Genetische aspekten van Alopecia areata

Prof. Dr. Bettina Blaumeiser

Centrum Medische Genetica
Universiteit en Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Kennis / Ervaring / Zorg

Universiteit Antwerpen / UZA

Definitie

Alopecia areata

haarverlies met kenmerken van

ontsteking zonder vorming van littekens

Voorkomen

- **Algemene populatie:** risico op AA : 1,7%
- beide geslachten en alle populaties betrokken

- **Voorkomen van AA in families:**

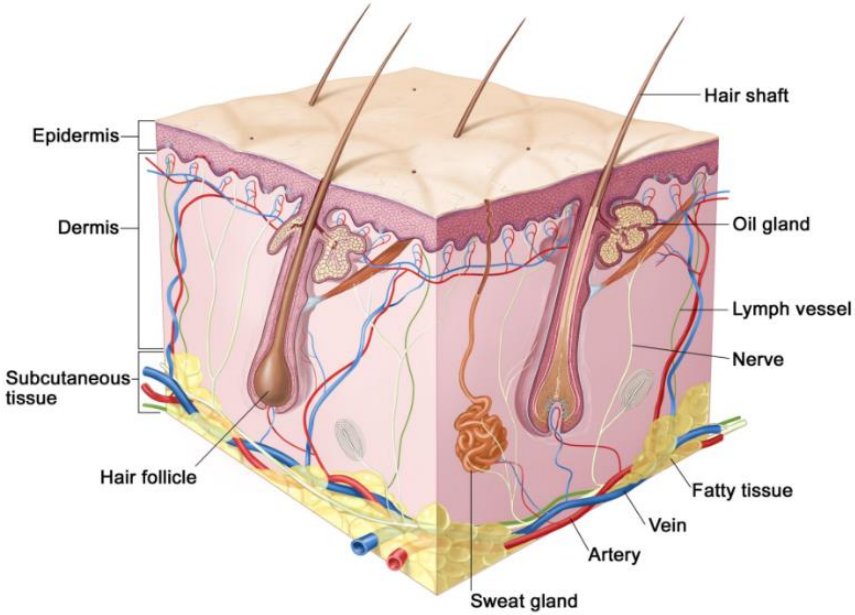
  10-20% geven minstens 1 ander aangedaan familielid aan

- **éénеïge tweelingen:** 55% : beiden aangetast

- **verband tussen AA en chromosoomafwijkingen**

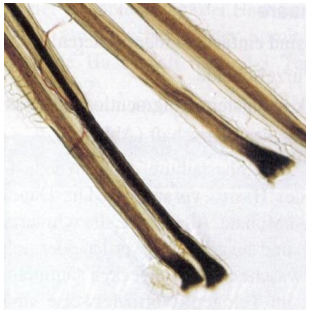
Haren

- huidaanhangsel
- instulping van de cutis
- haarfollikel over het hele lichaam verdeeld
- hoofd, ca. 85.000-150.000 haarfollikel



Groeicyclus

uitval tot 100 haren/dag: normaal

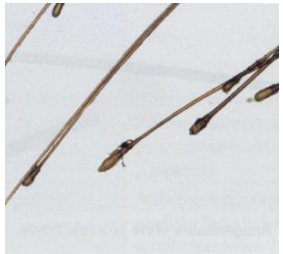


Anagenhaar

- groeifase
- duur: jaren
- ca. 80% v/d haren

Katagenhaar

- overgangsfase
- duur ca. 2 weken
- stopp celdeling
- ca. 1-3% v/d haren



Telogenhaar

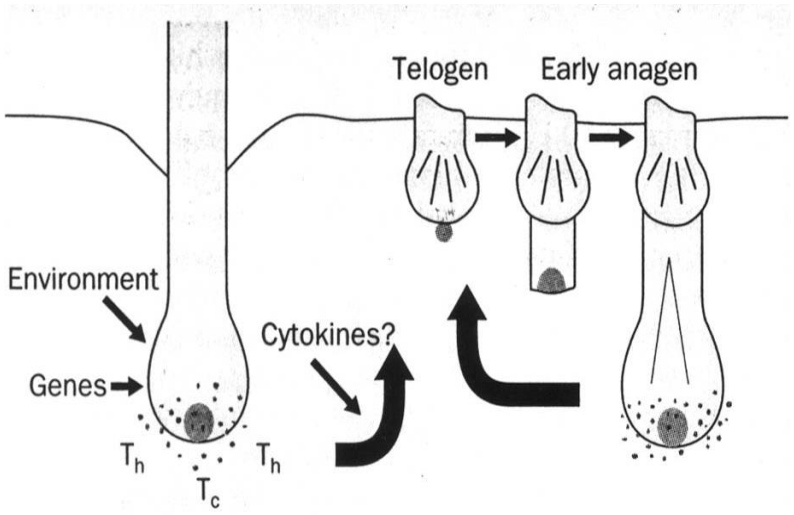
- rustfase
- duur ca. 2-4 maanden
- geen stofwisselingsactiviteit
- eindigd met haaruitval
- ca. 20% v/d haren

Ontstaan AA

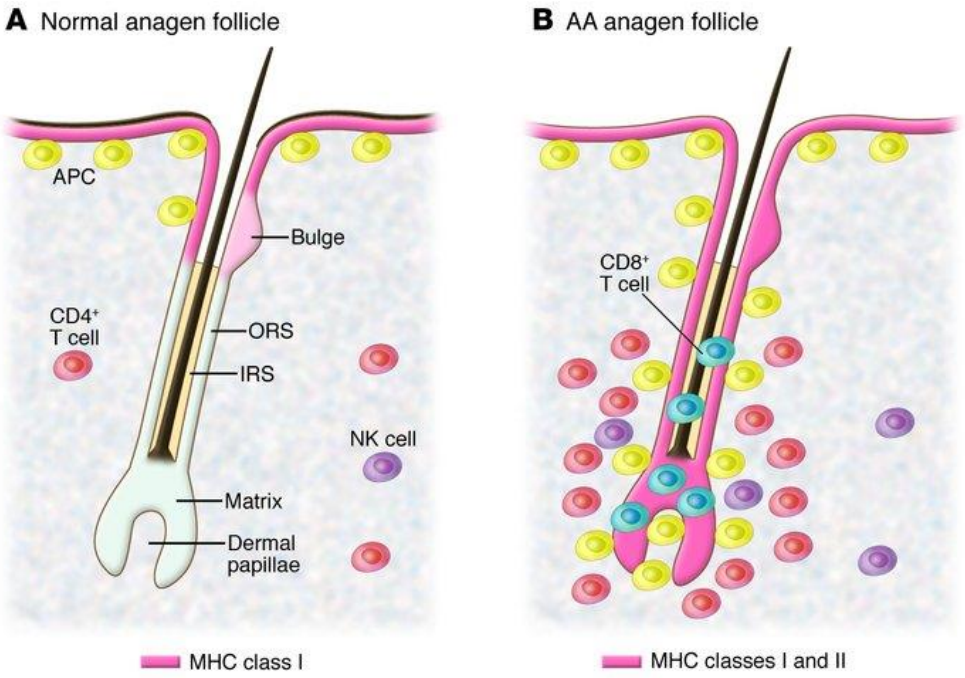
immuun privilege van de haarfollikel → bescherming verdwijnt bij AA

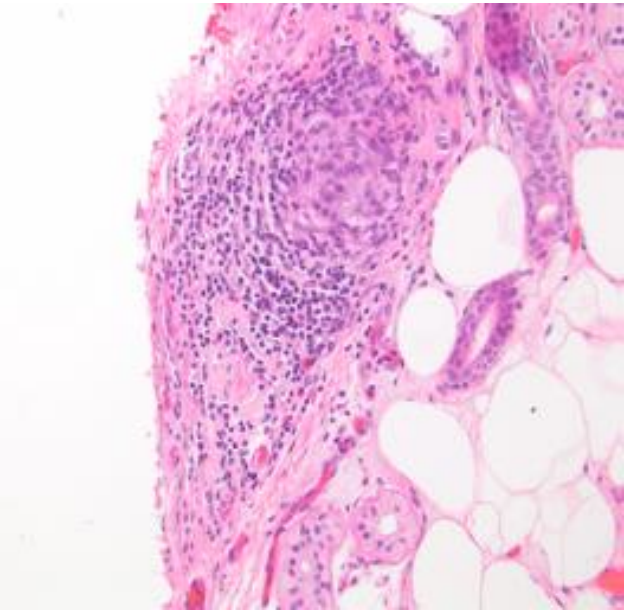
=> stelt het immuunsysteem in staat om de antigenen (welke?) van de haarfollikel te herkennen wat leidt tot het begin van AA

= auto-immuunziekte



Diagrammatic model for the pathogenesis of alopecia areata showing infiltration of anagen bulbs by T lymphocytes and antigen-presenting cells, with premature reversion to telogen.
T_h=T helper lymphocytes; T_c=T cytotoxic/suppressor lymphocytes.
●=dermal papilla.

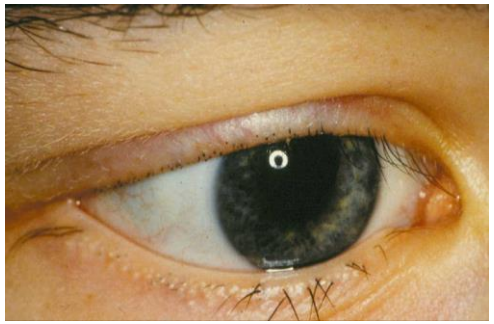




Peckham et al., *J Am Acad Dermatol* 2011

Klinisch beeld

- plots optreden van kringvormig haarverlies
- meestal hoofdhaar
- ook lichaamsbeharing
- variabel ziekteverloop, prognose moeilijk
  - volledige remissie
  - chronisch verloop
  - volledig verlies van hoofd- en lichaamsbeharing



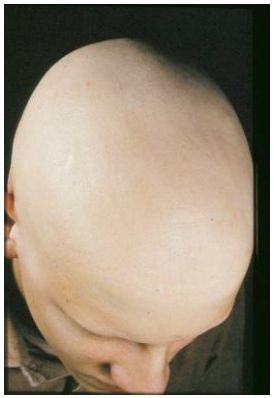
Verloop AA

licht betrokken **zwaar betrokken**

Alopecia reticularis

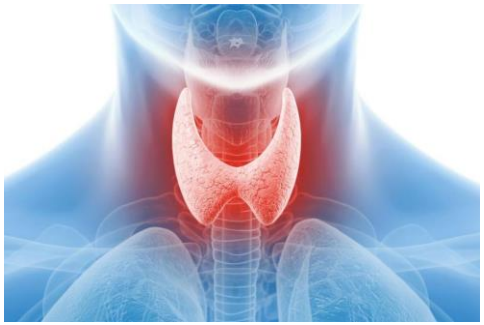
Ophiasis type

Alopecia totalis/ universalis



Comorbiditeiten

- Auto-immune en chronisch inflammatoire ziekten
  - atopische ziekte: ~ 35%
  - autoimmune schildklierziekte: ~ 35%
  - Vitiligo: 5%
  - Morbus Crohn, Rheumatoide Arthritis…



Collectief

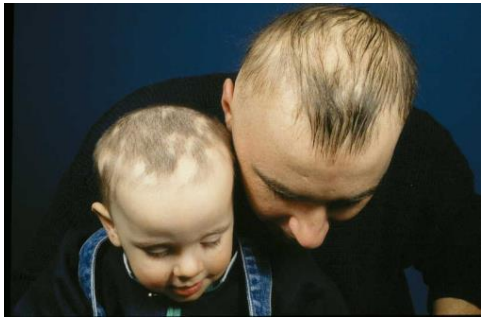
totaal	2.336
mannelijk	583
vrouwelijk	1.753
Licht betrokken	1.074
Zwaar betrokken	1.162
Positieve familiegeschiedenis	758
Vroeg ziektebegin (≤ 20 J.)	935

Collectief

- fenotypisch best gekarakteriseerd collectief globaal
- gedetailleerde informatie over > 25 punten:
  - ziektebegin
  - klinisch verloop
  - stamboomanalyse
  - co-morbide ziekten
  - therapie

Familiestudie: lifetime risks

- eerste systematische studie
- 206 patiënten + 1.029 I^{ste}/ 2.625 II^{de} graad

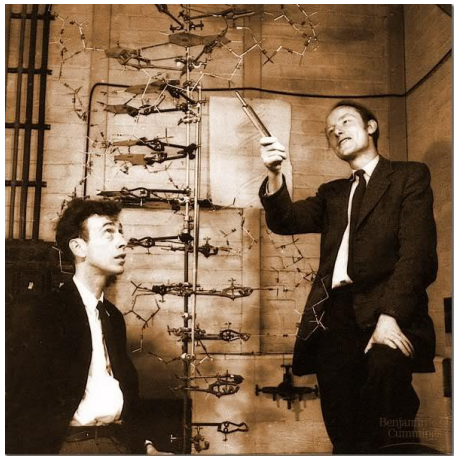


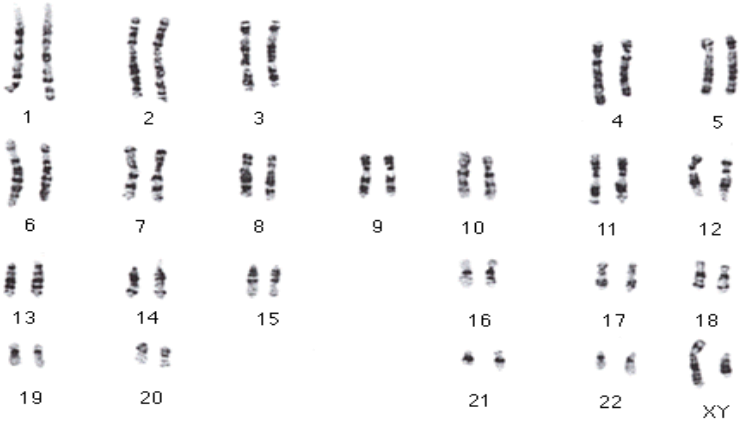
Relation	Lifetime risk (%)
First-degree relatives	
Parents	7.8
Sibs	7.1
Children	5.7
Second-degree relatives	
Grandparents	1.6
Uncle/Aunt	1.2
Nephew/Niece	3.5

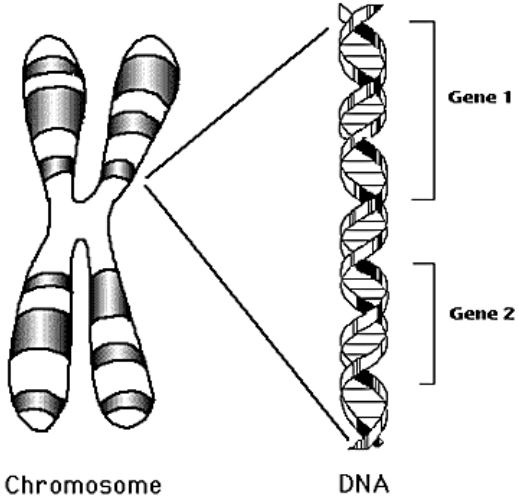
Blaumeiser et al, J Am Acad Dermatol. 2006

AA: doel van wetenschappelijk onderzoek

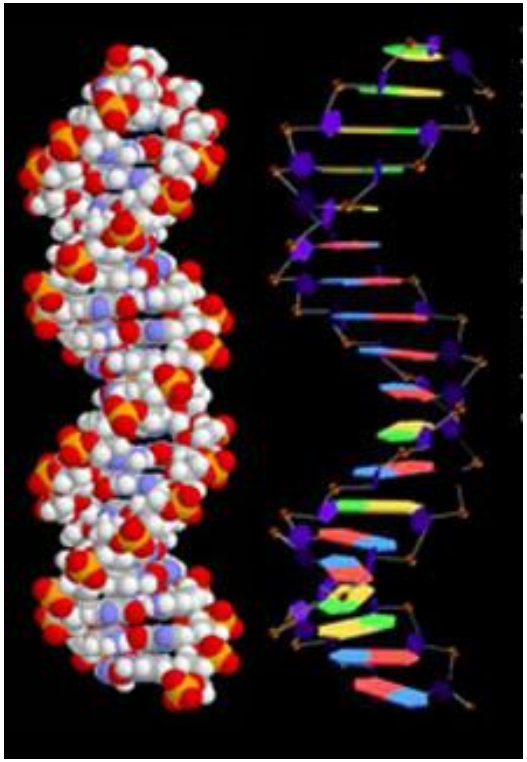
- identificatie van ziektegenen
- basis voor moleculaire verklaring van de ziekte
- begrip van oorzaak en pathofysiologie van de ziekte
- lange termijn : ontwikkeling van nieuwe therapieën




1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
XY


Gene 1
Gene 2
Chromosome
DNA

Genes



Genetica van AA

- komt vaker voor bij genetisch verwante personen
- continu karakter met verschillende graden van haarverlies (vlekvormig, alopecia totalis, alopecia universalis)

  - complexe ziekte
  - geen overerving volgens klassieke wetten
  - polygene overerving: verschillende genen hebben invloed op de vatbaarheid voor AA en blijkbaar ook op de ernst van het haarverlies

Multifactoriële of complexe ziekte

Verschillende oorzaken:

genen

omgeving

infectie

stress

voeding

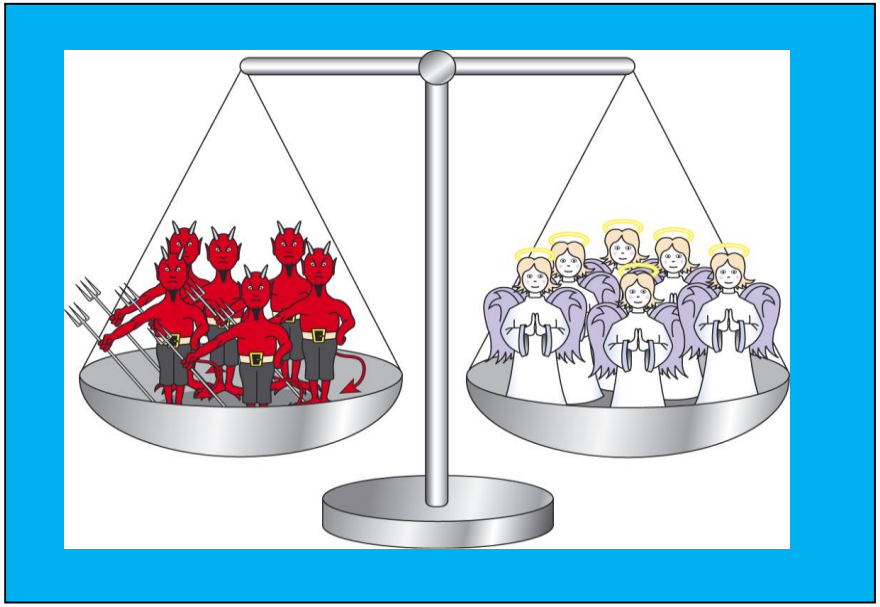
....

Alopecia areata

Griep	**Diabetes**	**Mucoviscidose**
Mazelen	**Kanker**	**Huntington**
Infecties	**Hart- en vaatziekten**	**Neurofibromatose**

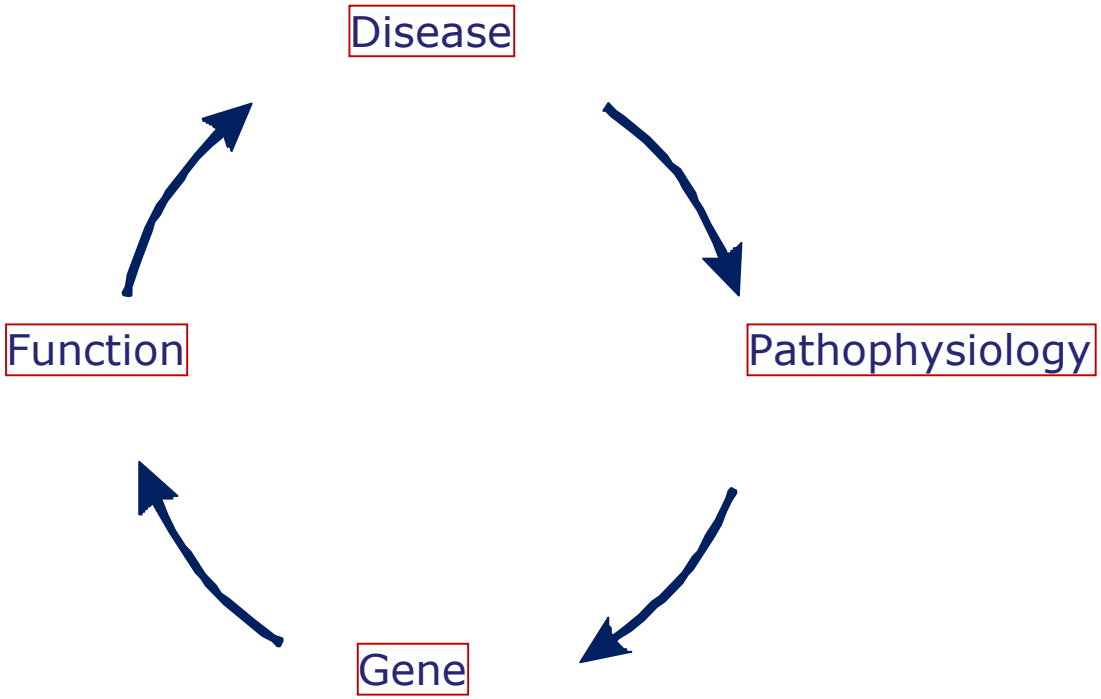
omgeving **genen**

Gezondheid of ziekte bij een complexe ziekte



- balans van risico en protectieve factoren uit genen of omgeving
- interactie

I. Kandidaatgenstudies



Kandidaatgenstudies

- sleutelrol bij auto-immuun ziekten
- chronische ontstekingsprocessen, regulatie van T-cellen, immun-modulatorische processen

TRAF 1/C5

P = 0.004; OR: 1.29
Redler et al.,
Br J Dermatol., 2012

CTLA 4

P = 6,38 x 10^{-10}; OR: 1.56
John et al.,
J Invest Dermatol, 2011

TNF/LTA

P = 0.00089; OR: 1.3
Redler et al.,
Br J Dermatol, 2012

PTPN 22

P = 0.007; OR: 1.7
Betz et al.,
Br J Dermatol, 2012

IL2-RA

P = 3.8 x 10^{-6}; OR: 1.3
Redler et al,
Br J Dermatol, 2012

II. Genoomwijde associatiestudies

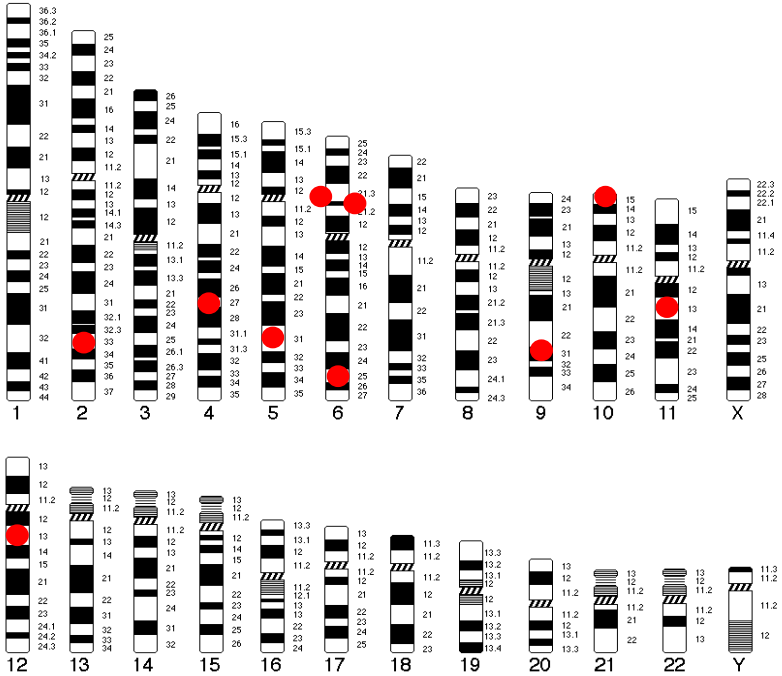
- DNA-Chips
- grote hoeveelheid van genetische merkers, ca. 500.000 tot 1.000.000 SNPs, verdeelt over het genoom
- genotypisering van de SNP‘s in een patiënt-controle collectief
- frequentie wordt statistisch vergeleken
- verschillende frequenties duiden op een associatie met de ziekte

Doel: Identificatie van genetische varianten, die met de betrokken ziekte geassocieerd zijn

GWAS genen

totaal 10 genen

Chromosomale regio	Gen
6p21.23	HLA-DQA1-2
6p21.32	HLADQB2
10p15.1	*IL2RA*
2q33.2	*CTLA4/ICOS*
6q25.1	*ULBP3/ULBP6*
11q13	*PRDX5*
12q13	*IKZF4 (Eos)/ERBB3*
4q27	*IL21/IL2*
5q31.1	*IL13*
9q31.1	*STX17*

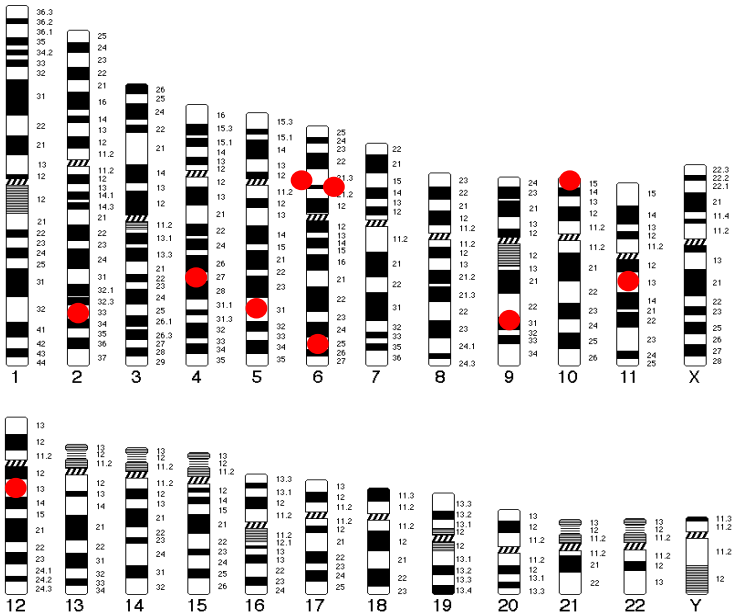


Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity
L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky, D. Norris, V. Price, Y. Shimomura, H. Kim, P. Singh, A. Lee, W.V. Chen, K.C. Meyer, R. Paus, C. A. B. Jahoda, C.I. Amos, P.K. Gregersen, A.M. Christiano, **Nature 466, 113–117, 2010**

GWAS genen

Functie van de genen

- Vatbaarheidsgenen voor andere auto-immuun ziekten
- Besturing van chronische ontstekingsprocessen
- Sleutelrol bij regulatie van T-lymfocyten



Genoomwijde Associatiestudie

Pitfalls & Voorwaarden

- vals-positieve associaties, bv. door toevallige bijzonderheden van de onderzochte populatie
- 5% van de genotypiseerde SNP‘s toont een vals positieve associatie
- replikatie in onafhankelijke samples noodzakelijk
- grote patiëntenkollektieven vereist

Actuele projecten - vooruitzichten

- verdere opheldering van de genetische achtergrond
  - vergroting collectief
  - Meta-Analyse van Immunochip based analyses (Bonn & US groep)
  - CNV Analyse
  - Exomesequencing
  - Cross fenotype meta-analyse
- Identificatie van nieuwe pathways
- onderzoek van de genetische regulatie van auto-immuniteit

Tafazzoli A, Forstner AJ, Broadley D, Hofmann A, Redler S, Petukhova L, Giehl KA, Kruse R, Blaumeiser B, Böhm M, Bertolini M, Rossi A, Garcia Bartels N, Lutz G, Wolff H, Blume-Peytavi U, Soreq H, Christiano AM, Botchkareva NV, Nöthen MM, Betz RC.
Genome-Wide MicroRNA Analysis Implicates miR-30b/d in the Etiology of Alopecia Areata.
J Invest Dermatol. 2018 Mar;138(3):549-556.

Actuele projecten - vooruitzichten

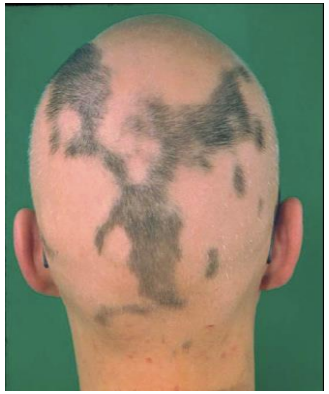
- Data van 2.4 milj. verzekerden

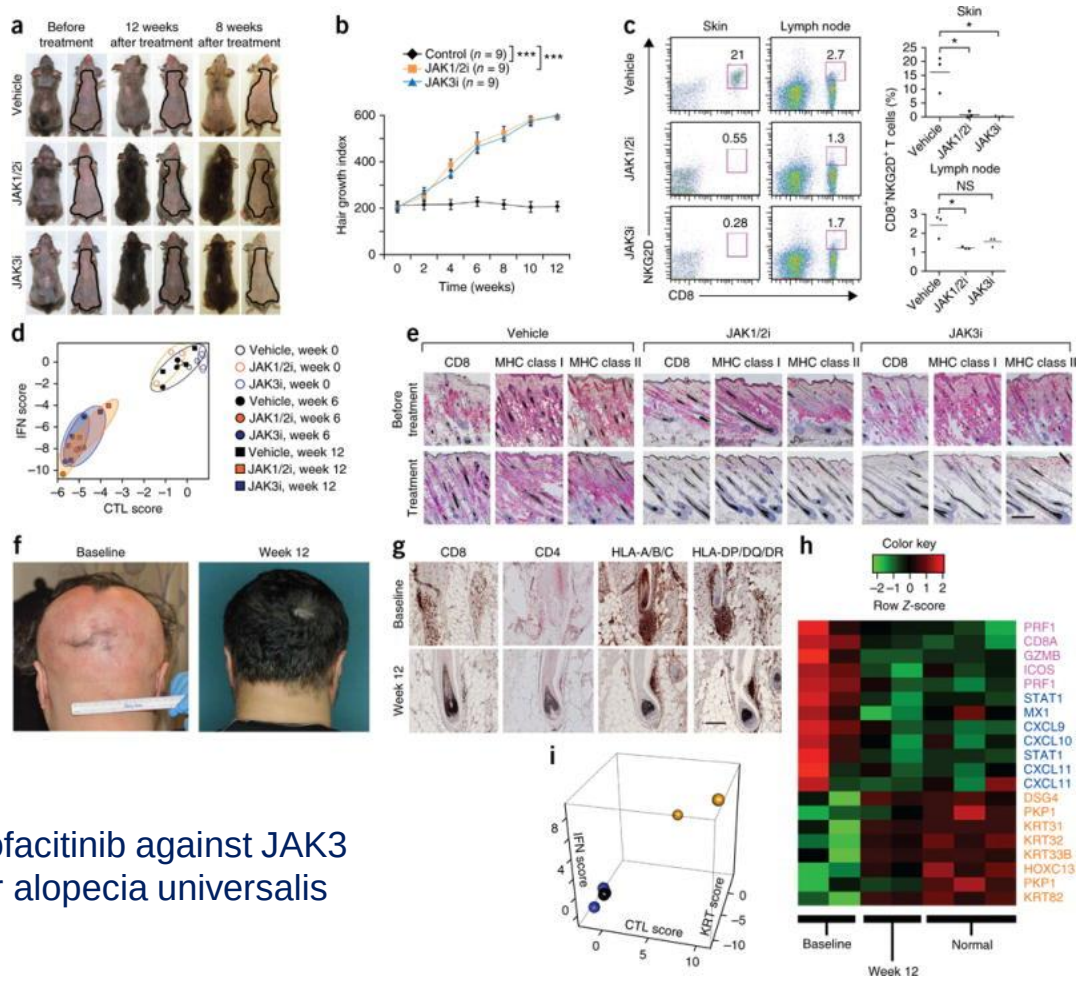
→ onderzoek van de co-morbiditeit van AA met

- auto-immunziekten
- atopische ziekten
- depressie

Actuele projecten - vooruitzichten

- belangrijke klinische vragen (zwangerschap, groei)
- ontwikkeling van therapieën (Xing et al., *Nat Med*, 2014)





Tofacitinib against JAK3 for alopecia universalis

Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, de Jong A, Harel S, DeStefano GM, Rothman L, Singh P, Petukhova L, Mackay-Wiggan J, Christiano AM,Clynes R. *Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition*. Nat Med. 2014 Sep;20(9):1043-9.

Acknowledgements

Institute of Human Genetics & Dept. of Genomics, Life & Brain Center University of Bonn

Aylar Tafazzoli
Stefanie Heilmann
Per Hoffmann
Markus M. Nöthen
Silke Redler
Regina C. Betz

Department of Dermatology, Columbia University, New York

Lynn Petukhova
Raphael Clynes
Annemieke de Jong
Angela M. Christiano

All those who contributed patients and controls

IMBIE, University of Bonn

Tim Becker

Hair & Nail, Dermatological practice Wesseling

Gerhard Lutz

Department of Dermatology, University of Munich (LMU)

Hans Wolff

Department of Dermatology, Charite´-Universitätsmedizin Berlin

Ulrike Blume-Peytavi

Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht

Paul I. W. de Bakker
Androniki Menelaou

Institute of Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology, University Duisburg-Essen

Susanne Moebus

Analytic and Translational Genetics Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston

Stephan Ripke
Mark J. Daly

bettina.blaumeiser@uantwerpen.be

Kennis / Ervaring / Zorg

Universiteit Antwerpen / UZA