

Neues Gen führt beim Menschen zu Haarlosigkeit

Wissenschaftler der Universitäten Bonn und Peking finden seltenen Gendefekt

Haarlosigkeit, Hautveränderungen, eine starke Überempfindlichkeit gegen Licht: Das sind die Symptome des so genannten IFAP-Syndroms. Wissenschaftler der Universitäten Peking, Hamburg und Bonn haben nun einen Gendefekt identifiziert, der die seltene Störung auslöst. Die Ergebnisse sind im „American Journal of Human Genetics“ erschienen.

Das IFAP-Syndrom ist sehr selten; deutschlandweit leiden vermutlich nicht einmal 100 Menschen unter dieser angeborenen Störung. Die Betroffenen sind spärlich behaart bis hin zu kompletter Haarlosigkeit, selbst Augenbrauen und Wimpern können ihnen fehlen. Ihre Haut ist oft schuppenartig verhornt; Sonnen- oder starkes Kunstlicht schmerzt ihnen in den Augen. Das Kürzel „IFAP“ steht für die medizinischen Bezeichnungen dieser drei Leitsymptome.

Bereits 2009 konnte eine Arbeitsgruppe der Universität Marburg um Prof. Dr. Karl-Heinz Grzeschik Mutationen identifizieren, die das Syndrom auslöst. Sie betrifft eine Erbanlage auf dem X-Chromosom. Dieses ist bei Frauen doppelt vorhanden; sie können dem Defekt daher meist ein intaktes Gen entgegensetzen und erkranken selber nicht oder nur schwach. Männer haben dagegen nur ein X-Chromosom und können die Mutation nicht kompensieren. „Die Veränderung erklärt also vor allem IFAP-Erkrankungen bei Jungen und Männern“, betont Prof. Dr. Regina Betz vom Institut der Humangenetik der Universität Bonn, die schon an der damaligen Studie beteiligt war.

Als Betz und ihre Kollegen auf ein Mädchen mit denselben Symptomen stießen, war daher ihre Neugierde geweckt. Da sowohl Vater als auch Mutter der Betroffenen gesund waren, vermuteten sie eine spontane Mutation als Ursache. Sie verglichen daher sämtliche Gene der Eltern mit denen ihrer Tochter. Tatsächlich stießen sie dabei auf eine Erbanlage, die bei der Patientin gegenüber ihren Eltern verändert war. „Es handelt sich um das Gen für einen so genannten Transkriptionsfaktor“, erklärt Betz. „Dieser Faktor reguliert die Aktivität vieler weiterer Erbanlagen, die im Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen.“

Um seine Funktion zu erfüllen, muss der Transkriptionsfaktor mit dem Kürzel SREBP-1 in den Zellkern gelangen. Denn der Kern beherbergt die Chromosomen, auf denen wiederum sämtliche Gene gespeichert sind. Die gefundene Mutation verhindert den Transport in den Kern. „Da wir anfänglich nur eine Patientin mit einem solchen Defekt hatten, konnten wir nicht ganz sicher sein, dass er tatsächlich Ursache des IFAP-Syndroms ist“, betont Aytaj Humbatova, die am Institut für Humangenetik zum Thema „genetisch bedingte Haarlosigkeit“ promoviert.

Pekinger Arbeitsgruppe macht dieselbe Entdeckung

Deshalb fahndeten die Wissenschaftler nach weiteren IFAP-Fällen, die eine Mutation im selben Gen aufwiesen – mit Erfolg: Bei vier Patienten der ehemaligen Marburger Arbeitsgruppe wurden sie fündig. Noch mehr Gewicht bekam der Befund jedoch, als Wissenschaftler um den Dermatologen Prof. Dr. Zhimiao Lin vom Peking University First Hospital Kontakt zu den deutschen Forschern aufnahmen. Sie waren nämlich bei zwei vom IFAP-Syndrom betroffenen Familien auf Veränderungen desselben Gens gestoßen. Hinzu kam ein Fall aus Hamburg und ein weiterer aus China. „Die Stelle, die für den Transport des Transkriptionsfaktors in den Zellkern wichtig ist, scheint besonders

anfällig für Mutationen zu sein“, erläutert Humbatova.

Die Pekinger Arbeitsgruppe konnte zusammen mit ihren Bonner Kollegen zwei Proteine identifizieren, die als Folge der Mutation fehlreguliert werden. Eine davon spielt unter anderem bei der Synthese von Cholesterin eine wichtige Rolle. Ist SREBP-1 defekt, wird sie nicht mehr so häufig abgelesen. Folge ist ein Cholesterinmangel. „Dieser betrifft aber vor allem die Haut und die Haarwurzel-Zellen“, erklärt Prof. Lin. „Der Blutcholesterinspiegel ändert sich durch die Mutation dagegen nicht. Es gibt getrennte Stoffwechselwege für die Cholesterin-Herstellung, die jeweils in unterschiedlichen Geweben und Organen aktiv sind.“

Mittelfristig könnte die Studie auch neue Wege zur Behandlung des IFAP-Syndroms eröffnen. Vielleicht lässt sich zum Beispiel der Cholesterinmangel in der Haut durch spezielle fetthaltige Salben verbessern. Ob das wirklich funktioniert, müssen aber noch weitere Studien zeigen. Schon jetzt gewähren die Ergebnisse jedoch einen Einblick in die vielfältigen Prozesse, die für eine gesunde Entwicklung von Haut und Haaren zusammenspielen müssen.

Publikation: Huijun Wang u.a.: Mutations in SREBF1, Encoding Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1, Cause Autosomal Dominant IFAP Syndrome; American Journal of Human Genetics; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.05.006>