

# Clinical and molecular genetic studies in hereditary hair loss

Citation for published version (APA):

van Steensel, M. A. M. (2005). *Clinical and molecular genetic studies in hereditary hair loss*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20050309ms>

## Document status and date:

Published: 01/01/2005

## DOI:

[10.26481/dis.20050309ms](https://doi.org/10.26481/dis.20050309ms)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## *Summary*



Most of our knowledge of human molecular biology stems from the study of human monogenic diseases, as demonstrated in this review. In effect, monogenic disorders are Nature's equivalent of our mouse transgenic, knockout and "knock in" (or hit-and-run mutant<sup>249</sup>) systems. Their study has been and will be most rewarding in terms of understanding gained of complex biological processes. In this thesis, the results obtained during five years of studying rare hereditary hair and skin disorders are described. The project originated as a linkage analysis in a family with hypotrichosis congenita of Marie Unna (HMU, MIM #146550), a rare autosomal dominant disorder characterized by early loss of wiry scalp hair and generalized hypotrichosis, affecting both sexes equally<sup>250</sup>. Because we had access to a large pedigree, we chose to analyze HMU. The hair loss resembles male pattern baldness and HMU is considered as a monogenic model for the latter disorder. Finding the cause should provide significant insight into hair biology and the causes of hereditary and perhaps acquired hair loss. The causative gene proved elusive. We have now mapped the critical region on chromosome 8 in great detail, as described in chapter 2, and meanwhile narrowed down the locus to about 360 kilobases, but have not yet found a causative mutation. During our search we studied several other syndromes with hypotrichosis as a prominent symptom, in the hope that these disorders might serve as models and assist in identifying the HMU gene through a candidate gene approach. Several patients turned out to have mutations in gap junction genes, showing unexpectedly that gap junction communication is crucial for the maintenance and proper development of hair follicles and nails. As is shown in chapters 3 to 9, we were successful in finding novel connexin mutations, which has resulted in the initiation of functional studies in our lab since we wished to elucidate the intriguing diseases caused by mutations in gap junction genes. Chapter 10 reports our findings in a patient suffering from a rare desmosome disorder, whose unexpectedly mild phenotype led to the discovery of an unusual genetic mechanism that may one day be useful for gene therapy. Other patients, described in chapters 11

through 15, had diseases that were either extremely rare or had never even been described before. The patients who are suffering from diseases that have not yet been elucidated and who are described in the other chapters will hopefully one day make their contribution to our understanding of skin biology. One disease that we described first, the hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome, has now been elucidated, demonstrating the importance of SRY-box containing proteins for human and murine hair development and proving that key developmental genes can be identified through the careful clinical study of “new” syndromes.

## *Samenvatting*



Bijna alles wat we momenteel weten van menselijke haarbiologie komt voort uit de studie van erfelijke haarziekten. Voor geïnteresseerde artsen en biologen is het haar meer dan alleen een decoratief aanhangsel van de huid. De haarfollikel (ook bekend als haarzakje) is een miniatuur orgaanje waarin alle moleculaire processen die belangrijk zijn bij groei, ontwikkeling en (cel-)dood zich afspelen. Door de ligging in de huid is de haarfollikel een aantrekkelijk studie-object. Zij is eenvoudig bereikbaar voor microscopisch of genetisch onderzoek. Bovendien zijn afwijkingen in het normaal functioneren ook altijd aan de buitenkant zichtbaar. Dit geldt voor de gehele huid en de dermatologie is voor de moleculair genetisch en biologisch geïnteresseerde arts dan ook een ideaal vakgebied.

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van bijna vijf jaar klinisch en vooral ook moleculair genetisch onderzoek aan menselijke erfelijke haarziekten. Het gaat veelal om zeldzame aandoeningen, die vaak niet alleen het haar treffen maar ook de huid zelf en andere huidaanhangsels zoals zweetklieren en nagels. Het onderzoek begon met koppelingsonderzoek bij hypotrichosis congenita of Marie Unna (HMU, MIM #146550), een zeldzame aangeboren haarafwijking gekenmerkt door grof, staaldraad-achtig hoofdhaar dat in de loop van de jaren uitvalt, terwijl overige lichaamsbeharing niet of nauwelijks aanwezig is. Mannen en vrouwen zijn aangedaan<sup>250</sup>. Wij kozen voor HMU omdat we toegang hadden tot grote families voor genetische analyse. Het partoon van haarverlies lijkt op dat bij mannelijke kaalheid en HMU wordt dan ook beschouwd als een model voor deze laatste aandoening. Het vinden van het oorzakelijk gen voor HMU zou dan ook inzicht kunnen verschaffen in de moleculaire biologie van de haarfollikel en in het bijzonder in de oorzaak van mannelijk patroon kaalheid. Het causaal gen is echter nog altijd niet geïdentificeerd. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 hebben we de plaats waar het oorzakelijk defect moet liggen in kaart gebracht en intussen de omvang van het gebied teruggebracht tot circa 350 kilobases. Tijdens onze zoektocht hebben wij andere aandoeningen met hypotrichosis bestudeerd, deels in de hoop dat deze zouden kunnen dienen als model voor HMU en ingangen



zouden opleveren voor een kandidaatgen-benadering. Verschillende patiënten bleken mutaties te hebben in zogeheten gap junction genen die coderen voor communicatie eiwitten, de connexines. Onverwachts bleek aldus dat connexines essentieel zijn voor een normale groei en ontwikkeling van haren en nagels. Zoals beschreven in hoofdstukken 3-9 hebben wij tal van niet eerder beschreven mutaties in verschillende gap junction genen gevonden. Inmiddels zijn in het laboratorium voor experimentele dermatologie functionele studies gestart die als doel hebben op te helderen waarom mutaties in connexines leiden tot de verschillende afwijkingen aan huid, haren en nagels. Al doende vindt men zo nu en dan wat onverwachts. Zo wordt in *hoofdstuk 10* een patiënt beschreven die lijdt aan een zeldzame aandoening van de desmosomen. Dit zijn eiwitcomplexen die onder andere huidcellen bij elkaar houden. Onze patiënt had een onverwacht mild ziektebeeld in vergelijking met wat eerder was beschreven en we hebben laten zien dat dit het gevolg is van een vorm van gen-therapie waarbij door een speciaal genetisch mechanisme het gendefect wordt ondervangen.

Zoals beschreven in hoofdstuk 11 tot en met 15 hebben wij bovendien een aantal "nieuwe" en een zeer zeldzaam syndroom beschreven. Het nut van dit soort beschrijvingen voor genetisch onderzoek is vooral gelegen in het feit dat het bestaan van een niet eerder beschreven ziekte bewijst dat er nog niet bekende genen betrokken zijn bij de aanleg van de in de ziekte betrokken organen. Een nauwkeurige klinische beschrijving is als het oorzakelijk gendefect eenmaal is gevonden van groot belang om te begrijpen wat het gevonden eiwit nu eigenlijk doet. Een goed voorbeeld is het hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia (HLT) syndroom, dat door ons enige jaren geleden voor het eerst is beschreven. De symptomen zijn kaalheid, lymfoedeem en afwijkingen aan kleine en grotere bloedvaten; soms ook zijn er hartafwijkingen. De ziekte blijkt te worden veroorzaakt door mutaties in het gen *SOX18*. Dit codeert voor een zogeheten SRY-box eiwit. Deze klasse eiwitten is onder andere betrokken bij de groei van het skelet en de geslachtelijke ontwikkeling, maar het was nog niet bekend dat ze ook

betrokken zijn bij de ontwikkeling van haren en kleine bloedvaten in de huid. Doordat dit ziektebeeld werd afgegrensd konden vervolgens meer patiënten worden geïdentificeerd waarna het oorzakelijk gen kon worden opgespoord.