

Genetik der monogenen isolierten Alopezien

Alopezie/Alopecia ist ein lateinisches Wort, das ursprünglich von dem griechischen Begriff Alopekia (Fuchsräude) abstammt und als Form von Haarlosigkeit bezeichnet werden kann. Die Ursachen können vielfältig sein und umfassen rein genetische Faktoren wie bei der androgenetischen Alopezie, multifaktorielle Ursachen wie bei der Alopecia areata oder rein externe Faktoren wie bei der medikamenteninduzierten Alopezie. Auf den ersten Blick wird der Haarausfall meist als ein kosmetisches Problem und nicht als Erkrankung angesehen. Besonders bei schwer betroffenen Patienten kann der Verlust des Haares jedoch zu erheblichen psychischen Problemen und Einschränkungen der Lebensqualität führen. Die therapeutische Situation ist für die meisten Patienten unbefriedigend.

Trotz der Komplexität der molekularen Prozesse, die im Haarfollikel stattfinden und Mechanismen der Haarfollikelmorphogenese, des Haarzyklus, der Pigmentierung und der Stammzellbiologie umfassen, konnten auf diesen Gebieten in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt werden. Die molekularen Pathomechanismen der Haarlosigkeit und des Haarausfalls sind jedoch nur in Grundzügen entschlüsselt. Die Identifizierung von Krankheitsgenen für monogene isolierte Alopezien stellt einen viel versprechenden Ansatz dar, um die Pathophysiologie des Haarausfalls und somit auch die Physiologie des Haarwachstums besser verstehen zu lernen. Zudem wird dadurch ein Zugang zu den für das Haarwachstum essenziellen und spezifischen biologischen Prozessen ermöglicht. Die Klinik der monogenen isolierten Alopezien, die bislang bekannten Ge-

ne und relevante Pathomechanismen sollen im Folgenden kurz dargestellt werden (▣ **Tab. 1**).

Monilethrix

1997 wurde für diese Erkrankung (MIM #158000), und somit erstmals für eine isolierte Alopezie, das verantwortliche Gen im Keratingencluster identifiziert. Die Monilethrix wird meist autosomal-dominant vererbt und ist klinisch geschlechtsunabhängig charakterisiert durch eine extrem variable dystrophische Alopezie der Kopfbehaarung mit präferenzialer Manifestation am Hinterkopf (▣ **Abb. 1a**). Die Haaranomalie wird bereits in den ersten Lebensmonaten sichtbar. Sie kann lebenslang bestehen, sich aber in der Adoleszenz dauerhaft oder während einer Schwangerschaft sporadisch bessern.

Die betroffenen Haare zeigen unter dem Lichtmikroskop spindelartige Kaliberschwankungen. Diese kommen durch eine Aneinanderreihung von elliptischen Knötchen mit normalem Haardurchmesser und regelmäßigen dystrophischen Einschnürungen zustande, mit der Tendenz, an diesen Konstriktionen zu brechen und somit eine Alopezie zu verursachen. Der Name Monilethrix wird von der auffälligen perlschnurartigen Veränderung am Haarschaft abgeleitet (zusammengesetzt aus dem Lateinischen, monile: Halskette, und aus dem Griechischen, trichos: Haar). Als zusätzliche Symptome werden eine folliculäre Hyperkeratose in

Das Projekt erhielt Fördermittel aus dem Emmy Noether-Programm der DFG und BONFOR (Forschungsförderung an der Universität Bonn).

Tab. 1 Auflistung der bekannten monogenen isolierten Alopeziephänotypen

Erkrankung	Vererbung	Genort	Gene
Monilethrix	Autosomal-dominant	12q13	Keratingene (<i>KRT86</i> , <i>KRT83</i> , <i>KRT81</i>)
Monilethrix-like	Autosomal-rezessiv	18q12	Desmoglein 4 (<i>DSG4</i>)
Hypotrichose Typ Marie Unna	Autosomal-dominant	8p21 1p21.1-1q21.3	<i>U2HR</i> ?
Atrichia congenita	Autosomal-rezessiv	8p21-p22 12q12-q14	Hairless (<i>HR</i>) Vitamin-D(1,25-Dihydroxyvitamin-D3)-Rezeptor (<i>VDR</i>)
Hypotrichosis simplex	Autosomal-dominant	6p21.3	Corneodesmosin (<i>CDSN</i>)
		18p11	?
	Autosomal-rezessiv	2p25-2p23	?
		18q12	Desmoglein 4 (<i>DSG4</i>)
	3q27	Lipase H (<i>LIPH</i>)	
	13q14-q21	G-Protein-gekoppelter Rezeptor P2Y5 (<i>LPAR6</i> alias <i>P2RY5</i>)	



Abb. 1 ◀ Verschiedene Hypotrichosephänotypen: Patienten mit **a** Monilethrix, **b** Atrichia congenita, **c** Hypotrichose Typ Marie Unna, **d** Hypotrichosis simplex (auf die Kopfhaut begrenzte Form), **e,f** Hypotrichose (Mutation im **eP2RY5**-Gen, **fLIPH**-Gen)

bis zu 90% der Betroffenen und Nagelveränderungen in einzelnen Familien beschrieben.

Ein verantwortliches Gen ist *KRT86* im Typ-II-Gen-Cluster der basischen Keratine auf Chromosom 12q13. In nachfolgenden Untersuchungen wurden für die Monilethrix weitere Mutationen in den Keratingenen *KRT83* [16] und *KRT81* [19] am selben Genort identifiziert. Mutationshotspots befinden sich in den terminalen Helixmotiven der in allen 3 Keratinen identischen α -helikalen Rod-Domäne (Glu413Lys und Glu402Lys).

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen wurden trotz der Beschreibung zahlreicher Familien nicht beobachtet. Lange Zeit wurde vermutet, dass auch eine autosomal-rezessive Form der Monilethrix existiert, für die 2006 Mutationen im Desmoglein-4-Gen (*DSG4*-Gen) identifiziert werden konnten [21]. Dieses war ursprünglich für einen Hypotrichosephänotyp beschrieben worden (s. unten).

Alopecia universalis congenitalis/papuläre Atrichie

Die autosomal-rezessiv vererbte Alopecia universalis congenitalis (AUC, auch Atri-

chia congenita genannt, MIM 209500 und MIM 203655) ist selten, gehört aber dennoch mit weit über 50 berichteten Familien zu den häufigeren monogenen Alopezien. Betroffene beiderlei Geschlechts mit einer AUC zeigen ein unauffälliges Haar zur Geburt und in den ersten Lebenswochen. Bereits wenige Wochen postpartal mit Beginn des ersten Haarzyklus kommt es zu einer kompletten Alopezie der Kopf- und Körperbehaarung (▣ **Abb. 1b**). Das Haar wächst zeitlebens nicht mehr nach. Vereinzelte Haare können an Wimpern, Augenbrauen oder im Scheitelbereich beobachtet werden. Eine klinische Variante der AUC, die so genannte papuläre Atrichie, zeichnet sich durch das zusätzliche Auftreten von disseminierten Papeln aus, die v. a. an Kopf, Hals und Extremitäten zu finden sind.

Histopathologisch wurden bei verschiedenen Familien sowohl intakte als auch fehlende Haarfollikel beschrieben. Zudem sind follikuläre Zysten mit keratinisiertem Material erkennbar.

Ein Genort für die AUC konnte von mehreren Gruppen 1998 anhand von Kopplungsanalysen auf Chromosom 8p21–p22 kartiert werden. Das Hairless-Gen (*HR*-Gen) wurde kurze Zeit später

als für die AUC verantwortlich identifiziert, da auf dem syntenen Mauschromosom 14 ein Mausmodell (*hr/hr*) bekannt war, das klinisch den AUC-Patienten sehr ähnelt [1, 6]. Zwischenzeitlich wurden knapp 50 Mutationen (Missense-, Stopp-, Spleißstellen-, Deletions- und Frameshift-Mutationen) im *HR*-Gen identifiziert, die über das gesamte Gen verteilt sind. Funktionelle Untersuchungen von *HR* lassen Rückschlüsse zu, dass es als Transkriptionskorepressor fungiert.

In einigen wenigen Familien wurden Mutationen im Vitamin-D(1,25-Dihydroxyvitamin-D₃)-Rezeptor-Gen (*VDR*-Gen) beobachtet, die ebenso zu einer Alopecia universalis congenitalis führen.

Hypotrichose Typ Marie Unna

Die Hypotrichose Typ Marie Unna („Marie Unna hereditary hypotrichosis“, MUHH, MIM #146550) ist eine autosomal-dominante Form der Alopezie, die erstmals 1925 von der deutschen Dermatologin Dr. Marie Unna in einer 7 Generationen umfassenden Familie aus Norddeutschland beschrieben worden war, zahlreiche weitere Beschreibungen von Familien mit MUHH folgten. Bereits bei

der Geburt zeigen sich nur spärliche oder keine Augenbrauen, die Kopfbehaarung entwickelt sich in den ersten Lebensjahren jedoch unauffällig. Während der Kindheit fühlen sich die Haare drahtig, dick und glanzlos an und sind gedreht. Ab der Pubertät tritt dann ein progredienter Haarverlust auf, der dem einer androgenetischen Alopezie ähnelt (■ **Abb. 1c**). Der Haarverlust kann milde verlaufen, aber auch zu einer kompletten Alopezie führen. Die Körper- und Schambehaarung ist in der Regel spärlich ausgeprägt oder nicht vorhanden.

Licht- und elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen eine abnorme Haarstruktur mit Abflachungen, unregelmäßigen Drehungen und Knicken. Histologisch lässt sich eine verminderte Anzahl von Haarfollikeln in Verbindung mit einer follikulären Fibrose nachweisen.

Das Gen für die MUHH wurde an den für das *HR*-Gen bekannten Genort auf Chromosom 8p21 kartiert [15]; *HR* konnte jedoch von mehreren Arbeitsgruppen als verantwortliches Gen ausgeschlossen werden. Erst kürzlich wurden diverse Loss-of-Function-Mutationen in *U2HR*, einem inhibitorischen ORF („open reading frame“) im 5'UTR des *HR*-Gens als ursächlich für die MUHH identifiziert [18]. Es wird vermutet, dass *U2HR* als negativer Regulator des *HR*-Gens dient und Mutationen in diesem ORF einen Funktionszugewinn („gain of function“) verursachen, der zu einer vermehrten Translation des *HR*-Gens führt.

Ein weiterer Genort für die MUHH wurde für eine chinesische Familie auf Chromosom 1p21.1–1q21.3 beschrieben [20], ein Gen wurde bislang nicht identifiziert.

Hypotrichosis (simplex)

In den letzten Jahren wurden verschiedenste klinische Phänotypen beschrieben, die letztlich alle als Leitsymptom eine Hypotrichose am Kopf und/oder Körper haben und sich im klinischen Phänotyp nur geringfügig unterscheiden. In früheren Arbeiten wurde der Phänotyp für fast alle Betroffenen mit verminderter Behaarung als Hypotrichosis simplex bezeichnet, während in den letzten Jahren weltweit die verschiedensten Begriffe be-

medgen 2009 · 21:505–510 DOI 10.1007/s11825-009-0200-9
© Springer-Verlag 2009

R.C. Betz

Genetik der monogenen isolierten Alopezien

Zusammenfassung

Die monogen vererbten isolierten Alopezien umfassen eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener Formen von Haarlosigkeit/-verlust. Die klinische Unterteilung der isolierten Alopezien erfolgt nach Erkrankungsbeginn, betroffenen Regionen und Struktur des Haarschafts. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen, die Vererbung ist autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv. Seit der Identifizierung des Keratins *KRT86* als Ursache für die so genannte Monilethrix im Jahr 1997 konnten in der letzten Dekade Mutationen in 9 weiteren Genen für verschiedene Formen isolierter Alopezien identifiziert werden, darunter weitere Keratingene (*KRT81* und *KRT83*) für die Monilethrix, das Hairless-Gen für die Atrichia congenita/papuläre At-

richie, das Corneodesmosingen für die autosomal-dominante Form der Hypotrichosis simplex sowie die Gene Desmoglein 4, Lipase H und der G-Protein gekoppelte Rezeptor P2RY5 (*LPAR6*) für autosomal-rezessive Formen der Hypotrichose. Molekulargenetische und pathophysiologische Untersuchungen dieser seltenen Haarentwicklungsstörungen trugen entscheidend dazu bei, grundlegende Mechanismen des Haarausfalls und somit auch physiologische Mechanismen des Haarwachstums besser zu verstehen.

Schlüsselwörter

Alopezie · Hypotrichose · Atrichia congenita · Papuläre Atrichie · Monilethrix

Genetics of the monogenic isolated alopecias

Abstract

The monogenic inherited isolated alopecias comprise a group of clinically and genetically heterogeneous forms of hairlessness or hair loss. Clinical classification of the isolated alopecias is based on the onset of the disorder, the regions affected, and the structure of the hair shaft. Men and women are equally affected, and the mode of inheritance is autosomal dominant or autosomal recessive. Since the identification of the keratin gene *KRT86* as a cause of the so-called monilethrix in 1997, mutations in nine other genes have been identified for various isolated alopecias. These include other keratin genes for monilethrix (*KRT81* and *KRT83*), the hairless gene for atrichia congenita/papular atrichia, the cor-

neodesmosin gene for the autosomal dominant form of hypotrichosis simplex, and the genes desmoglein 4, lipase H, and the G-protein-coupled receptor P2RY5 (*LPAR6*) for the autosomal recessive forms of hypotrichosis. Molecular genetic and pathophysiologic studies of these rare disorders of hair development have contributed significantly to our understanding of the basic mechanisms of hair loss as well as the physiological mechanisms of hair growth.

Keywords

Alopecia · Hypotrichosis · Atrichia congenita · Papular atrichia · Monilethrix

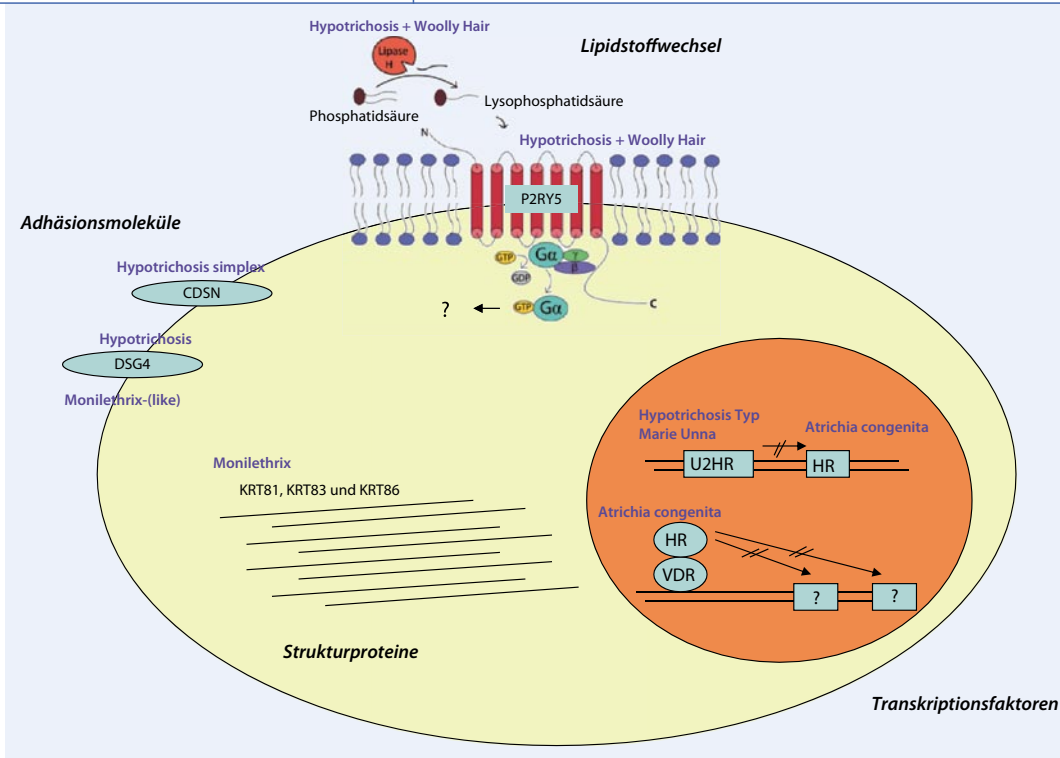


Abb. 2 ◀ Schematische Darstellung der bislang identifizierten Gene, in denen Mutationen zu isolierten Störungen des Haarkleides führen. (Mod. nach [11, 13])

nutzt wurden („hereditary hypotrichosis“, „hypotrichosis“, „localized autosomal recessive hypotrichosis“ usw.), die bis heute keine einheitliche Verwendung gefunden haben. Im engeren dermatologischen Sinne wird eine Hypotrichose nur dann als „simplex“ bezeichnet, wenn keine strukturellen Defekte am Haarschaft bestehen. Bei allen hereditären Formen der Hypotrichosis (simplex) beobachtet man eine (nahezu) vollständige Penetranz und ein vom Geschlecht unabhängiges klinisches Bild.

Die Hypotrichosis simplex (HS) ist klinisch und genetisch heterogen, sowohl ein autosomal-dominanter als auch ein autosomal-rezessiver Erbgang wurden beschrieben. Auf phänotypischer Ebene wird eine auf die Kopfhaut begrenzte Form („hypotrichosis simplex of the scalp“, HSS, MIM #146520) [9, 14] von einer generalisierten Form („generalized form of hypotrichosis simplex“, HSG) [7] unterschieden. Die Trennung zwischen HSS und HSG ist in manchen Fällen, besonders aufgrund der innerfamiliären Variabilität sehr schwierig, sodass in nicht eindeutig zuzuordnenden Fällen lediglich von HS gesprochen wird.

Bei der HSS ist das Haar bei der Geburt und in den ersten Lebensjahren normal

entwickelt. Ab Mitte der ersten Lebensdekade zeigt sich bei den Betroffenen ein gradueller, diffuser Haarausfall, der progressiv ist und bis zum Ende der 2. Lebensdekade zu einem Verlust der kompletten Kopfbehaarung führt (▣ **Abb. 1d**). Einige wenige, diffus verteilte Haare bleiben bei manchen Individuen bestehen. Die restliche Körperbehaarung, Augenbrauen, Augenwimpern, Bartwuchs sowie Haut, Zähne und Nägel sind normal entwickelt.

Bei der HSG ist die Alopezie nicht auf das Kopfhaar beschränkt, sondern betrifft auch andere behaarte Regionen wie Augenbrauen, Augenwimpern, Körperbehaarung und Geschlechtsbehaarung. Bezüglich des Erkrankungsbeginns und des Phänotyps zeigt die generalisierte Form eine erhebliche interfamiliäre Variabilität. Die Alopezie kann bei der Geburt vorhanden sein [7], in den ersten Lebensmonaten oder auch erst im Kindes- bzw. frühen Jugendalter [4] auftreten. Im Anfangsstadium der Erkrankung lassen sich bei der HS licht- und elektronenmikroskopisch keine strukturellen Veränderungen der Haare erkennen. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wurden elektronenmikroskopisch fokale Areale defekter kutikulärer Strukturen beobachtet. Die histopathologischen Befunde müssen jedoch kri-

tisch betrachtet werden, da in den bislang dokumentierten Familien nur von jeweils 1–2 Patienten Biopsien der Kopfhaut entnommen wurden und aus unterschiedlichen Stadien der Alopezie stammten.

Für die autosomal-dominant vererbte HSS konnten wir einen Genort auf Chromosom 6p21.3 lokalisieren [5] und Corneodesmosin (CDSN) als das verantwortliche Gen identifizieren [10]. Alle bislang bekannten Mutationen – lediglich 3 [10] – sind Stoppmutationen und in einem Bereich von 40 Aminosäuren in Exon 2 geclustert, was mit einem dominant-negativen Effekt des trunkeierten Proteins auf das Wildtypprotein zu vereinbaren wäre. CDSN ist ein spätes epidermales Differenzierungsglykoprotein, das funktionell als Keratinozytenadhäsionsmolekül eine wichtige Rolle spielt. Histologische und immunhistologische Analysen an Kopfhautbiopsien von Patienten zeigten eine Anhäufung der trunkeierten Form von CDSN in der dermalen Papille und in der Peripherie abortiver Haarfollikel in Aggregatform. Bei Western-Blot-Analysen wurde eine abnorme Proteolyse des epidermalen Wildtypproteins beobachtet, wohingegen das mutierte CDSN nicht nachweisbar war [10]. Es wird spekuliert, dass die beobachteten Proteinag-

gregate toxisch auf die Haarfollikelzellen wirken.

Für die autosomal-dominant vererbte HSG wurden auf Chromosom 18p11 [3] und auf Chromosom 2p25–p23 [17] 2 weitere Genorte berichtet, die verantwortlichen Gene konnten bislang nicht identifiziert werden.

Für autosomal-rezessive Formen der Hypotrichosis (simplex) wurden in den letzten Jahren mehrere Gene identifiziert. Hierzu zählen die Gene für Desmoglein 4 (*DSG4*), Lipase H (*LIPH*) und den G-Protein-gekoppelten Rezeptor *P2RY5* (*LPAR6*).

Bei Betroffenen mit einer autosomal-rezessiven Form der Hypotrichosis simplex (HS, MIM #611452) gelang uns kürzlich die Identifizierung und Charakterisierung des Gens *P2RY5* [11]. Bei dieser Form beginnt der Haarausfall im Alter von 3–6 Jahren und führt zu einer fortschreitenden Ausdünnung des Kopfhaares (▣ **Abb. 1e**). Die Körperbehaarung wird bei den älteren betroffenen Kindern als spärlich beschrieben [2]. Nach einer genomweiten Kopplungsanalyse, die das Gen in die Region 13q14.11–13q21.33 lokalisierte, wurden Mutationen im *P2RY5*-Gen, welches im Intron 17 des Retinoblastomgens liegt, identifiziert [11]. *P2Y5* ist damit der erste bekannte G-Protein-gekoppelte Rezeptor, der eine spezifische und essenzielle Rolle beim Haarwachstum erfüllt. Durch die Identifizierung des natürlichen Liganden Oleoyl-L- α -Lyso-phosphatidsäure (LPA) konnte *P2Y5* der Familie der LPA-Rezeptoren zugeordnet werden [11]. Der Rezeptor wurde zwischenzeitlich in *LPAR6* umbenannt. Mutationen im selben Gen zeigen noch einen weiteren Phänotyp, den so genannten „woolly hair“-Typ, der durch dicht gekräuseltes Haar auffällig wird, welches entweder distinkt oder in Kombination mit verschiedenen Schweregraden einer Hypotrichose beschrieben wird [12]. Es wurden bislang über das gesamte Gen verteilt verschiedenste Mutationen, darunter Missense- und Stoppmutationen sowie Insertionen und Deletionen für beide Phänotypen beschrieben. Es konnte aber weder eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation gezeigt werden, um den „woolly hair“- vom Alopeziophänotyp molekulargenetisch zu differenzieren noch sind diese Patienten

klinisch von den im nächsten Abschnitt genannten Patienten mit Mutationen im *LIPH*-Gen zu unterscheiden.

Kazantseva et al. [8] identifizierten 2006 für eine erbliche Form der Hypotrichose (MIM #604379) Mutationen im Enzym *LIPH* in 50 Familien aus der Volga-Ural-Region [8]. Die Betroffenen zeigten ein gestörtes Haarwachstum der Kopf- und Körperbehaarung von Geburt an mit dicht gekräuselttem Haar, welches zu einem progressiven Haarausfall führt (▣ **Abb. 1f**). Histopathologische Untersuchungen zeigten eine abnormale Haarfollikelmorphologie und -dystrophie und brüchiges Haar. In der betroffenen russischen Bevölkerung wurde eine Deletion im *LIPH*-Gen auf Chromosom 3q27 identifiziert, die durch eine durch Retroposons vermittelte Rekombination zustande kommt. In nachfolgenden Berichten wurden hauptsächlich Deletionsmutationen, aber auch Duplikationen und Missense-Mutationen berichtet. Das *LIPH*-Gen kodiert für die Phospholipase H, ein Enzym, welches die Produktion bioaktiver Lipide reguliert und Phosphatidsäure in LPA umwandelt. Mit der Identifikation von LPA als Ligand an *P2RY5* (*LPAR6*) konnten wir den Rezeptor ausmachen, der die Wirkung von LPA in die Zelle hinein vermittelt und damit den Signaltransduktionsweg vervollständigen [11].

Betroffene mit Mutationen im *DSG4*-Gen zeigen eine Hypotrichose, die sich v. a. am Kopfhaar, Stamm und Extremitäten manifestiert und weniger die Gesichts-, Achsel- und Schambehaarung betrifft. Die Haare sind brüchig und fühlen sich rau und drahtig an. Teils finden sich spitz zulaufende Haarenden und Auftreibungen am Haarschaft. Das spärliche Haarwachstum kann an der Kopfhaut mit Juckreiz, Rötung und follikulärer Hyperkeratose begleitet sein.

Mutationen im *DSG4*-Gen wurden bislang überwiegend in der pakistanischen Bevölkerung gefunden, die häufigste beschriebene Mutation ist eine große intragenische Deletion der Exons 5–8. Sequenzmotive in dieser deletierten Region sind kritisch für eine intakte Zell-Zell-Adhäsion. *DSG4* gehört zum desmosomalen Cadherin-Gen-Cluster und ist somit hauptverantwortlich für die Keratinozytenzelladhäsion und die Koordination der

Transition von Proliferation zur Differenzierung im Haarfollikel. Der menschliche Phänotyp ist allelisch mit den Maus- und Rattenmutanten „lanceolate hair“, für die Mutationen in den syntenen *DSG4*-Genen bekannt sind.

Ausblick

Gerade in der letzten Dekade konnte mit der Identifizierung von 10 humanen Genen für isolierte monogene Alopezien ein enormer Fortschritt im Bereich der Haarfollikelbiologie erzielt werden. Bei der Zusammenschau aller Gene (▣ **Abb. 2**) bleiben jedoch immer noch etliche Fragen offen, inwiefern die einzelnen Gene funktionell im Karussell des Haarzyklus und der Haarfollikelmorphologie zusammenhängen. Zumindest konnte kürzlich mit *P2Y5*, dessen Liganden LPA und *LIPH* ein für die Haarbiologie völlig neuer Stoffwechselweg entschlüsselt werden, der Zusammenhänge mit dem Lipidstoffwechsel für das Haarwachstum vermuten lässt.

Die Identifizierung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors *P2Y5* (*LPAR6*) stellt darüber hinaus eine besonders interessante Grundlage für mögliche Therapieansätze dar, da G-Protein-gekoppelte Rezeptoren häufig als Angriffspunkte für Medikamente in der Pharmaindustrie eingesetzt werden und sich mit der Identifizierung des Liganden Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Wirkstoffe ergeben. Optimal wäre es, einen im Vergleich zu LPA noch potenteren Agonisten zu finden. Dieser könnte dann auch als therapeutischer Wirkstoff oder als Leitsubstanz zur Entwicklung eines Medikaments in pharmazeutischen Unternehmen dienen, der gegen Haarausfall oder aber auch gegen übermäßiges Haarwachstum eingesetzt werden kann. Bislang gibt es – außer Minoxidil und Finasteride für die androgenetische Alopezie – keine Therapie, die gegen Haarausfall eine effektive Wirkung zeigt. Für Strukturproteine (Keratine), Adhäsionsproteine (Cadherine, Desmogleine oder Corneodesmosin) sowie Transkriptionsfaktoren (HR, Vitamin-D-Rezeptor) wurden bislang keine Konzepte erstellt, die in absehbarer Zeit auf eine Therapie hoffen lassen. Neue Einsichten in die molekularen Mechanismen zum Haarwachstum werden möglicherweise hel-

fen, neue rationale Therapien zu entwickeln, die dann nicht speziell auf die Heilung monogener Alopezien, sondern vielmehr auf die häufigen, genetisch komplexen Alopezien abzielen.

Eine interessante Beobachtung konnte in den letzten Jahren mit der Identifizierung von Mutationen in Keratingenen, im *DSG4*-Gen und im *P2RY5(LPAR6)*-Gen gemacht werden. Die sich daraus ableitenden Phänotypen zeigen sowohl strukturelle Defekte am Haarschaft mit brüchigem, fragilem Haar als auch Alopeziephänotypen mit teilweise überlappenden Phänotypen. Weitere Untersuchungen werden zeigen, inwieweit Haarschaftanomalien und Alopezien in Zusammenhang stehen.

Die Aufarbeitung der komplexen Prozesse des Haarwachstums wird noch Jahre in Anspruch nehmen. Letztendlich wird jedoch jedes neu identifizierte Alopeziegen einen kleinen Baustein zur komplizierten und bislang nur in ihren Grundzügen verstandenen Biologie des Haarwachstums beitragen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R.C. Betz
 Institut für Humangenetik,
 Biomedizinisches Zentrum,
 Universitätsklinikum Bonn AöR
 Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn
 regina.betz@uni-bonn.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V et al (1998) Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. *Science* 279:720–724
- Al Aboud K, Al Hawsawi K, Al Aboud D, Al Githami A (2002) Hereditary hypotrichosis simplex: report of a family. *Clin Exp Dermatol* 27:654–656
- Baumer A, Belli S, Trueb RM, Schinzel A (2000) An autosomal dominant form of hereditary hypotrichosis simplex maps to 18p11.32–p11.23 in an Italian family. *Eur J Hum Genet* 8:443–448
- Bentley-Phillips B, Grace HJ (1979) Hereditary hypotrichosis. A previously undescribed syndrome. *Br J Dermatol* 101:331–339
- Betz RC, Lee YA, Bygum A et al (2000) A gene for hypotrichosis simplex of the scalp maps to chromosome 6p21.3. *Am J Hum Genet* 66:1979–1983
- Cichon S, Anker M, Vogt IR et al (1998) Cloning, genomic organization, alternative transcripts and mutational analysis of the gene responsible for autosomal recessive universal congenital alopecia. *Hum Mol Genet* 7:1671–1679
- Just M, Ribera M, Fuente MJ et al (1998) Hereditary hypotrichosis simplex. *Dermatology* 196:339–342
- Kazantseva A, Goltsov A, Zinchenko R et al (2006) Human hair growth deficiency is linked to a genetic defect in the phospholipase gene *LIPH*. *Science* 314:982–985
- Kohn G, Metzker A (1987) Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. *Clin Genet* 32:120–124
- Levy-Nissenbaum E, Betz RC, Frydman M et al (2003) Hypotrichosis simplex of the scalp is associated with nonsense mutations in *CDSN* encoding corneodesmosin. *Nat Genet* 34:151–153
- Pasternack SM, von Kügelgen I, Aboud KA et al (2008) G protein-coupled receptor P2Y5 and its ligand LPA are involved in maintenance of human hair growth. *Nat Genet* 40:329–334
- Shimomura Y, Wajid M, Ishii Y et al (2008) Disruption of P2RY5, an orphan G protein-coupled receptor, underlies autosomal recessive woolly hair. *Nat Genet* 40:335–339
- Sprecher E (2008) News and views. *Nat Genet* 40:265–266
- Toribio J, Quinones PA (1974) Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Br J Dermatol* 91:687–696
- Van Steensel M, Smith FJ, Steijlen PM et al (1999) The gene for hypotrichosis of Marie Unna maps between D8S258 and D8S298: exclusion of the hr gene by cDNA and genomic sequencing. *Am J Hum Genet* 65:413–419
- Van Steensel MA, Steijlen PM, Bladergroen RS et al (2005) A missense mutation in the type II hair keratin hHb3 is associated with monilethrix. *J Med Genet* 42:e19
- Wang PG, Gao M, Cui Y et al (2007) A new clinical variant of hereditary localized alopecia: report of a Chinese family mapped to chromosome 2p25.1–2p23.2. *J Invest Dermatol* 127:1776–1779
- Wen Y, Liu Y, Xu Y et al (2009) Loss-of-function mutations of an inhibitory upstream ORF in the human hairless transcript cause Marie Unna hereditary hypotrichosis. *Nat Genet* 41:228–233
- Winter H, Labreze C, Chapalain V et al (1998) A variable monilethrix phenotype associated with a novel mutation, Glu402Lys, in the helix termination motif of the type II hair keratin hHb1. *J Invest Dermatol* 111:169–172
- Yang S, Gao M, Cui Y et al (2005) Identification of a novel locus for Marie Unna hereditary hypotrichosis to a 17.5 cM interval at 1p21.1–1q21.3. *J Invest Dermatol* 125:711–714
- Zlotogorski A, Marek D, Horev L et al (2006) An autosomal recessive form of monilethrix is caused by mutations in *DSG4*: clinical overlap with localized autosomal recessive hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 126:1292–1296

Reform des Schwangerschaftskonfliktgesetzes

Am 1. Januar 2010 tritt ein neues Gesetz zur Änderung des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (SchKG) in Kraft (<http://www.bmfsfj.de/bmfsfj/generator/BMFSFJ/gesetze,did=70182.html>). Die wichtigste Änderung ist die Verpflichtung die Schwangeren besser aufzuklären, wozu die Ärzte Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zum Leben mit Behinderungen den Schwangeren aushändigen müssen. Das entsprechende Informationsmaterial kann ab dem 1. Januar 2010 angefordert werden (<http://www.bzga.de/?id=medien>). Folgende Broschüren stehen zur Verfügung: Aufklärungsbroschüren zum Leben mit einem geistig oder körperlich behinderten Kind; Informationen zum Leben von Menschen mit einer geistigen oder körperlichen Behinderung; Hinweis auf den Rechtsanspruch auf Beratung durch psychosoziale Beratungsstellen nach § 2 Schwangerschaftskonfliktgesetz; Kontaktadressen von Selbsthilfegruppen, psychosozialen Beratungsstellen sowie Behindertenverbänden und Verbänden von Eltern behinderter Kinder.

Zusätzlich muss jetzt in der Regel zwischen Indikationsstellung und Durchführung des Schwangerschaftsabbruches eine Bedenkzeit von drei Tagen eingehalten werden. Der Schwangeren muss die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung und der Kontakt zu Selbsthilfegruppen angeboten werden.

(Redaktion GfH)