

Genetik des atopischen Ekzems

Neue Gene und Pathomechanismen

Das atopische Ekzem (AE) zählt zu den allergischen Erkrankungen und ist eine der häufigsten Erkrankungen im Kindesalter. In westlichen Industrienationen sind bis zu 20% der Kinder betroffen, und auch unter Erwachsenen beträgt die Prävalenz noch bis zu 3%. Darüber hinaus folgt dem frühkindlichen AE häufig die Entwicklung von Heuschnupfen und Asthma, der so genannte atopische Marsch.

Bei etwa zwei Drittel der vom Ekzem Betroffenen kann die Bildung spezifischer IgE (Immunglobulin E)-Antikörper gegen häufige Umweltallergene (Atopie) nachgewiesen werden, die wesentlich zur Auslösung und Unterhaltung des Entzündungsprozesses beitragen.

Die Komplexität der Erkrankung resultiert in einer Vielzahl von Subphänotypen (u. a. frühkindlich, adult und persistierend, atopisch und nichtatopisch, heuschnupfen- und asthmaassoziiert), für deren Behandlung jedoch in der Regel nur symptomatische Therapien zur Verfügung stehen. Die Aufdeckung der genetischen Ursachen könnte eine präzisere Klassifizierung des AE ermöglichen und zu neuen, auf den Pathomechanismus ausgerichteten Therapie- und Präventionsstrategien führen.

Atopisches Ekzem als multifaktoriell-polygene Erkrankung

Das AE ist eine multifaktorielle Erkrankung; an seiner Entstehung sind sowohl genetische Faktoren als auch Umweltein-

flüsse beteiligt. Offensichtlich kommt es durch ein Zusammenspiel beider Risiken zustande: Äußere Einflüsse führen zum Ausbruch der Erkrankung in genetisch prädisponierten Individuen. Ein Indikator für die Bedeutung der Umwelt ist der stetige Anstieg der Prävalenz innerhalb der letzten Jahrzehnte in Bevölkerungsgruppen, deren Genpool sich nicht wesentlich, deren Umwelt sich aber eindeutig verändert hat.

Den starken Einfluss genetischer Determinanten belegen Familien- und Zwillingsstudien. Eine positive Familienanamnese ist einer der stärksten bekannten Risikofaktoren für ein Kind, an AE zu erkranken. Auch ist die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen (etwa 80%) deutlich erhöht im Vergleich zu dizygoten Zwillingen, deren Konkordanzrate (etwa 20%) derjenigen von Geschwistern unterschiedlichen Alters entspricht.

Obwohl diese Zusammenhänge seit vielen Jahren bekannt sind, sind wir noch weit von der Entschlüsselung der genetischen Ursachen des AE entfernt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die zum AE durchgeführten genetischen Studien zumindest im vierstelligen Bereich liegen. Die Zahl der dabei identifizierten, mit der Erkrankung assoziierten Kandidatengene liegt dagegen im zweistelligen Bereich, wovon wiederum nur wenige in unabhängigen Studien repliziert werden konnten. Das verdeutlicht sowohl die allgemeinen Probleme genetischer Analysen als auch krankheitsspezifische. So kann die ethnische Herkunft

der Studienpopulation ebenso das Ergebnis beeinflussen wie es Unterschiede bei den untersuchten klinischen Phänotypen können. Zu kleine Fallzahlen bei inkompletter Penetranz können eine Replikation verhindern, und fehlende Repräsentativität der einzelnen Gruppen bei Fall-Kontroll-Studien können falsch-positive Ergebnisse zur Folge haben. Auch fehlende Übereinstimmung der analysierten Marker kann bei einem Gen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zusätzlich können bei multifaktoriell-polygenen Erkrankungen Interaktionen zwischen Genen und Umweltfaktoren sowie von Genen untereinander einzelne Effekte auf die Krankheit modifizieren. Die Einbeziehung von Umweltfaktoren könnte daher ein viel versprechender Ansatz zur Identifizierung der genetischen Grundlagen des AE sein. Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass am AE eine Vielzahl von Genen mit vorwiegend geringen Einzeleffekten beteiligt ist, für deren Identifizierung sehr große Studienpopulation oder Metaanalysen unabdingbar sind.

Die Suche nach Krankheitsgenen für das atopische Ekzem

Für die Identifizierung von Krankheitsgenen werden unterschiedliche Strategien verwendet. In genomweiten Analysen wird nach Polymorphismen gesucht, die entweder in Familien mit der Krankheit segregieren (Kopplungsstudie) oder die unter Betroffenen signifikant häufiger vorkommen als unter Nichtbetroffenen

Tab. 1 Kandidatengene für das atopische Ekzem

	Assoziiertes Gen (Symbol)	Locus	Funktion
Hautbarriere	Filaggrin (<i>FLG</i>)	1q21.3	Bestandteil protektiver Strukturen der Epidermis, natürlicher Feuchthaltefaktor
	„serine protease inhibitor, Kazal-type, 5“ (<i>SPINK5</i>)	5q32	Modulation proteolytischer Prozesse in der Epidermis
	„kallikrein-related peptidase 7“ (<i>KLK7</i>)	19q13.3	Beteiligung am Abbau der Hornschicht
	„collagen, type XXIX, alpha 1“ (<i>COL29A1</i>)	3q21.3	Epidermales extrazelluläres Matrixprotein
	„chromosome 11 open reading frame 30“ (<i>C11orf30</i>)	11q13.5	Unbekannt (Kandidatengen für Morbus Crohn)
Immunsystem ^a	„chemokine (C-C motif) ligand 5“ (<i>CCL5</i>)	17q11.2-q12	Aktivierung eosinophiler Granulozyten, IgE-Synthese
	„chymase 1, mast cell“ (<i>CMA1</i>)	14q11.2	Infiltration eosinophiler Granulozyten, Freisetzung inflammatorischer Mediatoren
	Interleukin 4 (<i>IL4</i>)	5q31.1	Induzieren der TH2-Immunantwort, IgE-Synthese
	„interleukin 4 receptor“ (<i>IL4R</i>)	16p12.1-p11.2	Induzieren der TH2-Immunantwort, IgE-Synthese
	Interleukin 13 (<i>IL13</i>)	5q31	Induzieren der TH2-Immunantwort, IgE-Synthese
	„toll-like receptor 2“ (<i>TLR2</i>)	4q32	Membranrezeptor u. a. für bakterielle Substanzen, Aktivierung der Immunreaktion

^aFür das Immunsystem sind nur die in unabhängigen Studien replizierten Gene aufgelistet

(Assoziationsstudie). Kopplungsanalysen resultieren in der Regel in krankheitsassoziierten Regionen von mehreren Megabasen (Mb), wohingegen die hohe Markerdichte bei genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) eine genauere Kartierung des Krankheitslocus ermöglicht.

Kopplung mit unterschiedlichen AE-Phänotypen auf den Chromosomenarmen 1q, 3p, 3q, 4p, 13q, 15q, 17q, 18q und 20p haben 4 genomweite Studien identifiziert, wobei die Regionen 3p26–22, 3q14–21, 17q21–25 und 18q11–12 von mehr als einer Studie beschrieben wurden (Übersicht bei Morar et al. [8]). Zwar enthalten einige der mit AE gekoppelten Regionen auch funktionelle Kandidatengene – nur eine genomweite Studie wurde allerdings mit Hilfe der positionellen Klonierung bis zur Identifizierung des Gens, das der Kopplung zugrunde liegt, fortgeführt. Dabei wurde ein neues epidermal exprimiertes Kollagenen in der Region 3q21.3 entdeckt, *COL29A1*. Das kodierte Protein könnte als potenzielles extrazelluläres Matrixprotein Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut und die Migration von Immunzellen in der Epidermis haben [13].

Die kürzlich veröffentlichte erste GWAS zum AE untersuchte 500.000 „single nucleotide polymorphisms“ (SNP) auf Assoziation mit der Erkrankung [3]. Dabei wurden 4 verschiedene Studienpopulationen getestet, die insgesamt 3500 Betroffene, 4000 Kontrollen und 270 AE-Familien umfassten. Eine hochsignifikante

Assoziation zeigte ein SNP auf Chromosom 11, rs7927894, der interessanterweise auch mit Morbus Crohn assoziiert ist, welcher dem AE ähnliche pathophysiologische Charakteristika aufweist. Beim Morbus Crohn handelt sich ebenfalls um eine chronisch-entzündliche Erkrankung (des Darms) mit einem epithelialen Barriere-defekt (der Darmschleimhaut). Das dem assoziierten SNP nächstgelegene Gen, *C11orf30* („chromosome 11 open reading frame 30“), wurde mit DNA-Reparaturmechanismen und epithelialen Karzinomen in Verbindung gebracht. Ebenfalls stark assoziiert waren SNP innerhalb des „epidermal differentiation complex“ (EDC) [7], eines Genkomplexes auf Chromosom 1, der mehr als 60 Gene enthält, von denen der größte Teil an der Differenzierung der Epidermis beteiligt ist. Unabhängige Replikationsstudien zu den in genomweiten Studien identifizierten Genen stehen noch aus.

Die größten Fortschritte wurden bisher mit Hilfe von Kandidatengenstudien erzielt. Während genomweite Analysen hypothesefrei sind, wird ein zu untersuchendes Kandidatengen aufgrund bereits bestehenden Wissens ausgewählt. Dabei handelt es sich in der Regel um eine bekannte biologische Funktion, die Beteiligung an einem bestimmten Signalweg oder die Identifizierung des Gens als Risikofaktor für eine verwandte Erkrankung.

Funktionell lassen sich die mit dem AE assoziierten Gene grob in 2 Gruppen einteilen: Gene, die an der Aufrechterhaltung

der Hautbarriere beteiligt sind, und Gene, die im weitesten Sinn die Immunantwort beeinflussen (■ Tab. 1).

Filaggrin, der epidermale Differenzierungskomplex (EDC) und die Hautbarriere

Eine genomweite Kopplungsstudie hatte bereits auf ein AE-Gen in der Region 1q21, in der der EDC lokalisiert ist, hingewiesen. Der EDC vereint mehrere an der Differenzierung der Epidermis beteiligte Genfamilien in einem Bereich von 1,7 Mb und enthält eine Vielzahl funktioneller Kandidatengene. Nachdem 2 Loss-of-Function-Mutationen im zum EDC-Genkomplex gehörenden Filaggringen (*FLG*), R501X und 2282del4, zuerst für die autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris, die häufigste Verhornungsstörung der Haut, verantwortlich gemacht wurden, konnten sie wenig später auch als Risikofaktor für AE nachgewiesen werden [11]. In europäischen Populationen wurden mittlerweile – abgesehen von familienspezifischen Mutationen – 6 Nonsense- oder Frameshift-Mutationen im *FLG* gefunden, 8 weitere in Asien. Sie lassen auf eine Trägerhäufigkeit von nahezu 10% unter Personen europäischer Herkunft schließen, wobei die 2 anfangs beschriebenen Mutationen bei weitem am häufigsten vorkommen und für den Großteil des Effektes verantwortlich sind. In Metaanalysen und Populationsstudien konnte gezeigt werden, dass die Träger einer *FLG*-

Mutation ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko haben, an AE zu erkranken (Übersicht in O'Regan u. Irvine [9]). Dieser unerwartet hohe Wert für eine komplexe Erkrankung spiegelt die Bedeutung des zugrunde liegenden Pathomechanismus wider. Für Mutationsträger wurde eine Penetranz von etwa 40% errechnet [6].

FLG kodiert das Profilaggrin, das in den oberen Epidermisschichten synthetisiert wird und aus 10–12 Sequenzwiederholungen besteht, die proteolytisch zu Filaggrinmonomeren gespalten werden. Filaggrin ist Bestandteil der Keratinmatrix und des „cornified envelope“; beide Strukturen sind für die Barrierefunktion der Haut unabdingbar. Außerdem sind Abbauprodukte des Filaggrins für die Wasserretention in der Hornschicht verantwortlich und verhindern als natürlicher Feuchthaltefaktor („natural moisturizing factor“) das Austrocknen der Haut. Sowohl die Anzahl der Sequenzwiederholungen als auch die *FLG*-Mutationen selbst [12] sind mit trockener Haut assoziiert. Die Loss-of-Function-Mutationen prädisponieren zum frühen Ausbruch des AE, begünstigen einen schweren Verlauf mit verstärkter allergischer Sensibilisierung sowie das Persistieren der Erkrankung bis in das Erwachsenenalter (Übersicht in O'Regan u. Irvine [9]). Auch das eher seltene Eczema herpeticum, bei dem es sich in der Regel um eine Superinfektion des AE mit Herpes-simplex-Viren handelt, kommt vermehrt bei Trägern der *FLG*-Mutationen vor [4]. Dementsprechend könnte die häufig mit dem AE einhergehende Besiedlung der Haut mit *Staphylococcus aureus* ebenfalls auf die *FLG*-Mutationen und die defekte Hautbarriere zurückzuführen sein.

Obwohl *FLG* nicht im Lungenepithel exprimiert wird, haben AE-Patienten mit Filaggrindefizit ein erhöhtes Risiko, später an Asthma oder Heuschnupfen zu erkranken – mit dem genetisch definierten Hautbarrieredefekt wurde somit erstmals eine mögliche molekulare Grundlage des atopischen Marsches identifiziert [6]. Da Träger der *FLG*-Mutationen ohne AE kein erhöhtes Asthmarisiko haben, scheint ein durch die Hauterkrankung verstärkter Barriereeffekt Voraussetzung für die Entstehung von Asthma zu sein. Als Pathomechanismus wird die systemische Sensibi-

medgen 2009 · 21:493–497 DOI 10.1007/s11825-009-0198-z
© Springer-Verlag 2009

I. Marenholz · Y.A. Lee

Genetik des atopischen Ekzems. Neue Gene und Pathomechanismen

Zusammenfassung

Das atopische Ekzem (AE) – auch atopische Dermatitis – ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, zu deren Charakteristika starker Juckreiz, eine gestörte Hautbarriere und die Bildung von IgE-Antikörpern (Immunglobulin E) gegen Umweltallergene zählen. Das AE ist eine multifaktoriell-polygene Erkrankung, die genetische Prädisposition und der Einfluss von Umweltfaktoren gelten seit langem als entscheidende Auslöser. Dennoch stellt die Aufdeckung der Krankheitsursachen aufgrund der Vielzahl der beteiligten Gene und Umwelteinflüsse sowie deren möglicher Interaktionen eine enorme Herausforderung für die Wissenschaft dar.

Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Genetik des AE, über jüngste Erfolge und mögliche Probleme. Vor allem die Identifizierung einer genetischen Ursache des Hautbarriere-defekts hat unser Verständnis des AE in den letzten Jahren entscheidend vorangebracht und könnte zu neuen Ansätzen in dessen Prävention und Therapie führen.

Schlüsselwörter

Atopische Dermatitis · Allergie · Filaggrin · Epidermaler Differenzierungskomplex · Komplexe Erkrankung

The genetics of atopic eczema. New genes and pathomechanisms

Abstract

Atopic eczema (AE) is a chronic inflammatory skin disease characterized by severe pruritus, a defective skin barrier, and the formation of IgE antibodies against common environmental allergens. AE is a polygenic multifactorial disease; it is widely accepted that AE is caused by environmental factors acting on genetically predisposed individuals. However, because of multiple potential gene–gene and gene–environment interactions, the challenge remains to resolve the underlying pathomechanisms. Here we review the

current state of knowledge, recent advances, and potential problems in the genetics of AE. In particular, the identification of genetic factors underlying the skin barrier defect has significantly improved our understanding of the disease and might lead to novel preventive and therapeutic strategies.

Keywords

Atopic dermatitis · Allergy · Filaggrin · Epidermal differentiation complex · Complex disease

lisierung durch die erhöhte transepidermale Penetration von Aeroallergenen diskutiert. In einem Mausmodell mit Filaggrindefekt konnte die systemische Sensibilisierung über die Haut bereits gezeigt werden [10].

Aufgrund der großen Zahl an positiven Replikationsstudien handelt es sich beim *FLG* um eine der solidesten nachgewiesenen Genassoziation auf dem Gebiet der Genetik komplexer Erkrankungen. Die strukturelle und funktionelle Verwandtschaft der Gene des EDC – v. a. innerhalb der Genfamilien, aber auch die meisten Familien werden auf ein einziges Urgen zurückgeführt – legt nahe, dass weitere genetische Risikofaktoren für AE in der Region existieren. Einen Hinweis darauf erbrachte die GWAS zum AE, die eine starke Assoziation mit einem SNP (rs877776) zwischen dem Hornerin- (*HRNR*) und dem Repetingen (*RPTN*), 97 kb von *FLG* entfernt, ergab [3]. *HRNR* und *RPTN* zählen zur gleichen Genfamilie wie *FLG*. Beide sind ebenfalls in der Epidermis exprimiert, wobei ihre Funktionen noch unklar sind. Die gleiche Studie verdeutlichte ein Problem, das bei der Analyse von Kandidatengen im EDC zu berücksichtigen ist: Selbst für SNP, die bis zu 500 kb von *FLG* entfernt lagen, war die Assoziation mit AE auf „linkage disequilibrium“ (LD) mit den *FLG*-Mutationen zurückzuführen ($D' > 0,7$), was auf evolutionär junge Mutationen hinweist. Für assoziierte SNP in der EDC-Region muss daher LD mit den *FLG*-Mutationen ausgeschlossen werden.

Für die Homöostase der Hautbarriere sind neben den Strukturproteinen die am Auf- und Abbau beteiligten Enzyme und deren Effektoren essenziell. Auch sie sind somit potenzielle Kandidaten, und tatsächlich wurde für die Gene *SPINK5* („serine protease inhibitor, Kazal-type, 5“) in der Region 5q32 [15] und *KLK7* („kallikrein-related peptidase 7“) in der Region 19q13 [14] eine Assoziation mit AE gezeigt. *SPINK5* kodiert den Serinproteaseinhibitor LEKTI („lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor“), der in den äußeren Epidermisschichten und der Schleimhaut exprimiert wird und dort über die Inhibition endogener Proteasen das Gleichgewicht zwischen Proliferation und Abschilferung der Zellen beeinflusst. Ursprünglich wurden Mutationen im *SPINK5* als

Verursacher des seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Netherton-Syndroms beschrieben, einer angeborenen Erythrodermie mit Ichthyose und Haarabnormalitäten. Die betroffenen Kinder entwickeln im Verlauf schwere atopische Manifestation, wie AE, Asthma, und stark erhöhte IgE-Serumspiegel, die auf die gestörte Hautbarriere zurückgeführt werden. Assoziation mit *SPINK5* konnten auch für nichtsyndromales Asthma und Atopie gezeigt werden [15]. Das vom *KLK7* kodierte „stratum corneum chymotryptic enzyme“ (SCCE) ist für proteolytische Prozesse beim Abbau der Hornschicht verantwortlich; es wird von LEKTI inhibiert, und eine erhöhte Aktivität wurde auch beim Netherton-Syndrom gefunden. Die Assoziation von *KLK7* mit AE konnte bisher in mehreren Studien nicht repliziert werden. Darüber hinaus ist für die von den oben erwähnten Genen *COL29A1* und *C11orf30* kodierten Proteine eine Beteiligung an den epidermalen Schutzmechanismen nahe liegend (s. oben).

Obwohl der Barrieredefekt als eine mögliche Primärursache des AE eingestuft werden kann, führt er nicht unweigerlich zum Ausbruch der Erkrankung. Trotz der nachgewiesenen Auswirkungen der *FLG*-Mutationen auf die Hautbarriere entwickeln fast 60% der Mutationsträger keine Anzeichen von AE, und selbst homozygote Träger können von der Krankheit verschont bleiben. Eine Modifikation des *FLG*-Effekts durch andere genetische Faktoren oder durch Umwelteinflüsse ist daher wahrscheinlich. Eine erste Interaktionsstudie zu Haustieren ergab, dass das Halten einer Katze den *FLG*-Effekt im 1. Lebensjahr verstärken könnte, wobei die Fallzahlen aber eher gering waren und keine Störfaktoren berücksichtigt wurden [1]. Auch der potenzielle Mechanismus bleibt unklar, da die Betroffenen keine Sensibilisierung aufwiesen, ein antigenvermittelter Pathomechanismus somit ausscheidet. Neben den Umwelteinflüssen ist auch die Interaktion mit anderen genetischen Faktoren zu berücksichtigen. Obwohl *SPINK5* im Mausmodell die Prozessierung Filaggrins beeinflusst, konnte für die mit AE assoziierten Polymorphismen in den Genen *FLG*, *SPINK5* und *KLK7* keine Interaktion nachgewiesen werden [16]. Synergistische Effekte sind v. a. von

Haut schädigenden Noxen zu erwarten (z. B. häufiges Waschen und der vermehrte Einsatz von Seifen und anderen waschaktiven Substanzen), was eine mögliche Erklärung für den Anstieg der Prävalenz in den letzten Jahrzehnten liefern würde. Dagegen könnten Maßnahmen zum Schutz der Haut (z. B. durch topische Anwendungen) den Ausbruch der Erkrankung verhindern. Der gezielte Schutz und die Wiederherstellung der Hautbarriere könnten erstmals zu erfolgreichen Präventionsstrategien führen und eine kausale Therapie des AE ermöglichen.

Gene des Immunsystems beim atopischen Ekzem

Die weitaus meisten Gene, für die eine Assoziation mit AE gezeigt werden konnte, sind an der angeborenen (unspezifischen) oder an der adaptiven (spezifischen) Immunabwehr beteiligt. Sie decken diverse Molekülgruppen und Signalwege ab und zählen u. a. zu den Chemokinen und Zytokinen, sie sind an der Erkennung pathogenassoziierter molekularer Muster („pattern recognition receptors“) und an der Antigenpräsentation beteiligt. Von den positiven Befunden (Übersicht in Chien et al. [2] und Kiyohara et al. [5]) konnten allerdings erst wenige in unabhängigen Studien repliziert werden, auf die hier ausschließlich eingegangen wird.

Zu den ersten und angeborenen Abwehrmechanismen der Haut zählen die „pattern recognition receptors“. Neben dem Barrieredefekt werden Mutationen in den entsprechenden Genen für die verminderte Abwehrfunktion der Haut bei AE-Patienten verantwortlich gemacht. Unterschiedliche Polymorphismen im „toll-like-receptor-2“-Gen (*TLR2*) waren mit einer besonders schweren Form des AE mit bakterieller Besiedlung der Haut assoziiert.

Als Mediatoren der adaptiven Immunabwehr sind insbesondere Chemokine und Zytokine der Interleukinfamilie sowie an deren Signalwegen beteiligte Rezeptoren und Effektoren bei allergischen Erkrankungen häufig dysreguliert. Sie sind an diversen Abwehrmechanismen und Entzündungsprozessen beteiligt (u. a. an der Leukozytenrekrutierung, der Zellaktivierung, der Freisetzung von

Entzündungsmediatoren, der Stimulierung der TH₂-Immunantwort und der Regulierung der IgE-Synthese), deren Fehlfunktionen als mögliche Auslöser des AE gelten. Für das „chemokine (C-C motif) ligand 5“-Gen (*CCL5*) wurde ein mit AE assoziierter Polymorphismus im Promotorbereich identifiziert, der zu einer erhöhten Genexpression führt. Ein erhöhter *CCL5*-Serumspiegel korreliert positiv mit der IgE-Konzentration und der Anzahl eosinophiler Granulozyten, die bei AE vermehrt vorkommen. Ein Promotorpolymorphismus wurde auch im „mast cell chymase 1“-Gen (*CMA1*) (Mastzellenchymase 1) mit AE und mit einem erhöhten IgE-Serumspiegel assoziiert. Das kodierte Protein ist eine mastzellspezifische Protease, die die Infiltration eosinophiler Granulozyten fördert und die Freisetzung inflammatorischer Chemokine und Zytokine induziert.

Die an der Immunantwort beteiligten Zytokine, zu denen hauptsächlich die Interleukine (IL) zählen, werden in 2 Gruppen unterteilt: TH₁-Zytokine, die über die Bildung von Typ-1-T-Helferzellen (TH₁-Zellen) eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion induzieren, und TH₂-Zytokine, die zur Entwicklung von TH₂-Zellen und zur Ausschüttung von IgE-Antikörpern führen. Bei Allergien ist das Gleichgewicht zwischen TH₁- und TH₂-Immunantwort in Richtung TH₂ verschoben und auch die mit AE assoziierten Polymorphismen wurden in TH₂-Zytokin-Genen identifiziert. Zu ihnen zählen *IL4*, *IL4R* (Gen für den IL-4-Rezeptor) und *IL13*, in denen mehrere Polymorphismen mit AE assoziiert waren, u. a. in den Promotorbereichen. Interessanterweise konnte für *IL-4* und *IL-13* ein Effekt auf die Expression des *FLG* gezeigt werden – somit könnte der Hautbarriere defekt auch eine sekundäre Veränderung in der Ätiologie des AE darstellen.

Fazit

Die Identifizierung der genetischen Grundlagen einer Vielzahl der am AE beteiligten Pathomechanismen hat bedeutend zum molekularen Verständnis der Erkrankung beigetragen. Sie könnten einen wertvollen Beitrag sowohl für die Krankheitsprädiktion als auch für die

Diagnostik leisten und haben Ansatzpunkte für neue Strategien zur Vorbeugung und Behandlung des AE aufgezeigt. Vor allem der Barriere defekt der Haut als primäre Ursache des AE – aber auch als Risikofaktor für den atopischen Marsch – könnte künftig eine zentrale Rolle bei der Allergieprävention und -therapie einnehmen. Die genomweite Assoziationsstudie zum AE und auch die durchgeführten Kandidatengenstudien scheinen zu bestätigen, was auch für andere Erkrankungen mit komplexen Phänotypen gilt: dass eine Vielzahl genetischer Faktoren mit meist geringen Einzeleffekten die Basis für das AE legen, die aber erst im Zusammenspiel untereinander oder mit äußeren Einflüssen zum Ausbruch der Erkrankung führen. Es ist davon auszugehen, dass weitere GWAS mit noch höherer Markerdichte folgen werden, die auch im Hinblick auf Gen-Gen-Interaktionen von großem Interesse sein könnten. Die Initiierung neuer Studien, die verstärkt Interaktionen mit Umweltfaktoren berücksichtigen, könnten dem Puzzle viele der noch fehlenden Teile hinzufügen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Y.A. Lee

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

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

Literatur

1. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN et al (2008) Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 5: e131
2. Chien YH, Hwu WL, Chiang BL (2007) The genetics of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 33:178–190
3. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R et al (2009) A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 41:596–601
4. Gao PS, Rafaels NM, Hand T et al (2009) Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 124:507–513

5. Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y (2008) Genetic susceptibility to atopic dermatitis. *Allergol Int* 57:39–56
6. Marenholz I, Nickel R, Rüschenhoff F et al (2006) Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 118:866–871
7. Mischke D, Korge BP, Marenholz I et al (1996) Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex („epidermal differentiation complex“) on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 106:989–992
8. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO (2006) The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:24–34
9. O'Regan GM, Irvine AD (2008) The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:406–410
10. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS (2009) Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 124:485–493
11. 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
12. Sergeant A, Campbell LE, Hull PR et al (2009) Heterozygous null alleles in filaggrin contribute to clinical dry skin in young adults and the elderly. *J Invest Dermatol* 129:1042–1045
13. Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T et al (2007) Variants in a novel epidermal collagen gene (*COL29A1*) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 5:e242
14. 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
15. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF et al (2001) Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 29:175–178
16. Weidinger S, Baurecht H, Wagenpfeil S et al (2008) Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (*SPINK5*), kallikrein-related peptidase 7 (*KLK7*), and filaggrin (*FLG*) polymorphisms to eczema risk. *J Allergy Clin Immunol* 122:560–568