

Vom Genotyp zum Phänotyp – was wissen wir über die genetische Prädisposition zum atopischen Ekzem?

D. Stölzl und E. Rodríguez

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, Kiel

Schlüsselwörter

atopisches Ekzem – Genetik – Assoziationsstudien – Transkriptom – Immunregulation – Hautbarriere

Key words

atopic eczema – genetics – association studies – transcriptome – immune regulation – skin barrier

Vom Genotyp zum Phänotyp – was wissen wir über die genetische Prädisposition zum atopischen Ekzem?

Das atopische Ekzem ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die auf einem komplexen Zusammenspiel vieler verschiedener genetischer und nichtgenetischer Faktoren beruht. Die Identifikation genetischer Risikofaktoren wird stark durch die hohe klinische und genetische Heterogenität der Erkrankung erschwert. Dennoch konnte das Verständnis der anlagebedingten Prädisposition in den vergangenen Jahren mittels Kandidatengenanalysen, genomweiten Assoziationsstudien und globalen mRNA-Expressionsanalysen der Haut erheblich erweitert werden. Neben verschiedenen dysregulierten innate und adaptiven immunologischen Signalwegen konnte insbesondere eine gestörte Barrierefunktion der Haut als pathophysiologischer Schlüsselfaktor identifiziert werden.

From genotype to phenotype – what do we know about the genetic predisposition to atopic eczema?

Atopic eczema is a chronic-inflammatory skin disease which is based on the complex interplay of multiple genetic and non-genetic factors. The identification of genetic risk factors is strongly impeded by the extreme clinical and genetic heterogeneity of the disease. Nevertheless, during the past years candidate gene studies, genome-wide association studies, and global mRNA expression analyses of the skin substantially increased our knowledge on its genetic predisposition. Besides different dysregulated innate and adaptive immunological pathways a disrupted barrier function of the skin has been identified as a pathophysiological key factor.

Einleitung

Die Ätiologie des atopischen Ekzems (AE), eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen, basiert auf einem komplexen Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren. Schon lange ist bekannt, dass diese Erkrankung gehäuft in Familien auftritt. Basierend auf Zwillingsstudien, bei denen die Häufigkeit des Krankheitsbildes zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen mit jeweils vermeintlich gleichen Umweltbedingungen verglichen wird, wurde eine Heritabilität von bis zu 80% für das AE geschätzt [1]. Dabei resultiert, anders als bei monogenen Erkrankungen, die Prädisposition aus der Interaktion zwischen vielen einzelnen genetischen Suszeptibilitätsfaktoren. Für das überzufällig häufige Auftreten atopischer Komorbiditäten scheinen zum Teil überlappende genetische Risikofaktoren verantwortlich zu sein [2].

Nichtgenetische Determinanten und Trigger wie Aero- und Nahrungsmittelallergene, Irritantien und ein verändertes Hautmikrobiom tragen ebenfalls zu Manifestation und Verlauf des AE bei. Die Interaktion dieser nicht genetischen Umweltfaktoren mit genetischen Risikokonstellationen ist allerdings bisher weitgehend unverstanden [3].

Das interindividuell und im Zeitverlauf extrem breite Spektrum an klinischen Erscheinungsformen und möglicherweise dominierenden pathophysiologischen Mechanismen [4, 5] der Erkrankung erschwert die Suche nach genetischen Risikofaktoren sehr. Dennoch trugen genetische Studien in den letzten Jahren grundlegend dazu bei, unser Verständnis des AE weiterzuentwickeln und

Das Profilaggrin-Gen gilt als das stärkste bekannte Risikogen für das atopische Ekzem

sowohl charakteristische systemische und lokale Störungen der Immunantwort als auch einen Defekt der Hautbarriere als relevante Faktoren bei der Entwicklung des AE zu etablieren.

Methodik/Ergebnisse

Kandidatengenstudien

Ansätze zur Aufklärung der genetischen Faktoren für die Erkrankung gibt es bereits seit Längerem. Insgesamt sechs Kopplungsstudien und eine schwer überschaubare Anzahl an Kandidatengenstudien wurden in der Vergangenheit durchgeführt, die verschiedene Risikoloci im Genom und mehr als 40 assoziierte Kandidatengene [6] für das AE identifizierten. Tatsächlich konnte aber bis heute den identifizierten Kopplungsregionen, mit Ausnahme des Filaggrin-Gens, das zumindest anteilig das Kopplungssignal auf Chromosom 1q21 erklärt, kein Risikogen zugeordnet werden, und für die meisten Ergebnisse aus Kandidatengenstudien gibt es keine unabhängigen Replikationen, sodass diese mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Nur eine kleine Zahl an untersuchten Kandidatengen, die vorwiegend immunregulatorische Funktionen beeinflussen, konnten ausreichend validiert werden.

Ein großer Durchbruch in der Genetik des AE konnte 2006 von der Arbeitsgruppe um Irwin McLean und Alan Irvine mit der Identifikation von Nullmutationen im Profilaggrin-Gen (*FLG*) als Ursache der Ichthyosis vulgaris (IV) und Risikofaktor des AE erzielt werden [7]. Die starke Assoziation von *FLG*-Mutationen mit dem AE konnte in Folge in einer beeindruckenden Reihe von Replikationsstudien validiert werden, und inzwischen gilt *FLG* als das stärkste bekannte Risikogen für das AE. Neben den beiden häufigsten bekannten Mutationen R501X und 2282del4 wurden bislang mehr als 40 weitere Polymorphismen in diesem Gen beschrieben, die als Nullmutationen oder durch eine Leserasterverschiebung zu einem Mangel an biologisch aktiven Filaggrinpeptiden in der Epidermis führen. Die Charakteristika und exakten Mechanismen des dadurch bedingten Hautbarrieredefektes sind noch nicht abschließend geklärt. Man nimmt an,

dass das Strukturprotein entscheidend für die Verhornung der Keratinozyten in den äußeren Schichten der Epidermis ist, wo es Keratinfilamente bündelt. Die durch einen Mangel an Filaggrin hervorgerufene Verhornungsstörung erleichtert das Eindringen von Allergenen und Mikroorganismen und begünstigt entzündliche Prozesse und die Entstehung einer allergischen Sensibilisierung. Auch eine Funktion bei der Bildung und Sekretion der Lamellarkörper in der Haut, dem Erhalt des pH-Wertes, dem Schutz vor UV-Strahlung, der Hydratisierung des Stratum corneums und der antimikrobiellen Abwehr wurden für Filaggrin bzw. seine Abbauprodukte beschrieben. Auf Proteinebene konnte zudem gezeigt werden, dass ein Mangel an Filaggrin die Expression einer Reihe weiterer Proteine beeinflusst, die ebenfalls für die Hautbarrierefunktion, aber auch für entzündliche Prozesse entscheidend sind [8]. Etwa 8% der europäischen Bevölkerung und 25% der AE-Patienten sind heterozygote Träger einer dieser Mutationen, und haben neben einer milden IV ein mindestens 3-fach erhöhtes Risiko, an einem AE zu erkranken [9]. Nur etwa 40% der *FLG*-Mutationsträger entwickeln ein AE, und die Mehrzahl der AE-Patienten leidet nicht an einem erblich bedingten Filaggrinmangel. Das bedeutet, dass *FLG*-Mutationen weder notwendig noch ausreichend für die Entstehung des AE sind, und illustriert anschaulich den komplexen und polygenen Hintergrund der Erkrankung. Patienten mit vererbtem Filaggrinmangel neigen vor allem zu frühen Manifestationen und schweren Verläufen des AE, Sensibilisierungen gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene und Asthma [10]. Gleichzeitig sind die Mutationen – unabhängig vom AE – mit allergischer Sensibilisierung, Heuschnupfen und Kontaktekzem assoziiert. Aber nicht nur genetische Faktoren beeinflussen die Expression von Filaggrin: In Transkriptomanalysen konnte gezeigt werden, dass das entzündliche Milieu in Ekzempläsionen, insbesondere die erhöhte Expression von Typ-2-Zytokinen wie Interleukin (IL) 4 und IL13, zu einer sekundären Reduktion der Filaggrinexpression führt [11]. Neben Polymorphismen im *FLG*-Gen wurde außerdem eine Reihe von Varianten in anderen Genen, die für Strukturproteine der Epidermis kodieren, mit dem AE assoziiert (Tab. 1). Diese Beobachtungen

Tab. 1. Übersicht über Suszeptibilitätsloci aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS, inkl. ImmunoChip).

Locus	Vermutetes kausales Gen	Funktion des vermuteten kausalen Gens ⁺
1q21.2	<i>MRPS21</i>	Mitochondriales Enzym
1q21.3	<i>FLG</i>	Keratinozytendifferenzierung, Verhornung
1q21.3	<i>IL6R</i>	IL6-Signaltransduktion, Regulation der T-Zelldifferenzierung
2p13.3	<i>CD207</i>	C-Typ-Lektin Langerin, innate Immunabwehr
2p16.1	<i>PUS10</i>	Posttranskriptionelle RNA-Modifikation
2p25.1	<i>LINC00299</i>	
2q12.1	<i>IL1RL1; IL18R1; IL18RAP</i>	IL18-Signaltransduktion: zellvermittelte Immunität, Beeinflussung der IL4-abhängigen IgE-Produktion
3p21.1	<i>SFMBT1</i>	Chromatinmodifikation, Zelldifferenzierung
3p22.3*	<i>CCR4</i>	Chemokin-Signaltransduktion
3q13.2*	<i>CCDC80</i>	Organisation der extrazellulären Matrix
4q27	<i>IL2; IL21</i>	Regulation der T-Zellhomöostase, positive Regulation der IL17-Produktion
5p13.2	<i>IL7R</i>	IL7-Rezeptor-alpha-Kette, Teil des IL7- und TSLP-Rezeptors, T- und B-Zellreifung und -proliferation
5q22.1*	<i>TSLP</i>	Positive Regulation der TH2-Immunantwort
5q31.1	<i>IL13; IL4</i>	T- und B-Zellreifung und -proliferation
6p21.32	<i>HLA-DRB</i>	Antigenpräsentation
6p21.33	<i>MICB</i>	Zelladhäsion
7p22.2*	<i>CARD11</i>	NFκB-Aktivierung nach in B-Zellrezeptor-Signaltransduktion, T-Zellrezeptor-vermittelte T-Zellaktivierung
8q21.13	<i>ZBTB10</i>	Transkriptionsregulation
10p15.1	<i>IL15RA; IL2RA</i>	Proliferation und Differenzierung von antigenaktivierten T-Zellen
10q21.2	<i>ZNF365</i>	Zinkfingerprotein 365
11p13-12	<i>PRR5L</i>	Apoptose
11p15.4*	<i>NLRP10</i>	Regulation der Motilität dendritischer Zellen
11q13.1	<i>OVOL1</i>	Epidermale Entwicklung
11q13.5	<i>LRRC32</i>	negative Proliferationsregulation aktivierter T-Zellen
11q24.3	<i>ETS1</i>	TH17- und B-Zellfunktion, Keratinozytendifferenzierung und Verhornung
14q13.2	<i>PPP2R3C</i>	Regulator einer Proteinphosphatase
16p13.13	<i>CLEC16A</i>	Thymale Autophagieregulation und T-Zellprägung
17q21.2	<i>STAT3</i>	Jak/STAT-Signaltransduktion, TH17-Zelldifferenzierung
17q21.32-33	<i>ZNF652</i>	Transkriptionsregulation
19p13.2	<i>ACTL9</i>	extrazelluläre Matrix
20q13.2*	<i>CYP24A1</i>	Beteiligung am Abbau von Vitamin-D-Metaboliten
20q13.33	<i>RTEL1; TNFRSF6B</i>	Apoptose

⁺NHGRI GWAS Katalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), Immunobase (<https://www.immunobase.org/>).

*Assoziation nur in asiatischen Populationen.

Eine Störung der epidermalen Barriere gilt als zentraler Krankheitsmechanismus

beeinflussten die pathophysiologischen Konzepte, die heute neben einer Immundysfunktion und T-Zell-vermittelter Entzündung die Störung der epidermalen Barriere als zentralen Krankheitsmechanismus postulieren [5].

Genomweite Assoziationsstudien

Ab 2005 führten Fortschritte der Genotypisierungstechnologien und bioinformatisch-mathematischen Analysemethoden zur Ära der genomweiten Assoziationsstudien

(GWAS). Durch die immer weiter fortschreitende Kartierung des humanen Genoms entstanden große Datenbanken für annotierte Polymorphismen, und neu entwickelte Chiptechnologien erlaubten die gleichzeitige Analyse einer großen Anzahl genetischer Varianten in hunderten bis tausenden Patienten und gesunden Kontrollen. Im Unterschied zu Kandidatengenstudien, für die gezielt einzelne Gene aufgrund ihrer bekannten Funktion oder ihrer genomischen Lage untersucht werden, erfassen GWAS hypothesenfrei 100.000 bis 1 Millionen häufige genetische Varianten,

Die neueste und größte genomweite Studie analysiert mehr als 21.000 Patienten

die so ausgewählt sind, dass sie einen möglichst großen Teil des Genoms abdecken und erfassen. GWAS, aber auch andere Array-basierte Ansätze wie der ImmunoChip, der speziell für die Feinkartierung bereits etablierter GWAS-Loci für Autoimmun- und Entzündungserkrankungen entwickelt wurde und dessen 200.000 Polymorphismen auch seltene Varianten beinhalten, stellen eine äußerst effektive Methode dar, um noch unbekannt krankheitsassoziierte Varianten zu identifizieren.

In den insgesamt neun bis heute durchgeführten GWAS konnten insgesamt mehr als 30 Suszeptibilitätsregionen in verschiedenen Ethnien für das AE identifiziert und robust repliziert werden (Tab. 1). Allerdings sind bislang für den größten Teil dieser Loci die tatsächlichen kausalen Genvarianten und deren molekulare Konsequenzen und beeinflussten Signalwege noch unzureichend verstanden. Die assoziierten Polymorphismen stellen meist nur Indikatoren für die ursächlichen Varianten dar. Suszeptibilitätsregionen beinhalten normalerweise mehrere Gene, die als Kandidaten für die beobachtete Assoziation in Frage kommen. Für eine konkrete Zuordnung des Assoziationssignale zu einem oder mehreren Genen innerhalb einer assoziierten Region sind funktionelle Studien notwendig, die einen Zusammenhang zwischen Genmutation und Erkrankung experimentell belegen.

Hervorzuheben ist deshalb das auf Chromosom 11q13.5 gelegene Assoziationssignal, das konsistent in sämtlichen GWAS beobachtet werden konnte. DNA-Sequenzierungen der beiden benachbarten Gene in dieser Region identifizierten mehrere seltene kodierende Varianten in dem Gen *LRRC32* (Leucin Rich Repeat Containing Protein 32), das für den Transmembranrezeptor GARP (Glycoprotein A Repetitions Predominant) kodiert. GARP assoziiert mit inaktivem TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) auf der Oberfläche regulatorischer T-Zellen und reguliert die Verfügbarkeit dieses wichtigen multifunktionalen Zytokins. Die identifizierten Mutationen verändern die Proteinstruktur so, dass es zu einer gestörten Interaktion von regulatorischen T-Zellen und TGF- β , und wahrscheinlich in Folge zu einer verminderten Immunsuppression kommt [12].

Auch für den robust assoziierten TH2-Zytokin Cluster auf Chromosom 5q31, der neben *RAD50*, einem DNA-Reparaturprotein auch die TH2-Zytokine IL13, IL4 und IL5 beherbergt, konnten funktionelle Mechanismen gezeigt werden. Eine in *RAD50* gelegene sogenannte Locus-Kontroll-Region (LCR) reguliert über epigenetische Konformationsänderungen der DNA die Expression der benachbarten TH2-Zytokine. Genvarianten innerhalb dieser LCR scheinen diese epigenetischen Kontrollmechanismen zu beeinträchtigen und die Expression der benachbarten Interleukine in Richtung einer TH2-Immunantwort zu verschieben [13].

Die neueste und größte genomweite Studie, die bisher zum AE durchgeführt wurde, bietet einen umfassenden Überblick über die bis dato bekannte genetische Architektur des AE. Die Metaanalyse basiert auf einer Probandenzahl von insgesamt mehr als 21.000 Patienten, 95.000 gesunden Kontrollen und 15 Millionen analysierten genetische Varianten. Insgesamt konnte diese Studie zehn neue Risikoregionen für das AE identifizieren und dadurch die Zahl der bekannten Suszeptibilitätsregionen auf insgesamt 32 Loci erhöhen [14]. Die meisten der identifizierten Regionen beinhalten Kandidatengene, die das Immunsystem, vor allem die T-Zell-Differenzierung und -Aktivierung und die innate Immunantwort beeinflussen, und zu einer erhöhten Suszeptibilität für andere entzündliche Erkrankungen beitragen. Tatsächlich überlappen die bekannten genetischen Risikoregionen des AE stärker mit immunologischen und entzündlichen als mit anderen atopischen Erkrankungen. Die meisten der immunologischen Risikoregionen scheinen also nicht spezifisch für das AE zu sein, sondern prädisponieren Patienten außerdem zu chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn und Diabetes und scheinen daher wohl eher in eine krankheitsübergreifende Entzündungsbereitschaft involviert zu sein.

Zusammengenommen erklären alle identifizierten GWAS Risikoregionen allerdings nur ca. 20% der geschätzten Heritabilität des AE. Diese sogenannte „missing heritability“ kann zum einen dadurch erklärt werden, dass die eingangs erwähnten Zwillingsstudien den genetisch bedingten Anteil des AE stark überschätzen, auf der anderen Seite mangelt es aber auch nach wie vor an robusten Stu-

Die Identifikation von Risikoloci und potenziell kausalen Genvarianten hat unser Verständnis der Krankheitsmechanismen nachhaltig beeinflusst

dien zu Gen-Gen und Gen-Umwelt Interaktionen, sowie zu epigenetischen Mechanismen, die einen Teil der „missing heritability“ erklären könnten.

Die meisten genetischen Studien zum AE wurden bisher an relativ schlecht charakterisierten und sehr heterogen zusammengesetzten Patientenpopulationen durchgeführt. Um die Heterogenität der Erkrankung aufzulösen und Subpopulationen zu definieren, sind umfassend und longitudinal phänotypisierte Kohorten notwendig. Dies illustriert auch eine longitudinale „latent class“ Analyse (LLCA) an zwei Geburtskohorten, die sowohl den Einfluss genetischer als auch nicht genetischer Faktoren mit unterschiedlichen Verläufen des AE untersuchte. In dieser Studie konnte beobachtet werden, dass ein genetischer Risikoscore aus bekannten GWAS-Risikovarianten stark mit den beiden spezifischen Verlaufsformen „early onset persistent“ und „early onset late resolving“ und dem Auftreten von komorbidem Asthma assoziiert ist [15].

Transkriptomstudien

Im Vergleich zu anderen entzündlichen Hauterkrankungen wie der Psoriasis gibt es im Bereich des AE bis heute wenige Untersuchungen, die sich mit dem mRNA-Expressionsmuster im Zielorgan Haut beschäftigt haben. Ein Großteil dieser durchgeführten Studien beruht außerdem auf der Analyse einiger weniger ausgewählter Transkripte und/oder chipbasierter Analysen, sowie einer geringen Anzahl relativ heterogener Patienten. Inzwischen werden zunehmend „Gesamt-Transkriptom“-Analysen an größeren und homogener zusammengestellten Probandenkollektiven eingesetzt, die den Vorteil haben, mit hoher Sensitivität und weniger Stratifizierungsartefakten Veränderungen in der Gesamtheit aller in einem Gewebe exprimierten Gene zu erfassen.

In einer solchen Studie konnte kürzlich gezeigt werden, dass das AE grundsätzlich eine wesentlich größere Variabilität des globalen Transkriptoms aufweist als zum Beispiel die Psoriasis. Die Veränderungen in nichtläsionalen Hautarealen von Patienten mit AE scheinen relativ diskret zu sein und vor allem Strukturproteine mit Bedeutung für die Keratinozytendifferenzierung zu be-

treffen. Daneben scheint sich die klinisch symptomfreie Haut des AE durch eine spezifische „präinflammatorische“ Signatur auszuzeichnen, die vor allem auf einer veränderten Expression von Interleukinen wie IL13, EBI3, IL26, IL20, IL5, IL36A, und IL36G basiert [16]. In Ekzempläsionen wurden ebenfalls veränderte Expressionsmuster multipler epidermaler Proteine beobachtet, daneben zeigte sich aber auch eine ausgeprägte Dysregulation immunologisch bedeutsamer Proteine, insbesondere eine deutliche Hochregulation von Typ-2 Zytokinen wie IL13 und eine geringe Hochregulation von TH1 und TH17-Antwortprofilen [17].

Erste Analysen aus placebokontrollierten Studien zum Effekt von Dupilumab, einem IL4/IL13-Rezeptorblocker, auf die Expression ausgewählter Kandidatentranskripte in läsionaler und nichtläsionaler Haut zeigten – parallel zur Besserung der klinischen Symptome – eine progressive Veränderung der „inflammatorischen“-RNA-Signatur in Richtung eines nichtläsionaler Haut entsprechenden Profils [18]. Insbesondere wurden eine Reduktion der erhöhten Expression von TH2-, TH17- und TH22-Zytokinen und eine teilweise Rückführung der erniedrigten Expression einiger Strukturproteine beobachtet.

Diskussion/Ausblick

Die Identifikation von Risikoloci und potenziell kausalen Genvarianten hat unser Verständnis der Krankheitsmechanismen des AE nachhaltig beeinflusst. Für eine ganze Reihe potenzieller Risikogene des AE wird eine immunologische Konsequenz angenommen, zahlreiche weitere genetische Risikofaktoren implizieren aber auch eine zentrale Rolle funktioneller Störungen der epidermalen Barriere. Pathophysiologisch scheinen sich beide Prozesse – T-Zell-vermittelte Immundysregulation und epidermale Dysfunktion – wechselseitig zu beeinflussen [4]. Die gewonnenen Erkenntnisse spiegeln sich auch in den neuesten therapeutischen und präventiven Ansätzen wider. Eine Vielzahl neuer und wirkungsvoller Therapien verbessert über spezifische immunologische Signalwege klinische Symptome und molekularer Veränderungen [19], und eine frühzeitige

Stabilisierung der epidermalen Barrierefunktion scheint zumindest bei einem Teil der Patienten den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder zumindest abmildern zu können [20].

Mit einer besseren Abgrenzung von Krankheitssubtypen über hochauflösende molekulare Assoziationsstudien und der Einengung und weiteren funktionellen Aufarbeitung bekannter genetischer Risikoregionen wird die Hoffnung verbunden, den Einsatz solcher Behandlungs- und Präventionsstrategien noch weiter zu optimieren.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] *Schultz Larsen F.* Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 719-723. [CrossRef PubMed](#)
- [2] *Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, Helmer Q, Tillander A, Ullemar V, van Dongen J, Lu Y, Rüschenhoff F, Esparza-Gordillo J, Medway CW, Mountjoy E, Burrows K, Hummel O, Grosche S, Brumpton BM, Witte JS, et al; 23andMe Research Team; AAGC collaborators; BIOS consortium; LifeLines Cohort Study.* Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017; 49: 1752-1757. [Cross-Ref PubMed](#)
- [3] *Kantor R, Silverberg JI.* Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 15-26. [CrossRef PubMed](#)
- [4] *Weidinger S, Novak N.* Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387: 1109-1122. [CrossRef PubMed](#)
- [5] *Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 1 [CrossRef PubMed](#)
- [6] *Barnes KC.* An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010; 125: 16-29.e1-11, quiz 30-31.
- [7] *Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, Cassidy AJ, Goudie DR, Smith FJ, McLean WH, Irvine AD.* Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 1770-1775. [CrossRef PubMed](#)
- [8] *Elias MS, Long HA, Newman CF, Wilson PA, West A, McGill PJ, Wu KC, Donaldson MJ, Reynolds NJ.* Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1299-1309. [CrossRef PubMed](#)
- [9] *Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S.* Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009; 123: 1361-1370.e7.
- [10] *Irvine AD, McLean WH, Leung DY.* Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1315-1327. [CrossRef PubMed](#)
- [11] *Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (Suppl 2): R7-R12. [CrossRef PubMed](#)
- [12] *Manz J, Rodriguez E, ElSharawy A, Oesau EM, Petersen BS, Baurecht H, Mayr G, Weber S, Harder J, Reischl E, Schwarz A, Novak N, Franke A, Weidinger S.* Targeted resequencing and functional testing identifies low-frequency missense variants in the gene encoding GARP as significant contributors to atopic dermatitis risk. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 2380-2386. [CrossRef PubMed](#)
- [13] *Kretschmer A, Möller G, Lee H, Laumen H, von Toerne C, Schramm K, Prokisch H, Eyerich S, Wahl S, Baurecht H, Franke A, Claussnitzer M, Eyerich K, Teumer A, Milani L, Klopp N, Hauck SM, Illig T, Peters A, Waldenberger M, et al.* A common atopy-associated variant in the Th2 cytokine locus control region impacts transcriptional regulation and alters SMAD3 and SP1 binding. *Allergy.* 2014; 69: 632-642. [CrossRef PubMed](#)
- [14] *Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, Curtin JA, Bonnehykke K, Tian C, Takahashi A, Esparza-Gordillo J, Alves AC, Thyssen JP, den Dekker HT, Ferreira MA, Altmaier E, Sleiman PM, Xiao FL, Gonzalez JR, Marenholz I, et al; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC).* Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015; 47: 1449-1456. [CrossRef PubMed](#)
- [15] *Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, Wijga AH, Henderson AJ, Koppelman GH, Brown SJ.* Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 964-971. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, Szymczak S, et al.* Atopic dermatitis is an IL-13 dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *The Journal of investigative dermatology.* 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.018> (Epub ahead of print).
- [17] *Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, Duan S, Bowcock AM, Krueger JG, Guttman-Yassky E.* Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad

- terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; *127*: 954-964.e1-4.
- [18] *Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, D Hamilton JD.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; *143*: 155-172. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators.* Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; *375*: 2335-2348. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; *134*: 818-823. [CrossRef PubMed](#)



Dr. Elke Rodríguez
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie
Universitätsklinikum
Schleswig Holstein
Campus Kiel
Rosalind-Franklin-Straße 7
24105 Kiel
erodriguez@dermatology.uni-kiel.de