

26. Jahrestagung der ÖGDKA

Wien, 15.10.2016

Einfluss der Sexualhormone auf das Haarwachstum: What's New?

Prof. Dr. med. WenChieh Chen

¹IZZ-Immunologie Zentrum Zürich, Zürich, Schweiz

²Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Technische Universität München, München, Deutschland

Einfluss der Sexualhormone auf das Haarwachstum

Fragestellungen aus klinischer Sicht

- Wie wirken Androgene bei androgenetischer Alopezie (AGA)?
- Was ist AGA der Frau (female AGA)?
 - Was ist weiblicher Typ der AGA des Mannes?
- Adipositas, Alopezie und Hirsutismus?

Sexualhormone

- Steroidhormone

- Androgene

- Östrogene

- Progesteron

- Glykoproteine

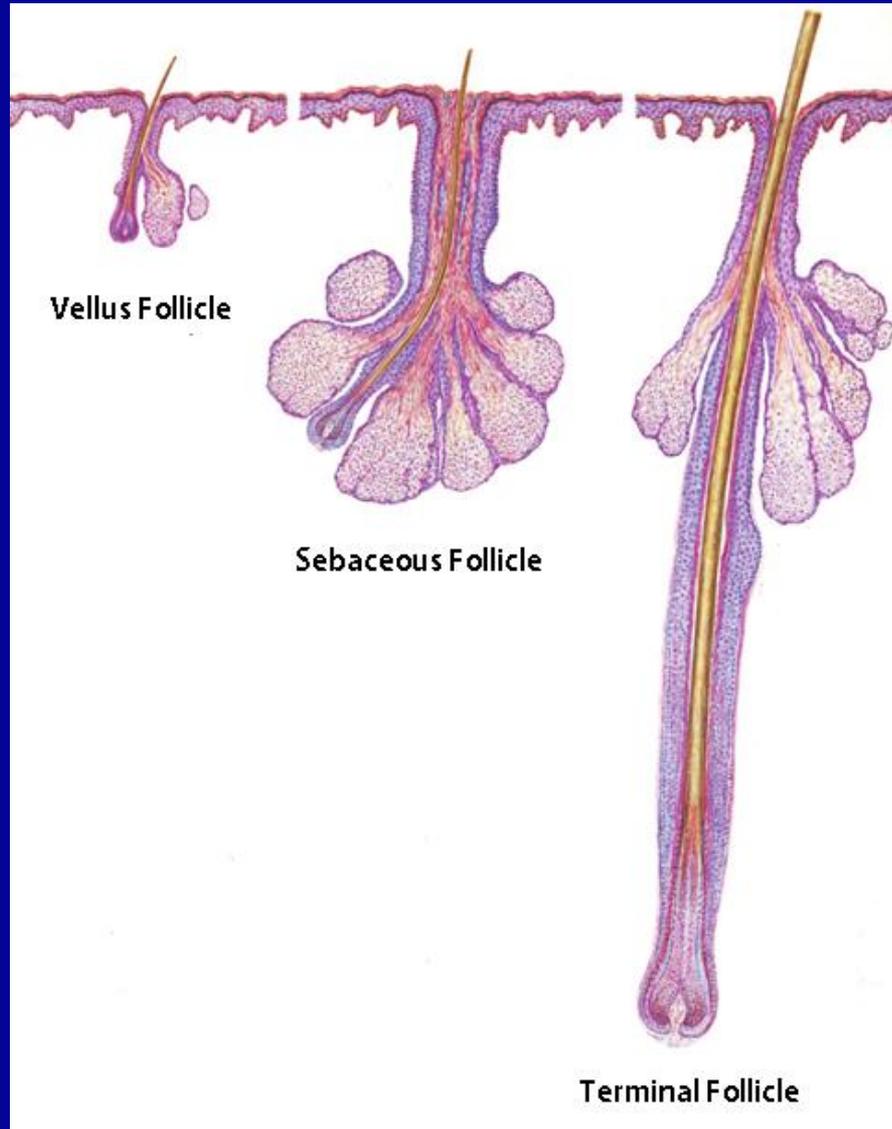
- FSH

- LH

- hCG

- Prolaktin

Typen von Haarfollikeln



Einfluss und die Folgen: Haarverlust/Überbehaarung

- Terminalhaarfollikel
 - Androgenetische Alopezie (AGA)
 - Hypotrichosis barbae
 - Hypertrichose
- Vellushaarfollikel
 - Hirsutismus

Die veränderten Haare

What is known?

- Miniaturisierung der Haarfollikeln bei AGA
 - Miniaturisierte Terminalhaarfollikeln, Vellushaarfollikeln, oder *regressiv veränderte Terminalhaarfollikeln* (Prof. CE Orfanos, Berlin, Deutschland)
- Hirsutische Haare bei Frauen
 - Pigmentierte Vellushaare, Terminalhaare oder *Intermediärhaare* (Prof. CE Orfanos, Berlin, Deutschland)

Einfluss der Sexualhormone auf das Haarwachstum

Fragestellungen aus klinischer Sicht

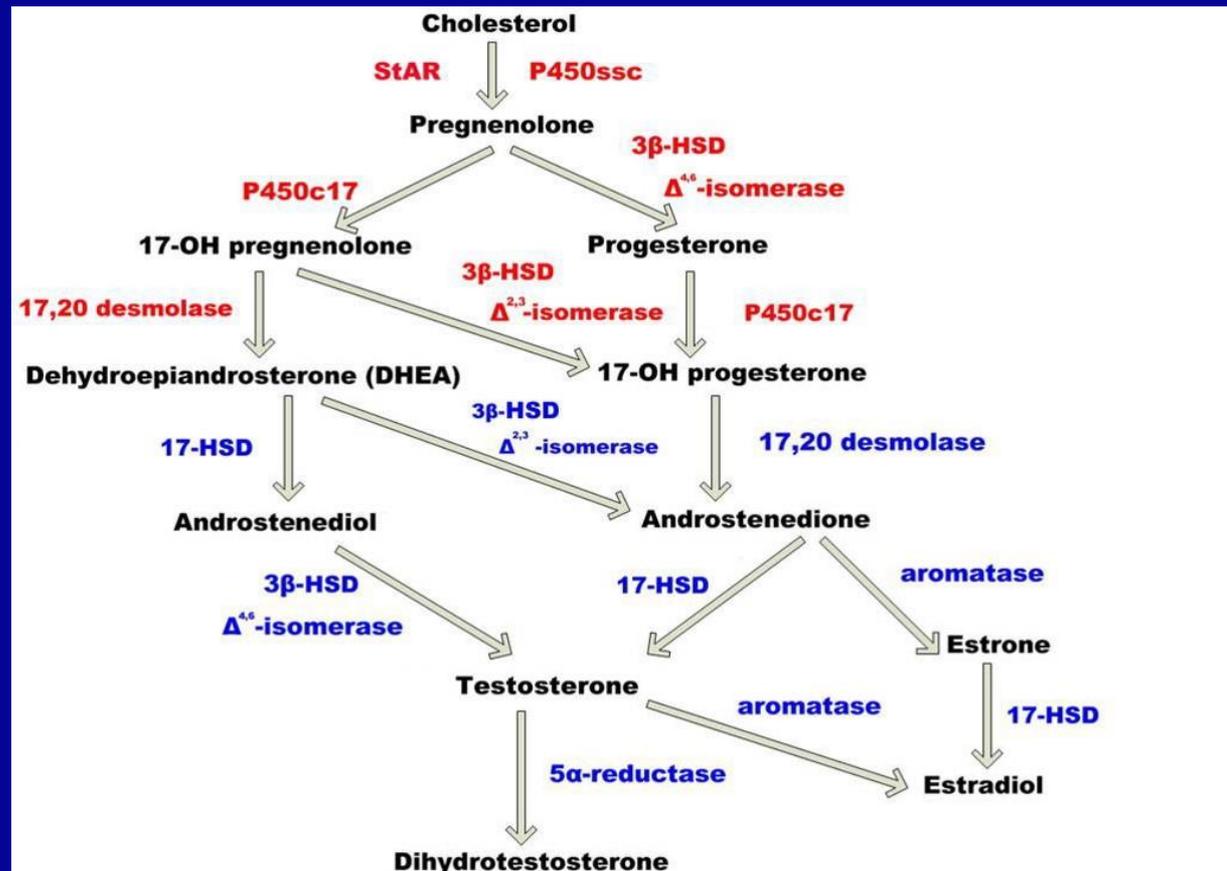
- Wie wirken Androgene bei AGA?
- Was ist AGA der Frau (female AGA)?
 - Was ist weiblicher Typ der AGA des Mannes?
- Adipositas, Alopezie und Hirsutismus?

Wie wirken Androgene bei AGA?

- In-situ Androgenbiosynthese
- Expression der Androgenrezeptoren (AR)
- Downstream-Mediatoren der Androgenwirkungen

Androgenbiosynthese

What is known?



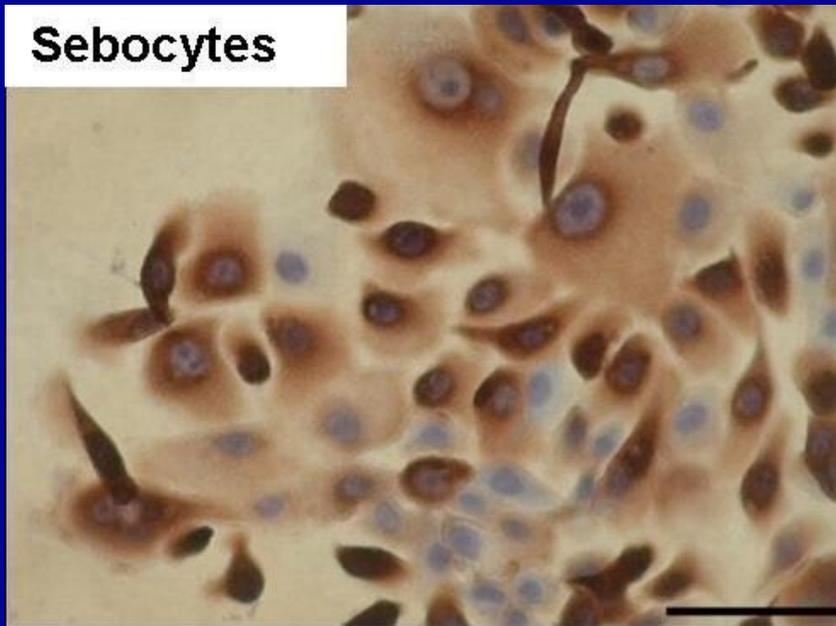
AGA: In-situ Androgenbiosynthese

What is known?

- ↑ Expression im frontoparietalen Kopfbereich
 - Das Steroid-Acute-Regulatory-Protein (StAR)
 - Typ I-3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (HSD)
 - Typ II 5 α -Reduktase
- Kontrovers
 - Typ I 5 α -Reduktase
 - Steroidsulfatase
 - Aromatase

In-situ Androgenbiosynthese

Erhöhte kutane Expression des StAR-Proteins bei androgenetischer Alopezie

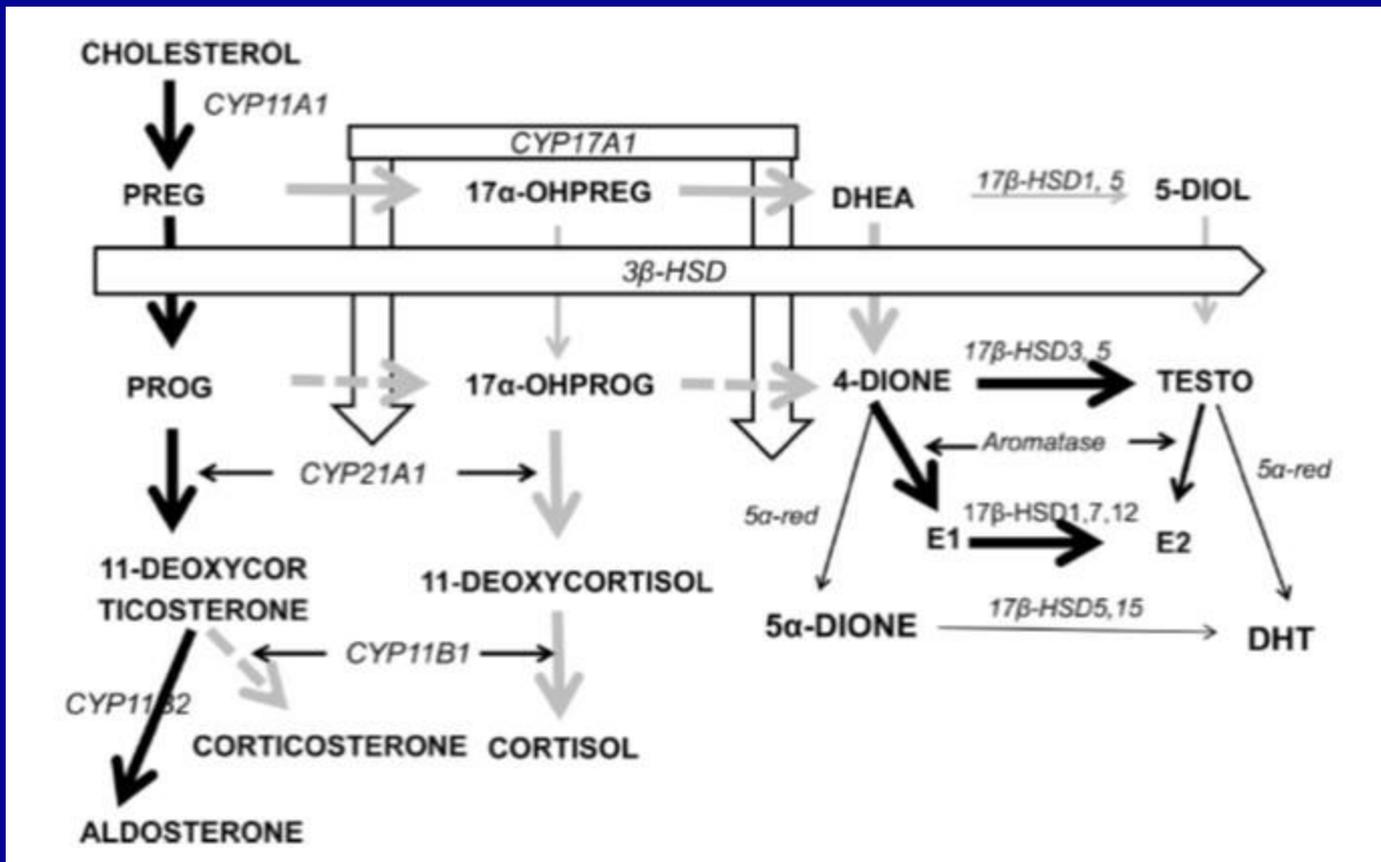


In-situ Androgenbiosynthese

What's new?

- Testosteron (T)-unabhängige Synthese des Dihydrotestosterons (DHT)
- Katalyse durch Aromatase und 5α -Reduktase vor 17β - $(17\beta\text{-HSD})$
- Nachgewiesen in SZ95-Sebozyten, bei Patienten mit 21-Hydroxylase-Mangel, DU-145-Prostatakarzinomzellen und JEG-3 Chorionkarzinomzellen
- Bedeutung In Haarfollikeln (Dermalpapillen-Zellen)?

Hintertürwege der DHT-Synthese



In-situ Androgenbiosynthese

What is new?

- 5 α -Reductase 3 (SRD5A3)
 - Chromosom 4q12.
 - Polyprenolreduktase, entscheidend in der Frühphase der N-Glykosylierung von Proteinen
 - Kongenitale Glykosylierungsstörung, Typ 1Q: Hypertrichose
 - Kahrizi-Syndrom

Expression der Androgenrezeptoren (AR)

What is known:

- Lokalisation: Dermalpapillen und äußere Wurzelscheide der Haarfollikeln
- Regionale Unterschiede: frontal > okzipital
- Genderunterschiede: Männer > Frauen
- AGA: kahle > behaarte Kopfbereiche
- Androgensensitivität: inverse Korrelation zwischen der Anzahl der CAG-Triplett-Repeatslänge im AR-Gen und der Transkriptionsaktivität der AR

Wie funktioniert Haartransplantation?

Androgeninsensitivität der okzipitalen Haarfollikeln
durch fehlende Androgenrezeptoren



Wirkmechanismen der Sexualhormone

What is known?

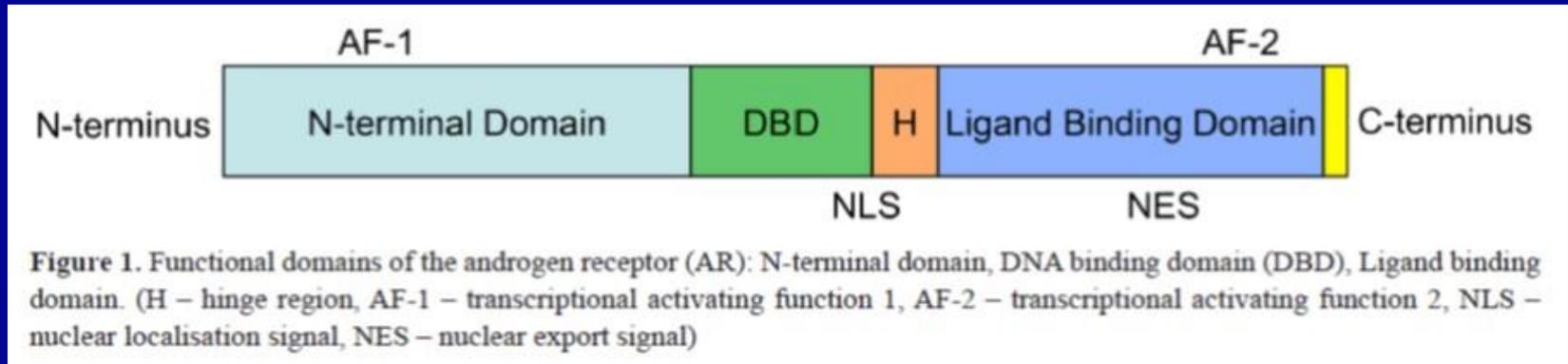
- Ligandenabhängig
 - Genetisch: nukleäre/zytosolische Rezeptoren, Gentranskription, Zellaktivierung, langsamer
 - Nicht-genetisch: Membranrezeptoren ohne DNS-Bindung, Phosphorylierung, Zellzyklus/Apoptose, rascher

What is new?

- Ligandenunabhängige Aktivierung der Androgenrezeptoren (AR)

Expression der Androgenrezeptor

- What is known?



AF1: Ligandenunabhängige Transkription

AF2: Ligandenabhängige

Transkription/Koregulatorbindungsstelle/Unterschied zu anderen nukleären Steroidhormonrezeptoren

NLS: Importieren der AR in den Zellkern

NES: Exportieren der AR ins Zytoplasma

Ligandenabhängige Androgenwirkung

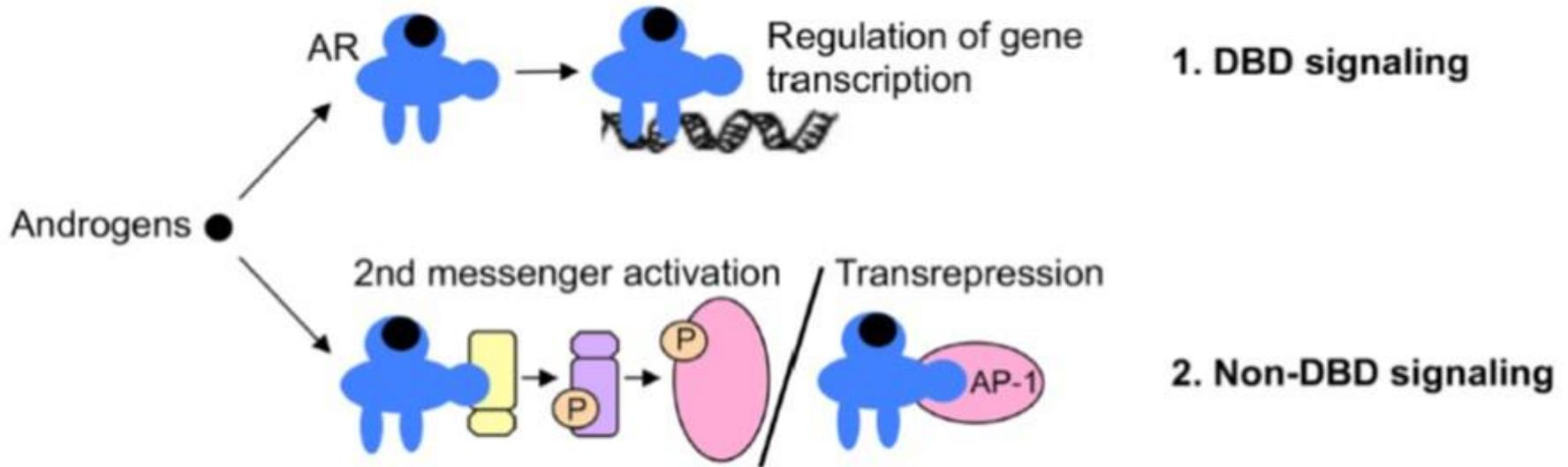


Figure 2. Mechanisms of ligand-dependent androgen receptor (AR) action: (1) DNA binding-dependent (DBD) and (2) non-DNA binding (DBD)-dependent. (AP-1 – activator protein 1) Reproduced from Rana *et al.* (ref. 3) with permission.

Ligandenunabhängige Aktivierung der AR

What is new?

- Durch Phosphorylierung der AR oder Interaktion mit Koaktivatoren
 - IL-6
 - Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF)
 - Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF)
- Klinische Relevanz
 - Hormonresistenz des Prostatakarzinoms
 - Aktivierung der AR bei der AGA der Frau?

AGA: CAG-Polymorphismus im AR-Gen

What is known?

- Normalbereich der CAG-Wiederholung: 11–31
- Uneinheitliche Datenlage bei androgen-bedingten Dermatosen

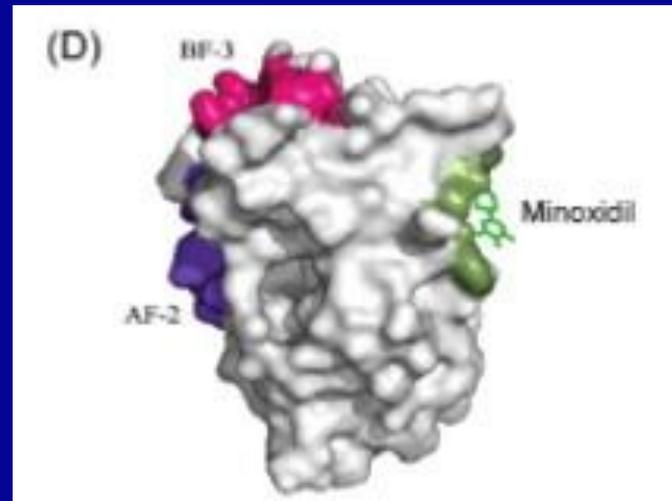
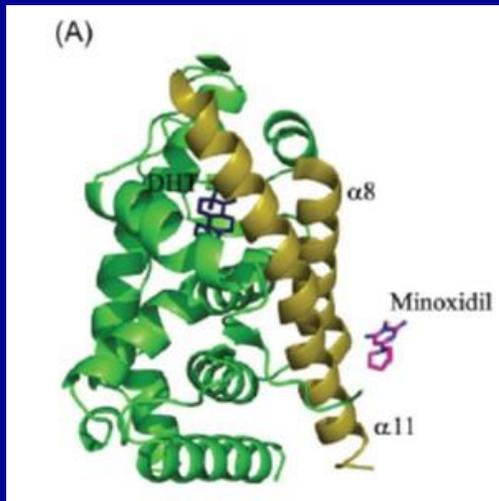
What is new?

- Fragliche Assoziation der CAG-Repeatlänge im Normalbereich mit dem klinischen Schweregrad der Androgenisierung
- Genderunterschiede?

Minoxidil: Wirkmechanismen bei AGA

What is new?

- Minoxidil
 - Bindung direkt an AR, Bildung einer Minoxidil-AR-LBD Komplexstruktur in einem Ko-Krystal-Model
 - Verminderung der AR-Transkriptionsaktivität und der Stabilität der AR-Proteine in den Dermalpapillen-Zellen



Downstream Mediatoren der Androgenwirkung bei AGA

What is known?

- Regionale Unterschiede der Terminalhaare
 - Fronto-parietal: androgen-überempfindlich
 - Okzipital: androgen-unempfindlich
 - Bart/Pubis/axillär: androgen-abhängig
- Verschiedene Mediatoren exprimiert in den Dermalpapillen-Zellen unterschiedlicher Kopfbereiche
 - Bart: positive Mediatoren, IGF-1, Wnt/ β -Catenin-Signaling
 - AGA: negative Mediatoren, TGF- β 1, TGF- β 2, Oncostatin, Dickkopf1

Inui S et al. FASEB J 2002; Itami S et al. J Investig Dermatol Symp Proc 2005

Kwack MH et al. J Invest Dermatol 2008; Yu M et al. Exp Dermatol 2008; Kitagawa T et al. J Clin Endocrinol Metab 2009

Mediatoren der Androgenwirkung bei AGA

What is new?

- Positive Mediatoren: mTOR
- Negative Mediatoren: IL-6, PGD2, Neurotrophin 4, TR3

Garza LA et al. Sci Transl Med 2012; Kwack MH et al. J Invest Dermatol 2012; Leirós GJ et al. Br J Dermatol 2012; Uchiyama C et al. Biol Pharm Bull 2012; Kang JL et al. Eur J Pharmacol 2015; Xie L et al. Lab Invest 2016

IL-6 und Haarwachstumshemmung

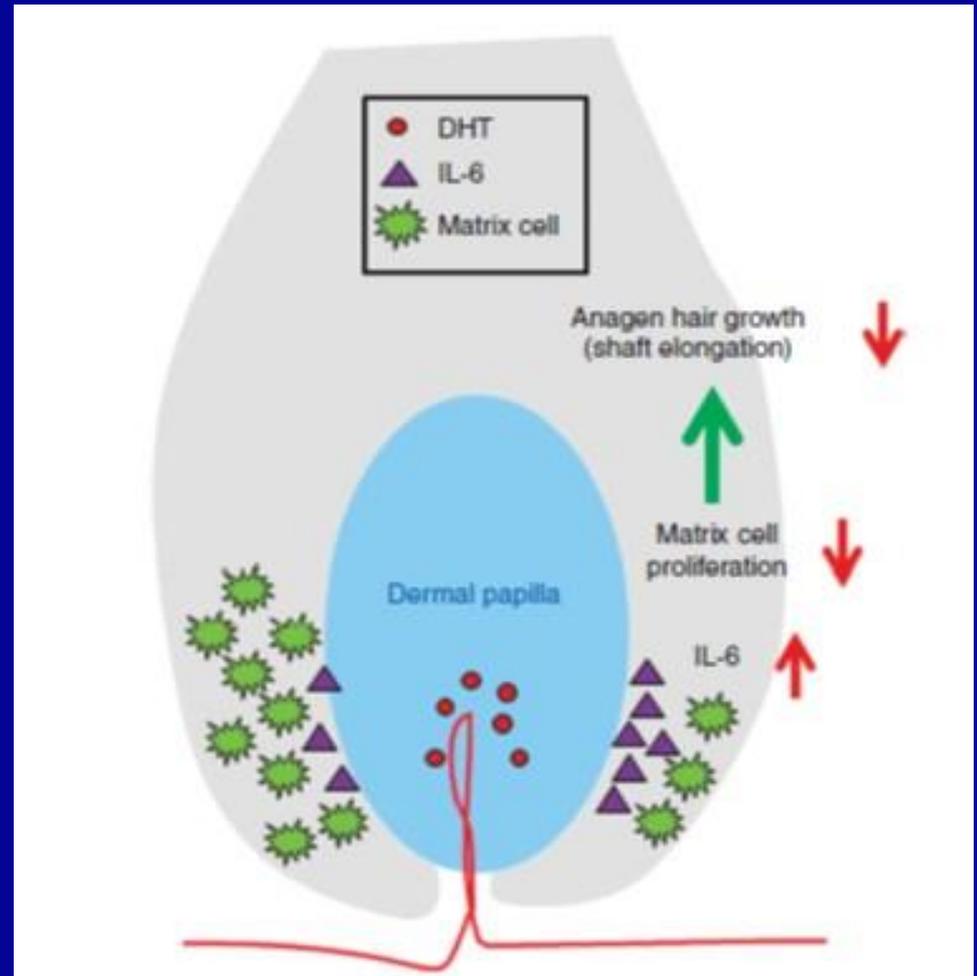
What is known?

- Expression von IL-6 und Oncostatin M in den Dermalpapillen-Zellen und in der äußeren Wurzelscheide der humanen Haarfollikeln
- Expression von IL-6r und Oncostatin Mr nur in der äußeren Wurzelscheide
- Injektion von Oncostatin M hemmte das Haarwachstum der Mäuse

IL-6 und Haarwachstum bei AGA

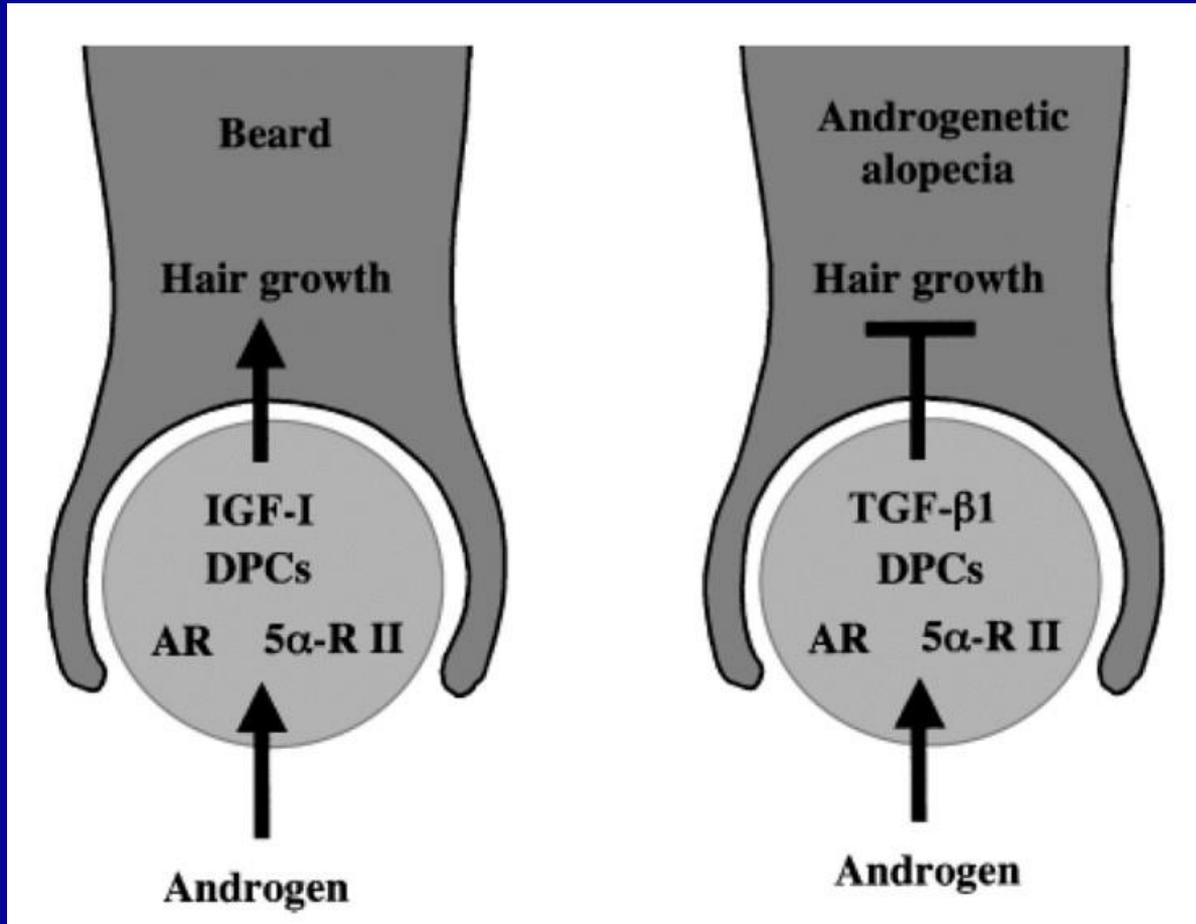
What is new?

- DHT stimulierte die IL-6-Sekretion von DP
- rhIL-6 hemmt die Haarschaftelongation in der Organkultur der humanen Haarfollikel
- Injektion des rhIL-6 induzierte eine verfrühte Katagenphase bei Mäusen



Mediatoren der Androgenwirkung auf das Haarwachstum

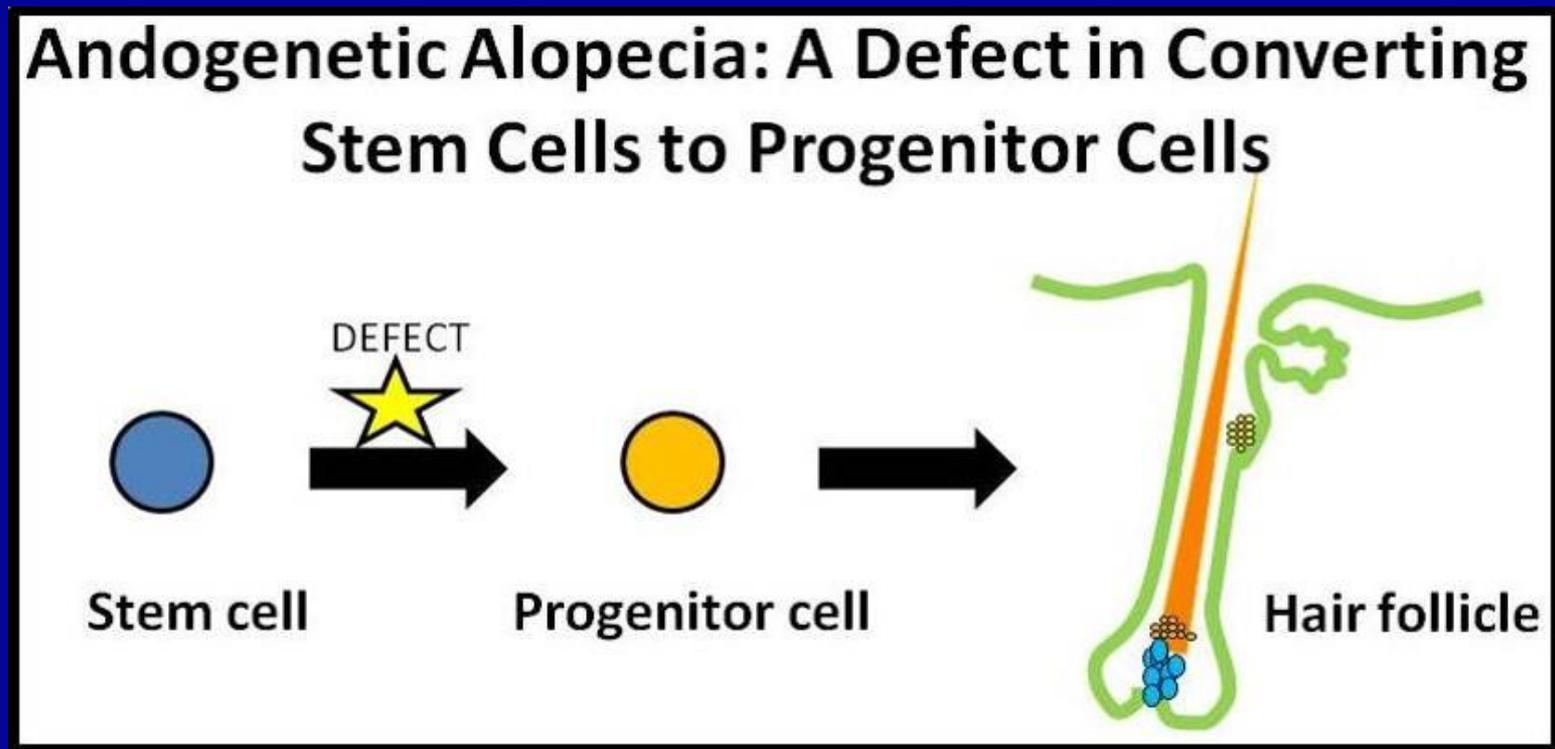
Wnt/ β -
Catenin
mTOR



TGF- β 2
Dickkopf1
IL-6
PGD2
TR3
NT4

Veränderung der Haarstammzellen bei AGA?

KRT15^{hi} Stammzellen; Progenitor-Zellen: CD200-reiche Zellen im 2. Hair Germ/CD34-positive Zellen in der äußeren Wurzelscheide



Androgenwirkung auf Haarstammzellen bei AGA?

- β -Catenin überexprimierende transgene Maus
 - DHT-Behandlung blockierte die β -Catenin-bedingte Induktion des Haarwachstums und hemmte die β -Catenin-vermittelte Umwandlung der Talgdrüsen in die Haarfollikeln

Östrogen, Progesteron und AGA

Einfluss der Sexualhormone auf das Haarwachstum

Fragestellungen aus klinischer Sicht

- Wie wirken Androgene bei AGA?
- Was ist AGA der Frau (Frauen-AGA, female AGA)?
Was ist weiblicher Typ der AGA des Mannes?
- Adipositas, Alopezie und Hirsutismus?

AGA der Frau versus weibliche AGA des Mannes

- Female-Pattern-Hair Loss: das gleiche Problem?
 - AGA der Frau (Frauen-AGA, female AGA)
 - Weiblicher Typ der AGA des Mannes
- Schutzwirkung der Östrogene bei AGA?
- Therapieverlauf
 - Antiandrogene bei AGA der Frau
 - Cross-Sex Hormontherapie bei Transfrauen
 - Hormonersatztherapie nach der Menopause
 - Östrogenmodulatoren bei gynäkologischen Karzinomen
- Genetik

Östrogenrezeptor: ER α , ER β

What is known?

● Expression

- ER α : Mamma, Endometrium
- ER β : Ovar, Knochen, Herz, Prostata, Haut...

● Funktion

- Gleiche Affinität für Östrogen und identische Regulation der ER-responsiven Gene
- Variable ER α /ER β -Ratio und Heterodimere in verschiedenen Gewebearten und in der Krankheitsphase
- SERM (Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren): spezifisch für Gewebe und Bindungsstelle, je nach Änderung von Coregulatoren/Coaktivatoren/Corepressoren

Progesteronrezeptor: PR-A, PR-B

What is known?

- PR-A, PR-B
 - Unterschiedliche Expression in Geweben/Organen und zu unterschiedlichen Zeiten der Menstruationsphase
 - PR-A: ↑ Follikelphase, PRB: ↑ in Lutealphase
 - PR-A: Ovar, PR-B: Brustdrüse
 - PR-B: stärkerer Transaktivator von Reportergenen
 - PR-A: reprimierte den PR-B in trans
- Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM)
 - Mifepriston (RU 486)

Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren

What is known?

- ER β : DPC > DSC > DF
- ER α : DSC > DPC > DF
- ER β > ER α : DPC
- PR: DPC
- PR-B > PR-A: äußere Wurzelscheide

Okzipitale Terminalhaarfollikel; DPC: Dermalpapillen-Zellen, DSC: Dermalscheide-Zellen, DF: dermale Fibroblasten

Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren bei AGA

What is New?

- Zellmembran-Rezeptoren verantwortlich für die rapide DNA-Binding-unabhängige Wirkung von Östrogen und Progesteron
- Regulation der DNA-abhängige Steroidwirkung?
- In-vitro-Daten unklarer klinischer Bedeutung
- Regionale und geschlechtsspezifische Unterschiede der Rezeptorexpression?
- Genetische Studien: keine Assoziation zwischen ER α , ER β , PR und der AGA der Frau

Sind AGA der Frau und phänotypisch weibliche AGA des Mannes dasselbe?

What is known?

- Eine junge Frau mit Hypopituitarismus ohne nachweisbaren Androgenblutspiegel zeigte klinisch und histologisch eine typische AGA der Frau
- Östradiol hemmte die DHT-Synthese in kultivierten Dermalpapillen-Zellen von Haarfollikeln

Wirkt Antiandrogene bei AGA der Frau?

What is known?

- Unzureichende Wirkung als Monotherapie
- Finasterid 1 mg/Tag wirkte nicht bei der postmenopausalen AGA der Frau (N = 137, 67 Finasterid vs. 60 Placebo)
- Finasterid 2.5 mg/Tag + orale Kombinationspille, wirksamer? (N= 37, ohne Placebo)

Wirkung von Finasterid auf AGA der Frau?

What is new?

- Finasterid 5 mg/Tag, postmenopausal, normoandrogenämisch
 - N= 87 (Korea): moderat bis signifikant 16.3%
 - N= 40 (Indien): moderat bis signifikant 80%
- Dutasterid 0.15 mg über 3 Jahre
 - N= 60 (Niederlande): superior 65.6%
- Kommentare:
 - Offene Studien, kleine Fallzahlen
 - Höhere Dosis? Längere Therapiedauer?

Exazerbation des Haarausfalls nach Absetzen oder Umstellung der Kontrazeptiva

Klassifikation

- Kombinationspille
 - Diane[®]35: 2mg Cyproteronacetat /35µg Ethinylestradiol
- Minipille (Progestin-only)
- Verhütungsring/Vaginalring
 - NuvaRing[®], Circlet[®]: 0,120mg Etonogestrel/15µg Ethinylestradiol/Tag
- Pille danach

Mechanismen?

- Akutes Telogeneffluvium nach Absetzen
- SHBG↓ Testosteron-frei ↑

AGA bei Transfrauen

What is known ?

- Terminologie
 - Transgender
 - Transsexual: Mann-zu-Frau/Frau-zu-Mann
 - Transfrauen
 - Transmänner
 - Genderqueer/Non-binary
 - ...
- Cross-Sex Hormontherapie: hochdosiert
 - Konjugierte Östrogene: Premarin 1.25-10 mg/Tag
 - Ethinylestradiol 2.5-5 mg/Tag
 - vgl. Diane[®]: Ethinylestradiol 35 µg/Cyproteronacetat 2 mg

Cross-Sex Hormontherapie bei Transfrauen

What is new?

- Transdermal: Estradiol 0.1-0.4 mg, BIW
- Injektion: Estradiolvalerat 5-20 mg IM, q2W
- z.B.
 - < 45 Jahre: 50 mg Cyproteronacetat/4 mg Estradiolvalerat/Tag
 - ≥ 45 Jahre: 50 mg Cyproteronacetat/100 µg/24-Stunden transdermales 17-β Estradiol/Tag
 - vgl. Qlaira®: Dienogestrel/Estradiolvalerate 1-3 mg: 52 mg /28 Tage
- Progesteron: Medroxyprogesteron 2.5-10 mg/Tag PO
- Antiandrogene

Stoppt eine hochdosierte Östrogen-
und Antiandrogene-Dauertherapie die
Progredienz der AGA?

Persönliche Beobachtung bei drei Transfrauen

AGA bei Transfrauen

47-jährige Transfrau mit hochdosierter
Östrogenetherapie über 15 Jahre



AGA bei Transfrauen

37-jährige Transfrau mit hochdosiertem
Östrogen über 10 Jahre



Nützt Hormonersatztherapie bei postmenopausaler AGA der Frau?

- Typen
 - Hormonell: Östrogen allein, Östrogen + Progesteron, Progesteron allein, Testosteron, Tibolon, SERM
 - Nicht-hormonell
 - Phytomedizin
- Verabreichungswege
 - Oral
 - Transdermal
 - Depot

Nützt Hormonersatztherapie bei postmenopausaler AGA der Frau?

- Nutzen der Hormonersatztherapie: Evidenz
 - Anti-Aging: Dermis > Epidermis/ Talgdrüse > Mikrovaskulatur
 - Haare???
 - Androgenetische Alopezie
 - Senile Alopezie
- Eigene Beobachtung:
 - Exazerbation des Haarausfalls unter Therapie mit Actiuelle[®] (1mg Estradiol/0.5 mg Norethisteronacetat) or Tibolon (2.5 mg/Tag) in mehreren Fällen

Haarverlust (> 50%) assoziiert mit Östrogenmodulatoren bei krebserkrankten Frauen

- Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren
 - Tamoxifen (9.3%)
- Aromatase-Inhibitoren
 - Anastrozol (2.5%), Letrozol (2.5%), Exemestan (2.2%)
- Östrogen-Rezeptor-Downregulatoren
 - Fulvestrant (2.2%)
- Progesteron
 - Megestrolacetat (2.6%), Medroxyprogesteronacetat (0%)
- Progesteron-Rezeptor-Antagonisten
 - Mifepriston (RU486) (14.3%)

Genetik: männliche AGA

What is known?

- AR/Ektodysplasie A2 Rezeptor (EDA2R), Histondeacetylase 9 (HDAC9) und 20p11 (PAX1?)

What is new?

- 20p11 bei Han-Chinesen
- 2q35 assoziiert mit WNT-Signaling
- 10q22 (Glutamat-Rezeptor delta-1 GRID1) bei Lateinamerikanern
- **AR** (anstatt EDA2R), TWIST1 (7p21.1) oder SSPN (12p12.1)
- DHT-Behandlung hemmte **LEPR**-Expression in Dermalpapillen-Zellen in vitro

Genetik: AGA der Frau

What is new?

- AR/EDA2R, 20p11 frühmanifest (in UK, aber nicht in Deutschland)
- CYP19A1 bei Chinesinnen mit AGA?
- Keine Assoziation:
 - SRD5A1, SRD5A2
 - ESR1, ESR2, PGR, CYP19A1
 - 20p11, 1p36.22, 2q37.3, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31, 18q21.1, 2q35, 3q25.1, 5q33.3, 12p12.1
 - Melanocortin 4-Rezeptor (MC4R)

Genetik des Bartwuchs

What is new?

- Genomweite Assoziationstudie (GWAS) bei Lateinamerikanern ($p < 5 \times 10^{-8}$)

2q12	EDAR (Enhanced Ektodysplasin-A Rezeptor)
4q12	LNX1 (Ligand des Taubproteins X 1)
6q21	PREP (Prolylendopeptidase)
7q31	FOXP2 (Forkhead box P2)

Einfluss der Sexualhormone auf das Haarwachstum

Fragestellungen aus klinischer Sicht

- Wie wirken Androgene bei AGA?
- Was ist AGA der Frau (female AGA)?
 - Was ist weiblicher Typ der AGA des Mannes?
- Adipositas, Alopezie und Hirsutismus?

Unterschiedliche Wirkung der Antiandrogene beim PCO-Syndrom

Evidenz?

- Krankheitsspezifisch
 - Hirsutismus > Akne > AGA
- Wirksamkeit der Antiandrogene
 - Hirsutismus > Akne > AGA

Adipositas und AGA

What is new?

ORIGINAL ARTICLE

Higher body mass index is associated with greater severity of alopecia in men with male-pattern androgenetic alopecia in Taiwan: A cross-sectional study

Chao-Chun Yang, MD,^{a,b,c} Fu-Nien Hsieh, MD,^b Li-Yu Lin, MD, MPH,^b Chao-Kai Hsu, MD,^{a,b,c}
Hamm-Ming Sheu, MD,^b and WenChieh Chen, MD^d
Tainan, Taiwan, and Munich, Germany

Background: Obesity is a risk factor for multiple health problems, but its association with androgenetic alopecia (AGA) remains controversial.

Objective: We sought to determine the association between body mass index (BMI) and alopecia severity in men with AGA and early-onset AGA.

Adipositas und Alopezie: Pathogenese

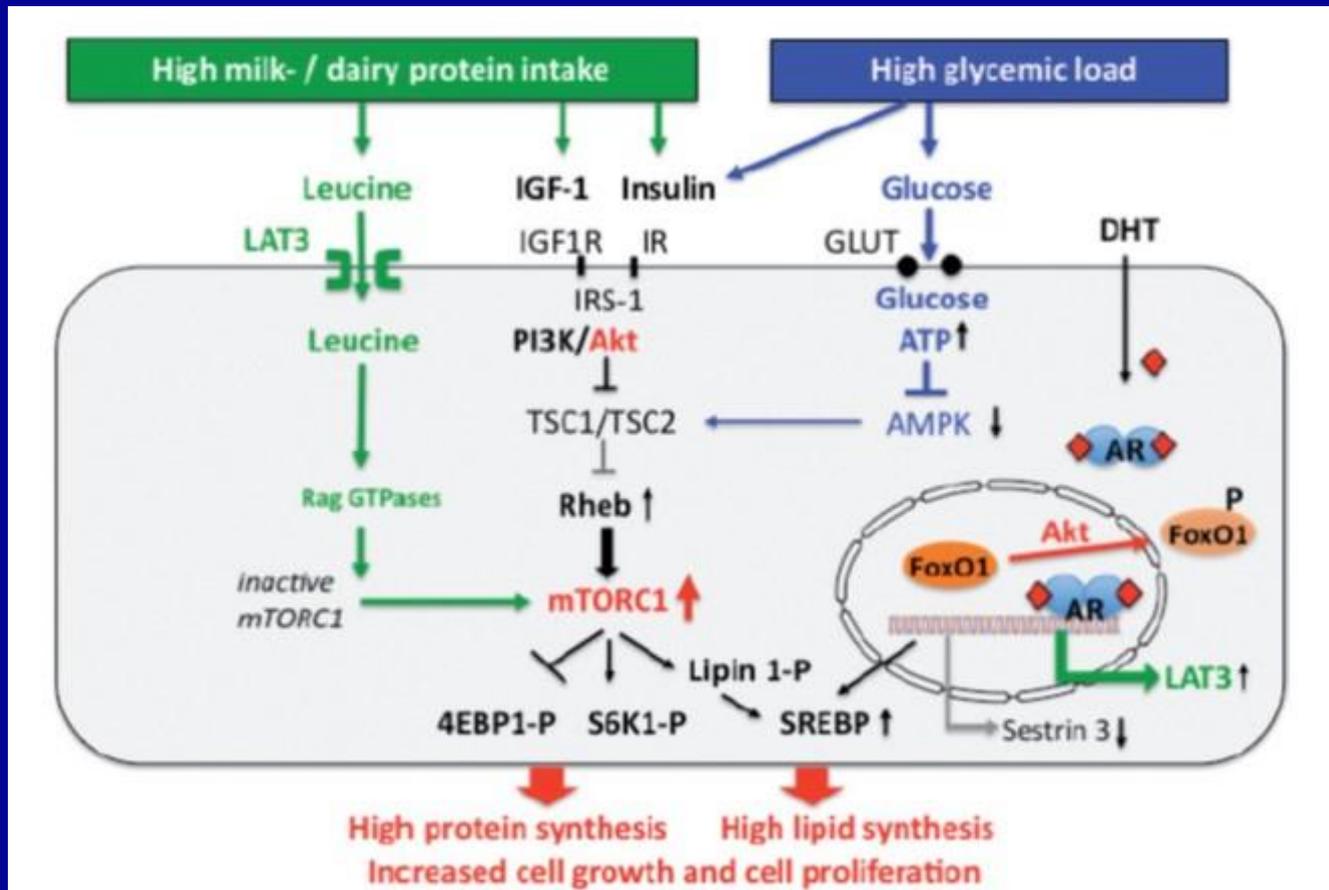
What is known?

- Insulinresistenz und Hirsutismus
 - kongenitale generalisierte Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom)
Type I-IV
Acanthosis nigricans
Hirsutismus
Alopezie?

Adipositas und Alopezie: Pathogenese

What is new?

- Interaktion zwischen Androgenen, Insulin/IGF-1 und Insulinresistenz



Adipositas und Alopezie: Pathogenese

What is new?

- Wirkung der Adipokine
 - Leptin, Adiponektin, ...
 - IL-6, TNF- α , MCP-1...
- Autocrin oder paracrin?
- Kontrovers
 - Leptin: generiert in Dermalpapillen-Zellen und Talgdrüsen
 - Leptinrezeptor: exprimiert in den Dermalpapillen-Zellen und in der äußeren Wurzelscheide
 - Leptin fördert oder hemmt Haarwachstum?

Fazit: klinische Sicht

- Verschiedene Subtypen der AGA?
 - klassische AGA mit temporaler Haarrezession
 - Phänotypisch weibliche AGA des Mannes
 - AGA der Frau
- Nicht-dominante Rolle der Androgene bei AGA der Frau
- Fragliche Schutzwirkung des Östrogens und Progesterons bei AGA der Frau
- Vellus-Haarfollikeln sind empfindlicher auf die Androgen/Antiandrogen-Wirkung
- What's next?
 - Androgenmediatoren, selektive Steroidhormon-Rezeptor-Modulatoren und Hormon-unabhängige Aktivierung der Hormonrezeptoren in der Regulation des Haarwachstums

Vielen Dank!



AP