

Anwendung genetischer Tests beim atopischen Ekzem – Ein Ausblick in die Zukunft

Natalija Novak, Thomas Bieber

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universität Bonn

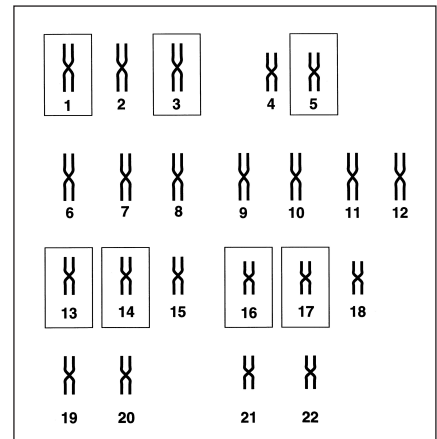


Abb 1
Übersicht der bislang beschriebenen Kandidatengenregionen für das atopische Ekzem

Zusammenfassung

Das atopische Ekzem (AE) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die auf der Basis komplexer genetischer Faktoren und deren Zusammenspiel mit bestimmten Faktoren aus der Umwelt entsteht. Bislang haben Familienstudien und Zwillingsuntersuchungen einen hohen Stellenwert genetischer Einflüsse auf die Manifestation des AE belegt. Daher ist es eine Herausforderung, den genetischen Hintergrund dieser komplexen, multifaktoriellen Erkrankung näher zu beleuchten. Dies ist besonders deshalb wichtig, weil effektive Präventionsstrategien eine frühzeitige Identifizierung von Risikokindern voraussetzen. Eine Möglichkeit stellt hierbei die Entwicklung von genetischen Tests auf das Vorliegen von Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) in bekannten Kandidatengenregionen aus dem Nabelschnurblut unmittelbar nach der Geburt dar, die die Initiierung präventiver Maßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt gewährleisten würden.

Schlüsselwörter

Atopisches Ekzem, Genetik, Single Nucleotide Polymorphisms, Kandidatengene, Prävention

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a common chronic inflammatory skin disease which results from complex gene-gene and gene-environment interactions. So far, familiar aggregation and twin studies have confirmed a fundamental contribution of genetic factors to the development of AD. Therefore it is a challenge to finely characterize the genetic background underlying atopic copes with an important degree of genetic heterogeneity and multiple genetic actions on different phenotypic and immunologic levels. Effective prevention strategies of the future would contain the early identification of children at risk for example by the identification of single nucleotide polymorphisms in candidate gene regions immediately after birth in cord blood samples and allow the initiation of effective preventive strategies at the earliest stage.

Key words

Atopic Dermatitis, Genetics, Single Nucleotide Polymorphisms, Candidate Genes, Prevention strategies

Einleitung

Das atopische Ekzem (AE), auch atopische Dermatitis oder Neurodermitis genannt, stellt eine chronisch rezidivierende Hauterkrankung mit Ekzemen in typischer Lokalisation dar, die mit starkem Juckreiz einhergehen. Das AE bildet zusammen mit der allergischen Rhinokonjunktivitis („Heuschnupfen“) und dem allergischen Asthma bronchiale den Formenkreis der „atopischen Erkrankungen“. Die Inzidenz atopischer Erkrankungen und insbesondere des AE nimmt derzeit rasant zu. Dabei kann das AE sich in jedem Lebensalter manifestieren. Mittlerweile sind etwa 10% der Kinder und ca. 3% aller Erwachsenen davon betroffen. Meist liegt bei den Erkrankten eine positive Familienanamnese für Atopie vor, so dass oft noch weitere Familienmitglieder an einer atopischen Erkrankung leiden (10).

Die genetische Komponente beim AE

Der häufig frühzeitige Beginn des AE, die positive Familienanamnese für Atopie bei den meisten Betroffenen sowie eine Konkordanzrate von 77% bei monozygoten Zwillingen und 15% bei dizygoten Zwillingen sprechen dafür, dass das AE eine genetisch komplexe Erkrankung darstellt, die sich durch die Interaktion einer speziellen genetischen Prädisposition mit bestimmten Umweltfaktoren manifestiert (8). Daher haben sich Wissenschaftler in den letzten Jahren darauf konzentriert, den genetischen Hintergrund des AE näher zu beleuchten. Dadurch konnte eine Fülle von Kandidatenge-

Tab 1 Zusammenfassung der bislang identifizierten Kandidatengenregionen für Atopie und das atopische Ekzem

Region	Kandidatengen	Phänotyp
1p32-31	unbekannt	Positiver Prick Test
1q21;17q25		Gemeinsame Loci für Psoriasis und AE
2q21-q23	unbekannt	Spezifisches IgE
3q21	ko-stimulatorische Moleküle CD80 and CD86	AE
3p24.2-22	unbekannt	Atopie/allergisches Asthma
3p24	Chemokin RANTES	AE
4q35.2	unbekannt	Atopie/allergisches Asthma
5q31.1	IL4	Gesamt IgE
5q32-q33	Glucocorticosteroid Rezeptor β-Adrenerger Rezeptor	Gesamt IgE Bronchiale Hyperreaktivität/Asthma Gemeinsame Loci von Morbus Crohn und AE
5q31		AE
5q31-33	IL13	Assoziation mit Netherton-Syndrom
5q31	SPINK 5	Spezifisches IgE
6p21.3	MHC Klasse II	Gesamt IgE
6p21.3	TNFA	Spezifisches IgE
8p23-p21	unbekannt	Atopie, Asthma, Gesamt IgE, spezifisches IgE
11q13	FCER1B	Atopie, Gesamt IgE
12q15-q24.1	IGF1, SCF	AE
13q12-14	unbekannt	Spezifisches IgE
14q11.2	T-Zell Rezeptor Mastzell Chymase	AE
14q32	IgG heavy chain	Atopie
16p11.2-12.1	IL4RA	Gesamt IgE, intrinsische/extrinsische Form AE
16q24.1	unbekannt	Atopie, allergisches Asthma
17q11.2	RANTES	AE
19q13	unbekannt	Allergisches Asthma, Gesamt-IgE
19p13.3	Thromboxane A2	
21q21	unbekannt	Atopie, allergisches Asthma

nen identifiziert werden. Aufgrund der großen Heterogenität und Komplexität des AE haben sich auch eine Reihe von widersprüchlichen Ergebnissen in diesem Bereich ergeben.

Grundsätzlich kann man basierend auf der zugrundeliegenden Methodik diese genetischen Ansätze in zwei große Kategorien klassifizieren: Linkage-Analysen und Analysen von Kandidatengen. Während erstere darauf abzielen, eine Assoziation des AE-Phänotyps mit verschiedenen chromosomalen Regionen herzustellen, dienen Kandidatengenstudien der Assoziation von „Strickfehlern“ in bereits bekannten Kandidatengenregionen mit dem AE-Phänotyp. Diese Strickfehler sind typischerweise Single Nucleotide Polymorphisms (SNP), bei denen beispielsweise der Austausch einzelner Basenpaare in relevanten Genregionen, wie z.B. der Promoterregion, funktionelle Konsequenzen für die Expression eines Proteins oder eines Oberflächenrezeptors etc. haben können.

Eine Reihe solcher chromosomaler Regionen enthalten Kandidatengene für Atopie. Hierzu zählt unter anderem Chromosom 5q31-33, welches codierende Genregionen für Th2-Zytokine enthält, die beim AE und atopischen Erkrankungen insgesamt vorherrschen, wie z.B. IL3, IL4, IL5, IL13 und GM-CSF (5)(13)(14)(15). Im Jahr 1998 konnte zudem mit Hilfe von Linkage-Analysen gezeigt werden, dass die Regionen auf Chromosom 16p11.2-

12 mit erhöhten Immunglobulin E-Serumspiegeln, die häufig mit atopischen Erkrankungen einhergehen, assoziiert sind (6)(12)(17). Diese Region codiert den Interleukin-4 Rezeptor (IL-4R). SNP in diesem Chromosomenbereich könnten daher für eine Störung des IL-4-Rezeptor-Signalling und dadurch auch der IgE-Synthese verantwortlich sein. Hohe Serum-IgE-Spiegel konnten zudem assoziiert werden mit bestimmten Regionen auf Chromosom 12q21-1q24.1, auf denen die Gene für Interferon-γ (IFN-γ) und dem Stammzelleffektor KIT-ligand/mast cell growth factor lokalisiert sind (8). Cookson und Mitarbeiter fanden zudem, dass eine Genregion auf Chromosom 11q13, welche die beta-Kette des hochaffinen IgE Rezeptors (FcεRI) codiert, mit dem AE Phänotyp assoziiert ist. Seine Arbeiten erbrachten zudem erstmals Hinweise für maternales Imprinting bei Atopie, d.h. dass nur das väterliche Allel aktiv ist, während das mütterliche Allel inaktiv ist (2)(3). Kürzlich gelang es auch, gemeinsame Genregionen des AE mit einer anderen chronisch-entzündlichen Hauterkrankung, der Psoriasis (Schuppenflechte) auf Chromosom 1q21 und 17q25 zu identifizieren, die möglicherweise in die Kontrolle von chronischen Entzündungen der Haut involviert sind (4). Auch mit einer anderen chronisch-entzündlichen Erkrankung, dem Morbus Crohn, konnten gemeinsame genetische Besonderheiten bei Patienten mit AE in der Region der Caspase recruitment domain containing protein

15 (CARD15) identifiziert werden (7). Ein Defekt im *SPINK5*-Gen auf Chromosom 5q31 codiert den Serine proteinase inhibitor LEKTI und konnte zunächst bei Patienten mit Netherton Syndrom, einer Sonderform des AE (16) und später auch bei Patienten mit AE im Allgemeinen nachgewiesen werden. Zudem konnten Varianten in der Interleukin-13 codierenden Genregion (15), funktionelle Mutationen im proximalen Promoter des *RANTES*-Gens (11) sowie im Bereich der die kostimulatorischen Moleküle CD80- und CD86-codierenden Genregionen auf Chromosom 3q21 (9) und eine Reihe weiterer Genregionen, die in Tabelle 1 und Abbildung 1 (14) zusammengefasst sind, mit dem AE assoziiert werden (2)(9).

Der Vormarsch atopischer Erkrankungen und die atopische Karriere

Die atopische Karriere beginnt in den meisten Fällen im Mutterleib. Hier herrscht ein von Th2-Zytokinen dominiertes Milieu vor. In der frühen Kindheit kommt es dann durch den Einfluss von Faktoren, welche Th1-Immunantworten induzieren, wie z.B. Bakterien oder Viren, zu einem Umschwenken der anfänglichen Th2-Dominanz in Th1 dominierte Immunantworten. Basierend auf der sogenannten Hygiene-Hypothese vermutet man, dass durch die Änderung der hygienischen Verhältnisse und die Einführung einer Reihe von Antibiotika, Virustatika etc. der protektive Einfluss von Th1-Immunantworten-indu-

Tab 2 Darstellung der Kandidatengenregionen, in denen eine unterschiedliche Frequenz von SNP bei Subgruppen von Patienten mit atopischem Ekzem beschrieben wurden.

Kandidatengen	Subform des atopischen Ekzems	Referenz
<i>IL4-, IL4RA-/IL13RA-Gen</i>	Unterschiede zwischen der extrinsischen und intrinsischen Form des atopischen Ekzems	12
<i>TLR2</i>	Patienten mit besonders schweren Formen des AE und möglicherweise besonderer Anfälligkeit für <i>Staphylococcus aureus</i> Infektionen	1
<i>SPINK5</i>	Netherton-Syndrom	16

zierenden Faktoren immer mehr geschwächt wird. Dies könnte die Voraussetzung für den Vormarsch atopischer Erkrankungen sein, die sich durch einen hohen Anteil von Th2-Immunantworten auszeichnen (10). Während in frühen Lebensphasen die Kinder vornehmlich vom AE betroffen sind, kann sich im Verlauf der Entwicklung und auf der Basis der Entstehung einer Fülle von Sensibilisierungen bei diesen Kindern ein „Etagenwechsel“ d.h. die Verlagerung der Beschwerden von der Haut auf die Schleimhäute oder die Atemwege vollziehen. Im Rahmen dieses Etagenwechsels entwickelt sich eine allergische Rhinokonjunktivitis und/oder ein allergisches Asthma, die zusätzlich oder anstelle des AE hinzutreten und den weiteren Krankheitsverlauf deutlich erschweren und verlängern können.

Subtypen des AE

Mittlerweile weiß man zudem, dass es verschiedene Subtypen des AE gibt. Bei einem Großteil der Patienten lassen sich neben den klassischen Hautveränderungen auch Sensibilisierungen auf Aero- und Nahrungsmittelallergene sowie erhöhte Serum IgE Spiegel nachweisen. Man spricht hier von der extrinsischen / allergischen Form des AE, die etwa 80% aller erwachsenen AE Patienten betrifft.

Darüber hinaus gibt es auch eine Gruppe von Patienten, bei denen die typischen Hautveränderungen vorliegen, ohne dass bei diesen Patienten Sensibilisierungen nachweisbar sind. Hierbei handelt es sich um die intrin-

sische, nicht-allergische Form des AE, welche bei etwa 20% aller erwachsenen AE Patienten vorliegt (12).

Stellenwert genetischer Tests bei der Diagnostik und Therapie des AE

Der Stellenwert genetischer Tests beim AE besteht aufgrund des oft klassischen Bildes weniger in der primären Diagnosestellung und differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen ekzematösen Hauterkrankungen. Vielmehr gewinnen solche genetischen Tests einen hohen Stellenwert bei der Differenzierung von Subformen des AE, d.h. zum Beispiel von Formen, bei denen es gilt, besondere Risikofaktoren wie Einflüsse bestimmter Allergene (z.B. Aero- oder Nahrungsmittelallergene), bakterielle oder virale Komplikationen des Verlaufes zu vermeiden, um eine Chronifizierung des Krankheitsbildes zu verhindern. So könnte zum Beispiel das Vorliegen von SNP im Toll-like-Rezeptor-(TLR)2-Gen Hinweise auf Patienten mit hohem Risiko für eine Verschlechterung des Verlaufes durch *Staphylococcus aureus* Bakterien geben (1), so dass möglicherweise gerade bei dieser Patientengruppe lokal antiseptische Maßnahmen, regelmäßige Keimreduktion in der Nasenhöhle und das Tragen von z.B. silberbeschichteten Textilien zur Senkung der Bakterienlast zum Tragen kommen könnte. Zudem wäre es anhand der Identifizierung bestimmter Konstellationen von funktionell relevanten SNP in Kandidatengenregionen wie dem IL-4R-Gen möglich, AE-Patienten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung

von Sensibilisierungen und hohen IgE-Serumspiegeln zu identifizieren. Desweiteren könnten AE-Patienten, bei denen SNP in Kandidatengenregionen vorliegen, die für allergisches Asthma oder allergische Rhinokonjunktivitis typisch sind vorliegen, frühzeitigen prophylaktischen Maßnahmen wie der Durchführung von Hypo-sensibilisierungen oder dem Einsatz von Antihistaminika als Prophylaxe unterzogen werden (Tabelle 2).

Prävention und Prophylaxe als eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei der Behandlung des AE

Eine der wichtigsten Maßnahmen bei der effektiven Prophylaxe des AE und dessen Folgen wie dem Etagenwechsel und der Entwicklung zahlreicher Sensibilisierungen ist die frühzeitige Identifikation von Risikokindern.

Diese sollte sowohl auf möglichst schonende, nicht-invasive Weise erfolgen, als auch zu einem Zeitpunkt stattfinden, zu dem präventive Strategien am besten greifen können. Ein optimaler Zeitpunkt hierfür wäre beispielsweise unmittelbar nach der Geburt mit Hilfe einer genetischen Analyse anhand einer Nabelschnurblutprobe. Diese Nabelschnurblutprobe sollte bei Kindern mit einer positiven Familienanamnese für Atopie primär durchgeführt werden. Gerade aufgrund der besonderen Komplexität des AE auf der einen Seite, der Fülle von Auslösern und Triggerfaktoren der Erkrankung auf der anderen Seite, die höchstwahrscheinlich bei den einzelnen Patientengruppen auch

unterschiedlich gewichtet sind, ist die Ausarbeitung eines individuellen genetischen Risikoprofils und individueller Prophylaxe-Strategien für effiziente Behandlungsformen der Erkrankung wichtig. Anbieten würde sich ein Screening auf das Vorliegen einer Kombination bestimmter SNP, die mit dem Auftreten von Sensibilisierungen, besonders schweren Formen des AE oder besonders therapieresistenten Varianten assoziiert sind. Der Stellenwert des Gehaltes an IgE im Nabelschnurblut als prädiktiver Marker ist nach wie vor sehr umstritten. Zum einen ist es schwierig, einen relevanten Grenzwert festzulegen, zum anderen konnte bislang nur ein prädiktiver Wert in Kombination mit der Familienanamnese und insbesondere eine Assoziation mit Atopie bei der Mutter festgestellt werden. Gerade bei Hochrisikokindern sollten präventive Strategien wie das Stillen der Kinder möglichst bis zum 4.-6. Lebensmonat, das Einhalten einer Diät der Mutter und die Einführung hypoallergener Nahrung bei den Kindern, Vermeidung bzw. Karenz bestimmter Allergene sowie antibakterielle, antimykotische oder antivirale Strategien und Maßnahmen zur Verbesserung der Hautbarriere gezielt zum Einsatz kommen. Zudem könnten protektive Ansätze wie die Einnahme bestimmter Probiotika oder die frühzeitige Einnahme von Antihistaminika zur Vermeidung der Entwicklung eines späteren schweren allergischen Asthmas zum Tragen kommen.

Die Anwendung genetischer Tests beim AE ist sicher noch Zukunftsmusik

Aufgrund der besonders hohen Komplexität und Fülle von Genen sowie dem gleichzeitig auch relevanten Einfluss einer Kombination von Umweltfaktoren, welche das AE bedingen, steckt die Entwicklung standardisierter genetischer Tests zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung noch in den Kinderschuhen. Die Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit derartiger Tests in der Zukunft ist die detaillierte klinische, phänotypische und immunologische Charakterisierung des untersuchten Patientengutes sowie die Differenzierung von besonderen Sub-

gruppen von Patienten mit AE in Abhängigkeit vom Verlauf, der Schwere, dem Vorliegen bestimmter Sensibilisierungen und anderer Kofaktoren. Erst wenn geeignete genetische Marker identifiziert werden können, die in einem eindeutigen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und einer Chronifizierung des Krankheitsbildes stehen, kann die Anwendung und der Nutzen dieser Verfahren zunächst in klinischen Studien überprüft werden und dann der allgemeinen medizinischen Diagnostik verfügbar gemacht werden.

Kritisch den Vorteilen solcher Tests in Hinblick auf präventive Aspekte entgegenzustellen ist sicherlich die generelle ethische Problematik, welche mit dieser Art von prädiktiven genetischen Tests bei Patienten mit chronischen Erkrankungen einhergeht. Diese Aspekte und konkrete Kosten-Nutzen-Analysen in der Anwendung genetischer Tests bei der AE in der klinischen Praxis werden daher sicher noch lange Gegenstand der Diskussion in diesem Bereich bleiben.

Literatur

Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T., Herrmann Heeg K, Neumeier M, Renz H. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:565-567.

Cookson W. Genetic aspects of atopic allergy. *Allergy* 1998; 53:9-14.

Cookson WO, Young RP, Sandford AJ. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-383.

Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R et al. Genetic linkage of atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001; 27:372-373.

Forrest S, Dunn K Elliott K, Fitzpatrick E et al., Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1066-1070.

Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA et al., The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720-1725. Hossny E, Aboul-Magd M,

Kabesch M, Peters W, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in Germany po-

pulations. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 813-817.

Kluken H, Wienker T, Bieber T. Atopic eczema/dermatitis syndrome – a genetically complex disease. New advances in discovering the genetic contribution. *Allergy* 2003; 58:5-12.

Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Budinco L, Gustafsson et al., A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26: 470-473.

Leung DY and Bieber T. Atopic Dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-160.

Nickel RG, Casolaro V, Wahn U et al. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. *J Immunol* 2000; 164:1612-1616.

Novak N, Kruse S, Geiger E, Kluken H, Fimmers R, Deichmann KA, Bieber T. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene-the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002; 119:870-875.

Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ. Genetics of hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S495-501.

Tanaka K, Roberts MH, Yamamoto N, Suguira H, Uehara M, Mao X et al., Genetic variants of the receptor for thromboxane A2 and IL-4 in atopic dermatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 776-780.

Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Kakinuma T. Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2002; 30: 100-107.

Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence WK. Gene polymorphism in Netherton and atopic disease. *Nat Genet* 2001; 29: 175-178.

Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R et al., Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Gen* 2003; 34: 181-186.

Korrespondenzanschrift

Priv. Doz. Dr. med. Natalija Novak
Prof. Dr. med. Dr. ès sci. Thomas Bieber
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel. +49-228-287-4420
Fax: +49-228-287-4883
Natalija.Novak@ukb.uni-bonn.de
und Thomas.Bieber@ukb.uni-bonn.de