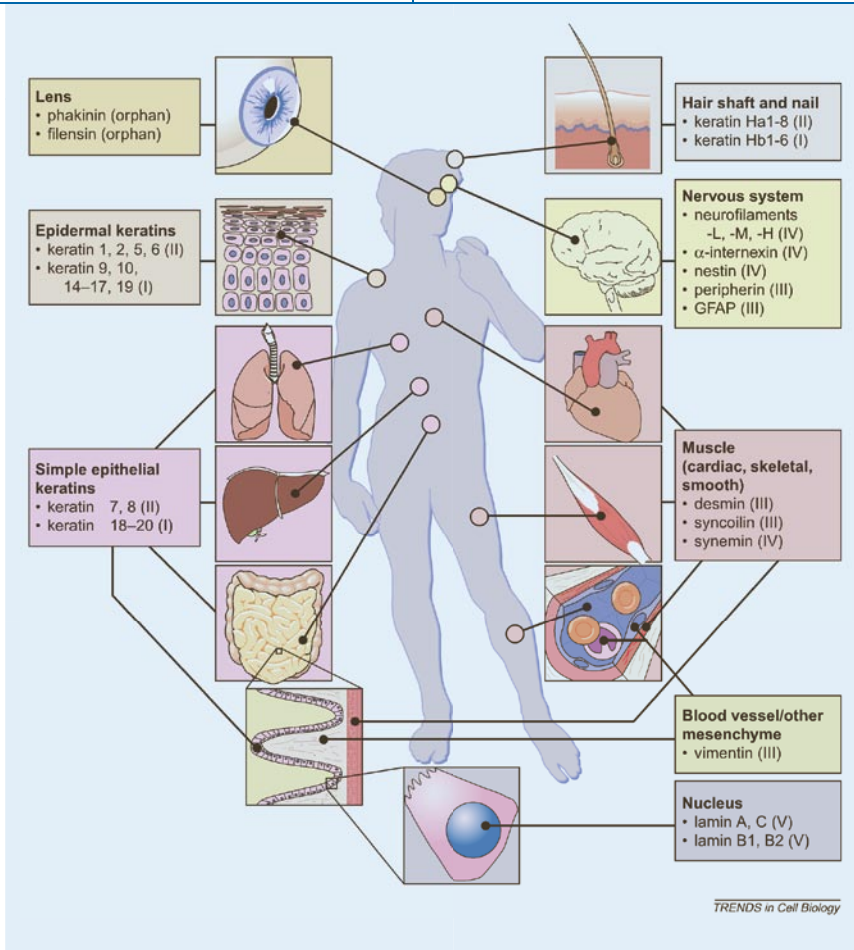


Abb. 1 ▲ Verteilung der Intermediärfilament-Proteine im menschlichen Körper. Jedes der Gene hat ein präzises Expressionsmuster, abhängig von Zelltyp und Differenzierungsstadium der Zelle. Unterschiedliche monogene Haut- und Haarerkrankungen entstehen nach ganz ähnlichen Prinzipien durch Mutationen in verschiedenen epidermalen und Haar-Keratinen (aus [11]).

ichthyose.de). Die beiden ersten Beiträge, von Has und Bruckner-Tuderman über epidermale Fragilität und von Oji und Kollegen über die molekulare Charakterisierung der Ichthyosen, widmen sich Themen aus dem Umkreis dieser wichtigen Forschungsnetze. Ein Thema, das die Forschung auf dem Gebiet der genetisch bedingten Hautkrankheiten in den kommenden Jahren bestimmen wird und bereits jetzt breiten Raum einnimmt, ist die Suche nach kausalen Therapien. Die Arbeit von Eckl und Hennies beschreibt am Beispiel der kongenitalen Ichthyosen die Modellsysteme, die zum Test neuartiger therapeutischer Verfahren entwickelt werden. Der zweite Teil der Beiträge dieses Themenhefts befasst sich mit multifaktoriellen Erkrankungen, deren Untersuchung in den vergangenen Jahren aufgrund der wachsenden Möglichkeiten

für Genom-weite Analysen von Einzelnukleotid-Polymorphismen und Kopiezahlveränderungen auch bei sehr großen Probenzahlen zur Identifizierung von chromosomalen Kandidatenregionen und Suszeptibilitätsfaktoren geführt hat. Marenholz und Lee beschreiben Gene und Pathomechanismen, die im Zusammenhang mit atopischem Ekzem identifiziert worden sind, Hüffmeier und Reis befassen sich mit der Psoriasis, für die ebenfalls zahlreiche neue genetische Faktoren gefunden werden konnten. Im dritten Teil geht es um die epidermalen Anhangsgebilde, mit einem Beitrag von Betz über die Genetik monogener Alopezien und von Brockschmidt und Kollegen über die androgenetische Alopezie als Beispiel einer häufigen, genetisch komplexen Form des Haarverlusts. Pigmentierungsstörungen der Haut in Form von Café-au-Lait-

Flecken sind ein häufiges Symptom der Neurofibromatose Typ 1, einer Tumorerkrankung, die in der abschließenden Arbeit von Kehrer-Sawatzki und Mautner vorgestellt wird.

Literatur

1. Machin J (1732) An uncommon case of a distempered skin. *Philos Trans* 37:299-301
2. Epstein EH, Jr. (1993) The morbid cutaneous anatomy of the human genome. *Arch Dermatol* 129:1417-1423
3. Bale SJ (2001) The morbid anatomy of the dermatologic genome: an update for the third millennium. *J Cutan Med Surg* 5:117-125
4. Leech SN, Moss C (2007) A current and online genodermatosis database. *Br J Dermatol* 156:1115-1148
5. Bonifas JM, Rothman AL, Epstein EH, Jr. (1991) Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science* 254:1202-1205
6. Coulombe PA, Hutton ME, Letai A, Hebert A, Paller AS, Fuchs E (1991) Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses. *Cell* 66:1301-1311
7. Lane EB, Rugg I, Navsaria H, Leigh IM, Heagerty AHM, Ishida-Yamamoto A, Eady RAJ (1992) A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering. *Nature* 356:244-246
8. Cheng J, Syder AJ, Yu QC, Letai A, Paller AS, Fuchs E (1992) The genetic basis of epidermolytic hyperkeratosis: a disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes. *Cell* 70:811-819
9. Chipev CC, Korge BP, Markova N, Bale SJ, DiGiovanna JJ, Compton JG, Steinert PM (1992) A leucine-proline mutation in the H1 subdomain of keratin 1 causes epidermolytic hyperkeratosis. *Cell* 70:821-828
10. Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, Longley MA, Greenhalgh DA, Gagne TA, Huber M, Frenk E, Hohl D, Roop DR (1992) Mutations in the rod domain of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science* 257:1128-1130
11. Toivola DM, Tao GZ, Habtezion A, Liao J, Omary MB (2005) Cellular integrity plus: organelle-related and protein-targeting functions of intermediate filaments. *Trends Cell Biol* 15:608-617

Korrespondenzadresse

Hans Christian Hennies
 Abt. Dermatogenetik
 Cologne Center for Genomics
 Universität zu Köln
 Zülpicher Str. 47
 50674 Köln
 h.hennies@uni-koeln.de