

7 Zusammenfassung

Atopische Erkrankungen wie atopische Dermatitis, allergische Rhinitis und Asthma unterliegen komplexen multifaktoriellen Erbgängen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde der Effekt von sechs potentiell funktionellen Polymorphismen in Kandidatengenen der Region 5q31-33 auf die Ausbildung allergischer Erkrankungen untersucht. In einer großen deutschen Geburtskohorte (MAS-90), sowie in einer multinationalen, multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie (ETAC), insgesamt in 1872 Individuen, wurden zu diesem Zweck Genotypisierungen durchgeführt. Folgende Polymorphismen wurden zu diesem Zweck untersucht:

TIM1 (rs2277025)

TIM3 (rs1036199)

ITK (-1678; rs365171) und (-1793; rs451494)

MGC 26988 (rs31208)

TIMD4 (rs1345618)

Wir konnten keine Assoziationen zu Asthma, AD, ARK und allergischer Sensibilisierung finden. Weiterhin konnten wir in den beiden großen pädiatrischen Populationen MAS und ETAC keine Assoziationen mit Veränderungen der Lungenfunktion (nur in der MAS-Kohorte untersucht), Veränderungen des Gesamt-IgE-Spiegels oder mit spezifischen Sensibilisierungen feststellen. Im TDT (nur in der ETAC-Population untersucht) konnte keine vermehrte Transmission gefunden werden. Durch die Genotypisierung in zwei Populationen konnte die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse direkt überprüft werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden pharmakogenetische Wechselwirkungen mit Cetirizin in der ETAC-Population untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Effekt von zwei potentiell funktionellen Polymorphismen in Genen des Histaminstoffwechsels auf die Cetirizinwirkung in der ETAC-Population untersucht.

Weder der Polymorphismus im *Histaminrezeptor*-Gen *HRH1* (-17 C>T), noch der Polymorphismus im *Histamin-N-Methyltransferase*-Gen *HNMT* (314 C>T) waren

assoziiert mit veränderter Asthmainzidenz, oder veränderter Ausprägung der atopischen Dermatitis in der Cetirizin-Behandlungsgruppe. Eine Assoziation mit der Entwicklung in der gesamten Population ließ sich ebensowenig feststellen, wie Assoziationen mit erhöhten IgE-Spiegeln oder einer vermehrten spezifischen Sensibilisierung.

Wir konnten zeigen, dass die untersuchten Polymorphismen in diesen beiden großen Populationen keine entscheidende Rolle bei der Ausprägung atopischer Phänotypen zu spielen scheinen. Statistisch signifikante Ergebnisse könnten allerdings unter Einbeziehung von Gen-Umweltinteraktionen in folgenden Untersuchungen erwartet werden.