

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Die Folgeuntersuchung der genomweiten Assoziationsstudie
zeigt IL13 und KIAA0350 als neue Suszeptibilitätsloci mit
genomweiter Signifikanz bei Alopecia areata“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dagny Jagielska

aus Szczecin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt in Deutsch	1
Abstrakt in Englisch	2
Eidesstattliche Versicherung	3
Anteilerklärung	4
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	5
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	6
Lebenslauf	12
Publikationsliste	15
Danksagung	16

„Die Folgeuntersuchung der genomweiten Assoziationsstudie zeigt IL13 und KIAA0350 als neue Suszeptibilitätsloci mit genomweiter Signifikanz bei Alopecia areata“

D Jagielska, S Redler, FF Brockschmidt, C Herold, SM Pasternack, N Garcia Bartels, S Hanneken, S Eigelshoven, M Refke, S Barth, KA Giehl, R Kruse, G Lutz, H Wolff, B Blaumeiser, M Böhm, U Blume-Peytavi, T Becker, MM Nöthen, RC Betz

Abstrakt

Vor kurzem wurde die erste genomweite Assoziationsstudie (GWAS) bei Alopecia areata (AA) in dem nordamerikanischen Probenkollektiv abgeschlossen. Es konnten acht Suszeptibilitätsloci mit genomweiter Signifikanz identifiziert werden. Das Ziel der aktuellen Assoziationsfolgeanalyse war es, fünf der acht Loci zu bestätigen (Einzel-Nucleoid-Polymorphysmen (SNPs) der Regionen CTLA4, IL-2RA und HLA wurden aufgrund früherer Erkenntnisse nicht in die Studie eingeschlossen) und 12 weitere Loci der GWAS, die keine genomweite Signifikanz zeigten, zu testen. 23 SNPs von 17 Loci wurden bei 1702 zentraleuropäischen AA Patienten und 1723 gesunden Kontrollen untersucht. Für alle der fünf Loci, die eine genomweite Signifikanz in GWAS zeigten, wurde die Assoziation bestätigt: ULBP3/ULBP6, PRDX5, IL-2/IL-21, STX17 und IKZF4/ERBB3 (P-Wert <0,05). Um robuste Aussagen über die Assoziation der 12 weiteren Loci treffen zu können, wurde eine Metaanalyse der aktuellen Assoziationsdaten und der Daten der kürzlich erfolgten GWAS durchgeführt. Eine genomweite, signifikante Assoziation wurde bei rs20541 ($P_{\text{comb}} = 7,52 \times 10^{-10}$; odds ratio (OR) = 1,30 (1,23-1,38)) und rs998592 ($P_{\text{comb}} = 1,11 \times 10^{-11}$; OR = 1,28 (1,21-1,36)) gefunden. Somit wurden IL-13 und KIAA0350/CLEC16A als Suszeptibilitätsloci bei AA nachgewiesen. Interessanterweise sind IL-13 und KIAA0350/CLEC16A Suszeptibilitätsloci bei anderen Autoimmunerkrankungen, was die Hypothese von geteilten Signalwegen bei Autoimmunsuszeptibilität unterstützt.

„Follow-Up Study of the First Genome-Wide Association Scan in Alopecia Areata: IL13 and KIAA0350 as Susceptibility Loci Supported with Genome-Wide Significance“

D Jagielska, S Redler, FF Brockschmidt, C Herold, SM Pasternack, N Garcia Bartels, S Hanneken, S Eigelshoven, M Refke, S Barth, KA Giehl, R Kruse, G Lutz, H Wolff, B Blaumeiser, M Böhm, U Blume-Peytavi, T Becker, MM Nöthen, RC Betz

Abstract

Recently, the first genome-wide association study (GWAS) of alopecia areata (AA) was conducted in a North-American sample, and this identified eight susceptibility loci surpassing genome-wide significance. The aim of the present follow-up association analysis was to confirm five of these eight loci (single-nucleotide polymorphisms (SNPs) from the CTLA4, IL-2RA, and HLA regions were not included due to previous own findings) and test 12 other loci from the GWAS, which did not surpass the threshold for genome-wide significance. Twenty-three SNPs from the 17 loci were investigated using a sample of 1,702 Central European AA patients and 1,723 controls. Of the five loci with previously reported genome-wide significance, association was confirmed for all of these: ULBP3/ULBP6, PRDX5, IL-2/IL-21, STX17, and IKZF4/ERBB3 (P -value <0.05). To detect robust evidence for association among the 12 other loci, a meta-analysis of the present association data and the data of the recent GWAS was performed. Genome-wide significant association was found for rs20541 ($P_{\text{comb}}=7.52 \times 10^{-10}$; odds ratio (OR)=1.30 (1.23–1.38)) and rs998592 ($P_{\text{comb}}=1.11 \times 10^{-11}$; OR=1.28 (1.21–1.36)), thus establishing IL-13 and KIAA0350/CLEC16A as susceptibility loci for AA. Interestingly, IL-13 and KIAA0350/CLEC16A are susceptibility loci for other autoimmune diseases, supporting the hypothesis of shared pathways of autoimmune susceptibility.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dagny Jagielska, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Folgeuntersuchung der genomweiten Assoziationsstudie zeigt IL13 und KIAA0350 als neue Suszeptibilitätsloci mit genomweiter Signifikanz bei Alopecia areata“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Dagny Jagielska, Silke Redler, Felix F. Brockschmidt, Christine Herold, Sandra M. Pasternack, Natalie Garcia Bartels, Sandra Hanneken, Sibylle Eigelshoven, Melanie Refke, Sandra Barth, Kathrin A. Giehl, Roland Kruse, Gerhard Lutz, Hans Wolff, Bettina Blaumeiser, Markus Böhm, Ulrike Blume-Peytavi, Tim Becker, Markus M. Nöthen, Regina C. Betz

Follow-Up Study of the First Genome-Wide Association Scan in Alopecia Areata: IL13 and KIAA0350 as Susceptibility Loci Supported with Genome-Wide Significance

Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 2192–2197;

doi:10.1038/jid.2012.129; published online 26 April 2012

Beitrag im Einzelnen:

Frau Jagielska wirkte signifikant bei der Initiation der Arbeit mit. Unter anderem beinhaltete dies die Erstellung des Ethikantrags sowie die detaillierte Planung und Erarbeitung des Konzepts der Studie. Des Weiteren assistierte die Verfasserin der vorliegenden Arbeit beim experimentellen Design und determinierte die Einzel-Nukleotid-Polymorphismen. In dem Zeitraum von Juli 2009 bis Juli 2010 rekrutierte sie selbstständig 104 Alopecia areata Patienten/Patientinnen für die Studie in Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Haarkompetenzzentrum, Leiterin: Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi. Während eines fünf monatigen Forschungsaufenthalts in Bonn im Institut für Humangenetik der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität Bonn, Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Regina C. Betz führte sie die praktischen Experimente der vorliegenden Publikation überwiegend selbstständig durch. Dies beinhaltete das Extrahieren der DNA aus Leukozyten, die Verdünnung bzw. Verarbeitung der Proben, die Genotypisierung mithilfe des MassArray Systems und iPlex Gold Reagenzien, was mit dem Sequenom Compact MALDI-TOF Gerät (Sequenom, San Diego, CA) durchgeführt wurde. Im Anschluss beteiligte sich Frau Jagielska in großem Maße an der Auswertung und Analyse der erhobenen Daten. Des Weiteren erarbeitete sie selbstständig eine umfassende Literaturrecherche. Abschließend fertigte sie selbstständig die erste Version des Manuskriptes an und erstellte die dazugehörigen Tabellen und Abbildungen. Außerdem überarbeitete sie die Revisionen der Peer-Reviewer und adressierte die Kommentare.

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Die Liste wurde nach Impact Factor sortiert.

Abbreviated Journal Title	ISSN	2012 Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	2012 Art.	Cited Halflife	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
J INVEST DERMATOL	0022-202X	23976	6.193	6.065	1.898	264	8.5	0.04665	1.973
PIGM CELL MELANOMA R	1755-1471	3385	5.839	5.434	1.397	68	6.2	0.00995	1.992
J AM ACAD DERMATOL	0190-9622	19760	4.906	4.515	0.896	280	9.3	0.03449	1.477
ARCH DERMATOL	0003-987X	12875	4.792	4.640	0.836	128	>10.0	0.01884	1.644
BRIT J DERMATOL	0007-0963	19868	3.759	4.162	1.195	354	8.0	0.03964	1.307
EXP DERMATOL	0906-6705	4027	3.578	3.613	0.483	172	4.3	0.01187	0.957
J DERMATOL SCI	0923-1811	3017	3.520	3.807	0.457	92	5.7	0.00798	1.114
ACTA DERM-VENEREOL	0001-5555	4131	3.487	3.792	0.782	78	>10.0	0.00761	1.194
CONTACT DERMATITIS	0105-1873	4899	2.925	3.152	0.303	145	9.6	0.00549	0.637
SKIN PHARMACOL PHYS	1660-5527	1355	2.885	3.099	0.476	42	6.2	0.00247	0.699
WOUND REPAIR REGEN	1067-1927	3730	2.757	3.807	0.380	92	5.9	0.00903	1.060
ARCH DERMATOL RES	0340-3696	2853	2.708	2.363	0.375	104	8.9	0.00503	0.653
J EUR ACAD DERMATOL	0926-9959	4743	2.694	2.959	0.665	254	4.7	0.01455	0.866
MELANOMA RES	0960-8931	1786	2.518	2.309	0.371	62	7.3	0.00395	0.737
SEMIN CUTAN MED SURG	1085-5629	882	2.362	2.505	0.293	41	5.2	0.00284	0.847

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- 04.2012 **D Jagielska**, S Redler, FF Brockschmidt, C Herold, SM Pasternack, N Garcia Bartels, S Hanneken, S Eigelshoven, M Refke, S Barth, KA Giehl, R Kruse, G Lutz, H Wolff, B Blaumeiser, M Böhm, U Blume-Peytavi, T Becker, MM Nöthen, RC Betz
Follow-Up Study of the First Genome-Wide Association Scan in Alopecia Areata: IL13 and KIAA0350 as Susceptibility Loci Supported with Genome-Wide Significance
Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 2192–2197; published online 26 April 2012
Impact Factor: 6.314
Nr. 1/58 in Dermatologie
- 10.2011 LM Forstbauer, FF Brockschmidt, V Moskvina, C Herold, S Redler, A Herzog, AM Hillmer, C Meesters, S Heilmann, F Albert, M Alblas, S Hanneken, S Eigelshoven, KA Giehl, **D Jagielska**, U Blume-Peytavi, N Garcia Bartels, J Kuhn, HC Hennies, M Goebeler, A Jung, WK Peitsch, A Kortüm, I Moll, R Kruse, G Lutz, H Wolff, B Blaumeiser, M Böhm, G Kirov, T Becker, MM Nöthen, RC Betz
Genome-wide pooling approach identifies SPATA5 as a new susceptibility locus for alopecia areata
European Journal of Human Genetics (2012) 20, 326–332; published online 26 October 2011
Impact Factor: 4.400

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Blume-Peytavi bedanken. Sie war stets eine Quelle der Inspiration und sorgt mit viel Geduld für das Gelingen der Arbeit. Ebenfalls bedanke ich mich herzlich bei Ihnen für die finanzielle Unterstützung während des Forschungsaufenthaltes in Bonn.

Ein sehr großer Dank gilt meiner Betreuerin PD Dr. med. Garcia Bartels für ihre konstruktive Kritik und ihre vielen Ideen, die immer wieder den nötigen Anschwung bei der Rekrutierung der Patienten gegeben haben.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des „Haarkompetenzzentrums“ der Charité-Universitätsmedizin Berlin, die mich auf diesem langen Weg zur Promotion begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Frau Prof. Dr. med. Betz für die Aufnahme in ihre Forschungsgruppe und die Möglichkeit zur Promotion. Mit zahlreichen Ideen, viel Geduld und Kompetenz hat sie während der gesamten Zeit maßgeblich an dieser Arbeit mitgewirkt. Sie war mir mit zielorientiertem und diszipliniertem Arbeiten im wissenschaftlichen Bereich stets ein Vorbild.

Der gesamten Arbeitsgruppe AG Prof. Dr. med. Betz danke ich für die sehr lehrreiche und schöne Zeit in familiärer Atmosphäre.

Ich bedanke mich an dieser Stelle auch bei vielen Freunden, besonders bei Magdalena Volz für ihre liebe Unterstützung, ihre Aufmunterungen sowie für die entgegengebrachte Nachsicht.

Mein größter Dank geht an meine Familie. In allen Belangen konnte ich stets auf volle Unterstützung vertrauen.

Meinem Ehemann Michał bin ich sehr dankbar für die Unterstützung vor allem in den arbeitsintensiven Zeiten, für seine Liebe und für die nicht nachlassende Motivation.