

# Die Genetik atopischer Erkrankungen

## Die Bedeutung des Barrieredefekts bei atopischer Dermatitis und Asthma

Allergische Erkrankungen wie die atopische Dermatitis (AD, Neurodermitis, Ekzem), Asthma bronchiale und Heuschnupfen (allergische Rhinokonjunktivitis) gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. In einigen westlichen Industrieländern ist mittlerweile jedes vierte Kind betroffen [1]. Gemeinsames Merkmal ist die chronische Entzündung der Haut bzw. der Schleimhaut der Atemwege. Bei etwa zwei Drittel der Patienten spielt eine Allergie (Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern) gegen häufige Umweltallergene eine wesentliche Rolle bei der Auslösung und Unterhaltung des Entzündungsprozesses.

Als komplexe genetische Erkrankungen werden sie sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umwelteinflüsse verursacht. Es wird vermutet, dass die Exposition gegenüber Umweltfaktoren beim genetisch prädisponierten Individuum zur Ausprägung der allergischen Erkrankung führt. Nur so ist es zu erklären, dass die Häufigkeit der atopischen Erkrankungen in den westlichen Industrienationen stark zugenommen hat – und zwar innerhalb eines Zeitraums von wenigen Jahrzehnten, in dem sich die genetische Zusammensetzung der Bevölkerung nicht wesentlich verändert hat [20].

Familien- und Zwillingsstudien belegen, dass genetische Determinanten eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen. Dabei zeigte sich, dass ein Teil der erblichen Veranlagung

von allen Erkrankungen des atopischen Formenkreises geteilt wird. Darüber hinaus scheint ein weiterer Teil krankheits- oder organspezifisch vererbt zu werden: So ist das Risiko eines Kindes an atopischer Dermatitis zu erkranken erhöht, wenn ein Elternteil oder beide Eltern von irgendeiner allergischen Erkrankung betroffen sind. Es ist aber noch höher, wenn die Eltern ebenfalls an atopischer Dermatitis leiden [5].

In den letzten Jahren wurden mehr als hundert Gene beschrieben, die mit atopischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wurden. Von diesen konnte aber nur ein Teil in unabhängigen Studien repliziert werden, was unter anderem auf Unterschiede bei den untersuchten klinischen Phänotypen, zu kleine Fallzahlen bei inkompletter Penetranz und unterschiedliche ethnische Herkunft der Studienpopulationen zurückgeführt werden kann.

### Identifizierung neuer Gene für atopische Erkrankungen

Zur Identifizierung neuer Krankheitsgene für atopische Erkrankungen sind sowohl die Strategie der positionellen Klonierung als auch Kandidatengenstudien angewandt worden.

Genomweite Kopplungsanalysen sind der erste Schritt zur positionellen Klonierung eines Krankheitsgens. Sie liefern in der Regel chromosomale Regionen von mehreren Megabasen, die anschließend

durch systematische Assoziationsstudien eingegrenzt werden. Für AD wurden vier genomweite Kopplungsanalysen publiziert, wobei die Kopplungsbefunde auf den Chromosomen 1q, 3p, 3q und 17q teilweise repliziert werden konnten. Dagegen wurde für Asthma eine Vielzahl von Studien durchgeführt, bei denen die Regionen 2q, 5q, 6q, 11q, 12q, 13q die stärkste Kopplung mit der Erkrankung zeigten. Trotz der engen klinischen Assoziation von AD und Asthma stimmen nur wenige Kopplungsregionen dieser beiden Erkrankungen miteinander überein. So wurde Chromosom 3 als Genort für AD [11] und die Milbensensibilisierung [10] beschrieben, die beim Asthma bronchiale eine ganz wesentliche Rolle spielt. In den letzten Jahren wurde schließlich eine Reihe von Asthmagenen positionell kloniert (■ **Tab. 1**, [8]), die zum Teil in weiteren Studien repliziert werden konnten. So wurden mehrere Varianten in *ADAM33* („*a disintegrin and metalloprotease 33*“-Gen) auf Chromosom 20p13 beschrieben, die mit bronchialer Hyperreagibilität und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung assoziiert sind. Die Genexpression in Lungenfibroblasten impliziert eine Rolle bei Umbauprozessen („remodelling“) der Lunge, die wesentlich zur Einschränkung der Lungenfunktion beitragen. Varianten in *GPR154* („*G protein-coupled receptor 154*“-Gen, *GPR154*; Chromosom 7p14.3) sind nicht nur mit Asthma bronchiale, sondern auch mit dem Atemnotsyndrom des Neugeborenen und mit

der bronchopulmonalen Dysplasie assoziiert. Weitere positionell klonierte Gene umfassen *DPP10* („dipeptidyl-peptidase 10“; 2q12.3–2q14.2), *PHF11* („PHD finger protein 11“; 13q14.11) und *HLA-G* („histocompatibility antigen, class I, G“; 6p21), deren funktionelle Charakterisierung bei der Asthmapathogenese noch aussteht.

Die meisten für atopische Erkrankungen relevanten Gene wurden jedoch durch gezielte Assoziationsstudien von Kandidatengen identifiziert – im Gegensatz zur positionellen Klonierung sind bei dieser Vorgehensweise Kenntnisse zur Genfunktion notwendig.

### Funktionelle Einteilung

Funktionell lässt sich die große Mehrzahl der identifizierten Krankheitsgene in zwei Gruppen unterteilen. Sie spiegeln die beiden Hauptdefekte wieder, die als primäre Ursachen atopischer Erkrankungen diskutiert werden. Es handelt sich einerseits um die der allergischen Reaktion zugrunde liegende Hyperreaktivität des Immunsystems gegenüber Umweltallergenen und andererseits um die Störung der Schutzbarriere des Organismus gegenüber der Umwelt, die zu vermehrtem Allergenkontakt führt. Dabei fällt auf, dass sich die bisherigen Studien vor allem auf Gene konzentrierten, die an immunologischen und inflammatorischen Prozessen beteiligt sind. Bereits mehrfach replizierte Asthmagene dieser Gruppe, deren Einfluss auf die Krankheit als gesichert gelten kann, kodieren vor allem inflammatorisch wirksame Zytokine und deren Rezeptoren, Chemokine, Oberflächenmoleküle des „major histocompatibility complex“ (MHC), sowie weitere an immunologischen Reaktionen beteiligte Rezeptoren, Signaltransduktoren und Transkriptionsfaktoren. Eine umfassende Übersicht über die bisher durchgeführten Kandidatengenstudien für Asthma haben Ober u. Hoffjan [16] zusammengestellt.

Angeht die Vielzahl der für Asthma erfolgreich durchgeführten Assoziations- und Replikationsstudien ist deren Anzahl für AD überschaubar [15]. In **Tab. 1** sind solche Gene aufgeführt, deren Varianten reproduzierbare Assoziation mit AD gezeigt haben. Für die Interleukingene *IL4* (5q31.1) und *IL13* (5q31) so-

medgen 2007 · 19:346–349 DOI 10.1007/s11825-007-0038-y  
© Springer Medizin Verlag 2007

I. Marenholz · Y.-A. Lee

## Die Genetik atopischer Erkrankungen. Die Bedeutung des Barrieredefekts bei atopischer Dermatitis und Asthma

### Zusammenfassung

Die atopischen Erkrankungen – atopische Dermatitis (AD), allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale – sind häufige, chronisch-entzündliche Erkrankungen der Haut und Atemwege, die oft mit Allergien (Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern) gegen Umweltallergene assoziiert sind. Als komplexe genetische Erkrankungen werden sie sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umwelteinflüsse verursacht.

Bisherige Anstrengungen bei der Suche nach Krankheitsgenen zielten daher häufig auf die der Immunreaktion zugrunde liegenden Mechanismen ab. Jüngste Erfolge bei der Genidentifizierung belegen dage-

gen den großen Einfluss, den der epitheliale Barrieredefekt auf die Ätiologie von AD und Asthma hat. Sie stellen einen wichtigen Meilenstein bei der Aufdeckung der genetischen Ursachen dieser komplexen Erkrankungen dar und ermöglichen eine neue Sicht auf die molekularen Mechanismen, die zur Krankheitsentstehung führen. Darüber hinaus können sie wegweisend für die Entwicklung neuer Behandlungs- und Präventionsstrategien sein.

### Schlüsselwörter

Atopische Dermatitis · Asthma · Krankheitsgene · Barriereerstörung · Filaggrin

## Genetic determinants of allergic disease. The importance of barrier dysfunction in the etiology of atopic dermatitis and asthma

### Abstract

Allergic disorders (atopic dermatitis, asthma, hay fever) are common chronic inflammatory diseases of the skin and airways that are often associated with allergies (formation of specific IgE antibodies) to environmental allergens. They are complex genetic diseases, so that both genetic and environmental factors are involved in their causation.

Most of the research effort devoted to the search for genes that might be responsible has so far focused on the mechanisms behind the immune response. More recent work on gene identification, however, documents the decisive importance of epithelial barrier de-

fects in the pathogenesis of AD and allergic airways disease. These findings represent an important milestone in unraveling the genetic mechanisms underlying these complex diseases and allow new insight into the molecular mechanisms that lead illnesses to develop. In addition, they might point the way to novel preventive and therapeutic strategies for atopic disorders.

### Keywords

Atopic dermatitis · Asthma · Disease genes · Barrier defect · Filaggrin

**Tab. 1** Positionell klonierte Asthmagene und replizierte Kandidatengene für atopische Dermatitis

Gensymbol	Protein	Alias	Lokalisation
ADAM33	"A disintegrin and metalloprotease 33"		20p13
NPSR1	Neuropeptid-5-Rezeptor 1	GPRA, GPR154	7p14.3
DPP10	Dipeptidylpeptidase 10	DPRP3	2q12.3-2q14.2
PHF11	"PHD finger protein 11"		13q14.11
HLA-G	Histokompatibilitätsantigen, Klasse I, G	HLA60	6q21.3
IL4	Interleukin 4	BSF1	5q31.1
IL13	Interleukin 13		5q31
IL4R	Interleukin-4-Rezeptor	IL4RA	16p12.1-p11.2
MS4A2	"Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 2"	FCER1B	11q13
CMA1	Mastzellchymase 1		14q11.2
CCL5	Chemokinligand 5	SCYA5, RANTES	17q11.2-q12
SPINK5	Serinpeptidaseinhibitor, Kazal-Typ 5	LEKTI	5q32
FLG	Filaggrin (Profilaggrin)		1q21.3
KLK7	"Kallikrein-related peptidase 7"	PRSS6, SCCE	19q13.33

wie das IL4-Rezeptorgen (*IL4R*; 16p12.1-p11.2), die eine Schlüsselrolle bei der Induktion der allergischen Immunantwort spielen, konnten Assoziationen mit atopischer Dermatitis in relativ kleinen Patientenstichproben gezeigt und repliziert werden [7, 12, 6]. Auch Assoziationen unterschiedlicher Polymorphismen in den Genen für die  $\beta$ -Untereinheit des hochaffinen IgE-Rezeptors (*FCER1B*, 11q13) [3], die Mastzellchymase 1 (*CMA1*; 14q11.2) [13] und das Chemokin RANTES (*CCL5*; 17q11.2-q12) [18] mit AD sind in unabhängigen Studien bestätigt worden. Zur Gruppe der replizierten AD-Gene gehören ausserdem *SPINK5* („serine protease inhibitor, kazal-type, 5“-Gen; 5q32) und *FLG* (Filaggrin; 1q21.3), auf die unten näher eingegangen wird. Beide sind Vertreter der zweiten Gruppe von Atopiegenen, die auf einen Barriere-defekt als Primärursache atopischer Erkrankungen hinweisen. Interessanterweise werden beide Gene auch für ein erhöhtes Asthmarisiko verantwortlich gemacht, sodass der Barriere-defekt eine weitere Gemeinsamkeit in der Ätiologie atopischer Erkrankungen darstellt.

### Filaggrin und der Barriere-defekt

Aufgrund der oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Replizierbarkeit von Assoziationsstudien komplexer Erkrankungen überraschte es, als im letzten Jahr eine Assoziation der AD mit Mu-

tationen im Filaggrin (*FLG*) beschrieben wurde [17], die in zahlreichen unabhängigen Studien konfirmiert wurde. Zunächst waren Mutationen, die zu einem Verlust des Filaggrinproteins führen, als ursächlich für die autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris („Fischschuppenkrankheit“) beschrieben worden [19]. Da in mehreren untersuchten Ichthyosisfamilien eine AD kosegregierte, wurden diese Mutationen auf ihre Relevanz für die atopische Dermatitis untersucht.

Filaggrin wird während der terminalen Keratinozytendifferenzierung in der äußeren Epidermis gebildet und ist Bestandteil der Keratinmatrix und des „cornified cell envelope“ (CE). Dabei handelt es sich um diejenigen Strukturen, die für die mechanische Stabilität und die Barrierefunktion der äußersten Hautschicht unabdingbar sind. Der CE ist eine dichte, lipidreiche Proteinschicht an der Außenseite der Hornzellen, die sowohl vor dem Eindringen exogener Substanzen über die Haut als auch vor transdermale Wasserungsverlust schützt. *FLG*-Mutationen führen daher zu trockener Haut und zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Epidermis für Allergene. Offenbar kann dieser Defekt nicht kompensiert werden, denn *FLG*-Mutationen prädisponieren sowohl zu frühkindlicher, als auch zu persistierender AD. Interessanterweise sind *FLG*-Mutationen auch mit Asthma bronchiale assoziiert, obwohl Filaggrin nicht im Lungene-pithel exprimiert wird – diese Assoziation

beschränkt sich jedoch auf Patienten, die ebenfalls an AD erkrankt sind. Dieses bemerkenswerte Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch bei Asthmapatienten die Sensibilisierung über eine gestörte Hautbarriere stattfinden kann – ein Weg, der im Mausmodell bereits aufgezeigt werden konnte. Ein solcher Mechanismus könnte die enge Assoziation von AD und allergischen Atemwegserkrankungen erklären, die im sogenannten *atopischen Marsch* von der frühkindlichen AD zur späteren Entwicklung von Asthma und Heuschnupfen führt [14].

Wie bei *FLG* war bei der Identifizierung des *SPINK5*-Gens (*SPINK5*) als Atopiegen seine Bedeutung für eine monogene Erkrankung wegweisend: Mutationen in *SPINK5* waren zuerst als Ursache für das seltene, autosomal rezessiv vererbte Netherton-Syndrom beschrieben worden [2]. Patienten mit dieser Erkrankung zeigen eine angeborene Erythrodermie und Ichthyose mit Haarabnormalitäten und entwickeln im Verlauf schwere atopische Manifestationen, wie AD, Asthma, und stark erhöhte IgE-Serumspiegel. Es wurde gezeigt, dass zwei *SPINK5*-Varianten mit nicht-syndromalem AD, Asthma und Atopie assoziiert sind [22]. *SPINK5* kodiert den Serinproteaseinhibitor LEKTI („lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor“), der in den äußeren Epidermisschichten und der Schleimhaut exprimiert wird. Dort wird er mit der Inhibition endogener Proteasen [4] in Verbindung gebracht, die in den äußersten Epidermisschichten für den Abbau der Korneodesmosomen sorgen und so zum Abschilfern der obersten Zellschichten der Haut führen. Die mangelnde Inhibition epidermaler Proteasen führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Desquamation. Sie beeinträchtigt also die Aufrechterhaltung einer funktions-tüchtigen Hornschicht und stört die Barrierefunktion der Haut [4]. Interessanterweise ist ein vermehrter Abbau desmosomaler Proteine beim Netherton-Syndrom mit erhöhter Aktivität der Protease „kallikrein 7“ (SCCE) verbunden, für deren Gen (*KLK7*; 19q13.3) ebenfalls eine Assoziation mit AD gezeigt werden konnte [21]. Neben den Strukturproteinen der Barriere selbst stellt also auch die Regulation proteolytischer Prozesse einen

entscheidenden Faktor für die Ausbildung der epidermalen Schutzbarriere dar.

Auch einige mit Asthma assoziierte Gene sind möglicherweise an der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion in den Atemwegen beteiligt. So wird *GPR154* in differenzierten Zellen des Bronchialepithels exprimiert, also der äußeren Schleimhautschicht, die der Epidermis der Haut entspricht. Zudem wurde kürzlich eine direkte Wirkung des Zytokins IL13 auf die Schleimproduktion bronchialer Epithelzellen beschrieben [9], die ebenfalls einen Einfluss auf die bronchiale Barriere haben kann.

## Ausblick

Genetische Studien ermöglichen die Aufklärung der primären Krankheitsätiologie. Die jüngsten Erfolge bei der Identifizierung neuer AD- und Asthmagene stellen einen Meilenstein auf dem Gebiet der Atopieforschung dar und tragen wesentlich zu unserem Verständnis der Pathophysiologie bei. Konzentrierte sich die Gensuche bisher vor allem auf immunologische Mechanismen, die allen atopischen Erkrankungen gemeinsam zugrunde liegen, so rücken sowohl die krankheitsspezifischen Kopplungsbefunde, als auch die gewebspezifischen Funktionen der positionell klonierten Gene eher die organspezifische Betrachtungsweise in den Vordergrund.

Die Entdeckung der Filaggrinmutationen als einer möglichen Primärursache der atopischen Dermatitis unterstreicht die Bedeutung der epithelialen Barriere bei der Krankheitsentstehung – anhand einer Geburtskohorte konnte gezeigt werden, dass etwa 10% der AD-Erkrankungen in Deutschland auf die zwei häufigsten Filaggrinmutationen zurückgeführt werden können [14]. Offenbar stellt die erhöhte epidermale Permeabilität für Umweltantigene einen wesentlichen Auslöser für die chronische Entzündungsreaktion dar. Da diese Mutationen bei AD-Patienten auch eine starke Assoziation mit Asthma bronchiale zeigten, lässt sich als therapeutische Konsequenz ableiten, dass die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Hautbarriere nicht nur für den Verlauf der atopischen Dermatitis von entscheidender Bedeutung sein kann. Ein

frühzeitiges Einsetzen der Therapie kann bei AD-Patienten möglicherweise auch die Entstehung von Asthma bronchiale verhindern.

Die Bedeutung der Filaggrinmutationen hat neue Gene in den Mittelpunkt der Erforschung atopischer Erkrankungen gerückt. Diese umfassen vor allem Strukturproteine, die während der terminalen Differenzierung der Haut und Schleimhäute exprimiert werden und zur Barrierefunktion beitragen, aber auch Enzyme, die die streng regulierten Auf- und Abbauprozesse steuern. So enthält der epidermale Differenzierungskomplex auf Chromosom 1q21 eine Reihe weiterer, potenziell krankheitsrelevanter Gene. Es scheint nur eine Frage der Zeit zu sein, bis weitere Komponenten der epidermalen und mukosalen Barriere als Ursache für AD und Asthma identifiziert werden. Darüber hinaus lassen genomweite Assoziationsstudien zu Asthma und AD die Identifizierung zahlreicher weiterer Krankheitsgene erwarten.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Y.-A. Lee**

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité – Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin yolee@mdc-berlin.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee (1998) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 351: 1225–1232
2. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A et al. (2000) Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 25: 141–142
3. Cox HE, Moffatt MF, Faux JA et al. (1998) Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 138: 182–187
4. Descargues P, Deraison C, Bonnart C et al. (2005) Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet* 37: 56–65
5. Dold S, Wjst M, Mutius E von et al. (1992) Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 67: 1018–1022
6. Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA et al. (1997) The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 337: 1720–1725

7. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T et al. (1998) Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 35: 502–504
8. Kere J, Laitinen T (2004) Positionally cloned susceptibility genes in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol* 16: 689–694
9. Kuperman DA, Huang X, Koth LL et al. (2002) Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 8: 885–889
10. Kurz T, Altmueller J, Strauch K et al. (2005) A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 60: 192–199
11. Lee YA, Wahn U, Kehrt R et al. (2000) A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 26: 470–473
12. Liu X, Nickel R, Beyer K et al. (2000) An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). *J Allergy Clin Immunol* 106: 167–170
13. Mao XQ, Shirakawa T, Yoshikawa T et al. (1996) Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. *Lancet* 348: 581–583
14. Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F et al. (2006) Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 118: 866–871
15. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO (2006) The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118: 24–34
16. Ober C, Hoffjan S (2006) Asthma genetics 2006: The long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 7: 95–100
17. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38: 441–446
18. Rosenwasser LJ (1997) Interleukin-4 and the genetics of atopy. *N Engl J Med* 337: 1766–1767
19. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. (2006) Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 38: 337–342
20. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C (1984) Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939–45 war. *Lancet* 2: 1255–1257
21. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R et al. (2004) Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 123: 62–66
22. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF et al. (2001) Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 29: 175–178