

Schlussbericht des Vorhabens 01EA2106B

Verbundprojekt ABROGATE

Neuartige Diagnose und Behandlung von Nahrungsmittelallergien –
Nahrungsmittelallergien und nicht IgE-vermittelten Unverträglichkeiten bei Kindern im
bäuerlichen Umfeld und Erwachsenen (Teilprojekte 1 und 2)

Autor(en)

Erika von Mutius, Institute of Asthma and Allergy Prevention, Helmholtz Munich
Annette Peters, Institute of Epidemiology, Helmholtz Munich

Projektlaufzeit

01.05.2021 – 31.12.2024

Erstellungsdatum

11.03.2026

Partner des Vorhabens: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München - Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM), Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Technische Universität München (TUM), Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB), Universitätsklinikum Augsburg.

Ansprechpartnerin

Teilprojekt I

Schutz vor Nahrungsmittelallergien und Nicht-IgE-Unverträglichkeiten bei Kindern, die in bäuerlicher Umgebung aufwachsen

Prof. Dr. Erika von Mutius, erika.mutius@helmholtz-muenchen.de

PD Dr. Sonali Pechlivanis, sonali.pechlivanis@helmholtz-munich.de

Teilprojekt II

Nahrungsmittelallergie und nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelintoleranz in einer populationsbasierten Studie

Prof. Dr. Annette Peters, annette.peters@helmholtz-munich.de

Dr. Marie Standl, marie.standl@helmholtz-munich.de

Inhalt

1	Abschlussbericht, SP1 (HMGU)	5
2	Verwendung der Zuwendung und die erzielten Ergebnisse mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele.....	7
2.1	AP1: Analyse vorhandener Bioproben in der GABRIEL-Studie.....	7
2.1.1	Auswahl der Fälle und Kontrollen in der GABRIEL-Studie	7
2.1.2	Laboruntersuchungen	8
2.1.3	Dateneintrag in GABRIEL-Datenbank	8
2.2	AP2: Analyse vorhandener Bioproben in der PASTURE- Kohorte	9
2.2.1	Auswahl der Fälle und Kontrollen in der PASTURE- Kohorte	9
2.2.2	Laboruntersuchungen	9
2.2.3	Dateneintrag in PASTURE-Datenbank	10
2.3	AP3: Identifizierung von Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die Kinder vor Lebensmittelsensibilisierung, und Nahrungsmittelallergie schützen	10
2.3.1	Statistische Analysen zu Umwelt- und Lebensstilfaktoren	10
2.3.2	Biostatistische Analyse der gesamten Datensätze.....	12
3	Beteiligung an weiteren ABROGATE Projekten anderer Subprojekte	23
4	Wichtigste Positionen des Zahlenmäßigen Nachweises	24
5	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	24
6	Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	24
7	Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	24
8	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	25
8.1	Tagungs-/Konferenzbeiträge	25
8.2	Publikationen	26
9	Referenz.....	26
10	Abschlussbericht, SP2 (HMGU).....	27
11	Verwendung der Zuwendung und die erzielten Ergebnisse mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele.....	29
11.1	AP1.1: Identifikation neuer Risiko-Loci für Nahrungsmittelallergien	29
11.1.1	Metaanalyse.....	30
11.1.2	Replikation	35
11.1.3	Funktionelles Follow-Up und Interpretation.....	40

11.2	AP1.2: Die Rolle epigenetischer Modifikationen bei Nahrungsmittelallergien und allergischer Multimorbidität.....	40
11.2.1	Epigenomweite Assoziationsstudie in KORA S4	41
11.2.2	Epigenomweite Assoziationsstudie in KORA FF4	41
11.2.3	Epigenomweite Assoziationsstudie in LISA	42
11.3	AP3: Verbesserung der Vorhersage von Nahrungsmittelallergien durch die Entwicklung neuartiger individueller Risikovorhersagemodelle.....	44
11.4	Beteiligung an weiteren ABROGATE Projekten anderer Subprojekte	44
12	Wichtigste Positionen des Zahlenmäßigen Nachweises	45
13	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	45
14	Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans	45
15	Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	46
16	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	46
16.1	Tagungs-/Konferenzbeiträge	46
16.2	Publikationen	47
17	Referenzen:	47

1 Abschlussbericht, SP1 (HMGU)

Im Rahmen des ABROGATE-Projekts war Helmholtz Munich unter der Leitung von Prof. Erika von Mutius federführend im Subprojekt (SP) 1 tätig. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen, insbesondere Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten, hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Dies weist auf die zentrale Rolle von Umwelt- und Lebensstilfaktoren hin, die in Wechselwirkung mit genetischer Prädisposition die Immunantwort beeinflussen.

Die ersten beiden Ziele des Projekts (Arbeitspaket (AP) 1 und 2) waren die Auswahl von Nahrungsmittelallergiefällen und entsprechenden Kontrollen in zwei unabhängigen Bauernhof-Studien (GABRIEL-Studie und PASTURE-Kohorte) und die Zusendung der Biomaterialien für die Messung von ISAC-Chip, Genome Screening Array (GSA), Methylierung Array und miRNA-Array. Für die ABROGATE-Studie haben wir 137 Fälle mit Nahrungsmittelallergien und 102 Fälle mit Lebensmittelsensibilisierung zusammen mit den 239 entsprechenden Kontrollen aus der GABRIEL-Studie und 61 Fälle mit Nahrungsmittelallergien und 122 angepasste Kontrollen aus der PASTURE-Kohorte ausgewählt. Die erhobenen Daten (ISAC-Chip, GSA, Epigenetik und miRNA) wurden im korrekten Format in die GABRIEL- und PASTURE-Datenbank eingetragen.

Im letzten AP (AP3) haben wir statistische Analysen durchgeführt. Zunächst anhand der Fragebogendaten aus den GABRIEL-Studie und PASTURE-Kohorte konnten Zusammenhänge zwischen verschiedenen Lebensstil- und Umweltfaktoren mit Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten gezeigt werden. Die Daten des ISAC-Chips wurden verwendet, um herauszufinden, ob der epitopbasierte ISAC-Chip die diagnostische Leistung in einer Populationsbasierte Studie verbessern kann. Die Ergebnisse von Gabriel-Studie und PASTURE-Kohorte zeigen, dass mit dem ISAC-Chip im Vergleich zu ImmunoCAP Fx5 (GABRIEL-Studie) oder mit Mediwiss (PASTURE-Kohorte) weniger Allergiekomponenten/Epitope identifizieren konnte. Die epitopebasierten sIgE-Testsysteme können die diagnostische Leistung in einer Populationsbasierte Studie nicht verbessern.

Darüber hinaus haben wir EWAS für Nahrungsmittelallergie durchgeführt und dabei die epigenetischen Daten (EPIC v1) aus der Gabriel-Studie verwendet. Wir konnten 85 CpGs identifizieren, die zwischen Fällen von Nahrungsmittelallergie und Kontrollen unterschiedlich methyliert sind. Sech davon konnten wir dann in zwei unabhängigen Kinderkohorten (LISA und PASTURE) replizieren. Weitere detaillierte Analysen werden derzeit durchgeführt, und das Manuskript wird für die Veröffentlichung vorbereitet.

Um den Zusammenhang zwischen genetischen Merkmalen und Nahrungsmittelallergien zu untersuchen, wurde eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) mit den Daten der PASTURE-Kohorte durchgeführt. Die zusammenfassenden Statistiken werden in GWAS-

Metaanalysen im Rahmen des SP2 verwendet. Ein Manuskript ist in Vorbereitung und wird bald eingereicht werden.

Die miRNA-Messung in der Zusammenarbeit mit SP5 ist abgeschlossen und die statistischen Analysen werden durchgeführt. In den Mikrobiomanalysen des Matratzenstaubs konnten wir zeigen, dass die Streptokokken in beiden Studien, der GABRIEL-Studie und der PASTURE-Kohorte, die relativ häufigste Gattung ist. Außerdem konnte die schützende Wirkung des Staubmikrobioms auf Nahrungsmittelallergie gezeigt werden. Die Ergebnisse des Darmmikrobioms in der PASTURE-Kohorte zeigten einen Zusammenhang zwischen der Alpha-Diversität (Richness) und Nahrungsmittelallergie.

Zusammenarbeit mit SP2 (Peters) und SP5 (Schmidt-Weber):

Wir haben an den von SP2 durchgeführten GWAS-Metaanalysen teilgenommen, bei denen die genetischen Daten der PASTURE-Kohorte verwendet wurden. Die Arbeit ist nahezu abgeschlossen und steht kurz vor der Einreichung. In der zweiten Zusammenarbeit mit SP2, die EWAS zur Untersuchung von Nahrungsmittelallergie, Ergebnisse aus der GABRIEL-Studie wird in der LISA-Kohorte repliziert. Die entsprechenden Analysen befinden sich aktuell in der Durchführung.

Gemeinsam mit SP5 arbeiten wir an der Analyse von miRNA-Daten.

Ausführliche Darstellung der durchgeführten Arbeiten, SP1 (HMGU)

2 Verwendung der Zuwendung und die erzielten Ergebnisse mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

In den letzten Jahrzehnten hat die Prävalenz allergischer Erkrankungen, einschließlich Nahrungsmittelallergien, stetig zugenommen. Dies unterstreicht den wichtigen Beitrag von Umweltfaktoren (z.B. mikrobielle Vielfalt) und Faktoren des Lebensstils (z.B. Ernährung), die vor dem Hintergrund der individuellen genetischen Prädisposition die Reaktion des Immunsystems auf Krankheitserreger, aber auch auf eigentlich harmlose Umwelt- und Selbstantigene beeinflussen.

Die wissenschaftlichen Arbeitsziele von SP1 sind die Aufklärung der relevanten Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die zu einem Schutz vor Nahrungsmittelallergien und Nicht-IgE-Unverträglichkeiten bei Kindern führen. Auch sollen die beteiligten immunologischen, genomischen und genetischen Mechanismen im Kontext des Umwelt- und humanen Mikrobioms im bäuerlichen Umfeld aufgeklärt werden.

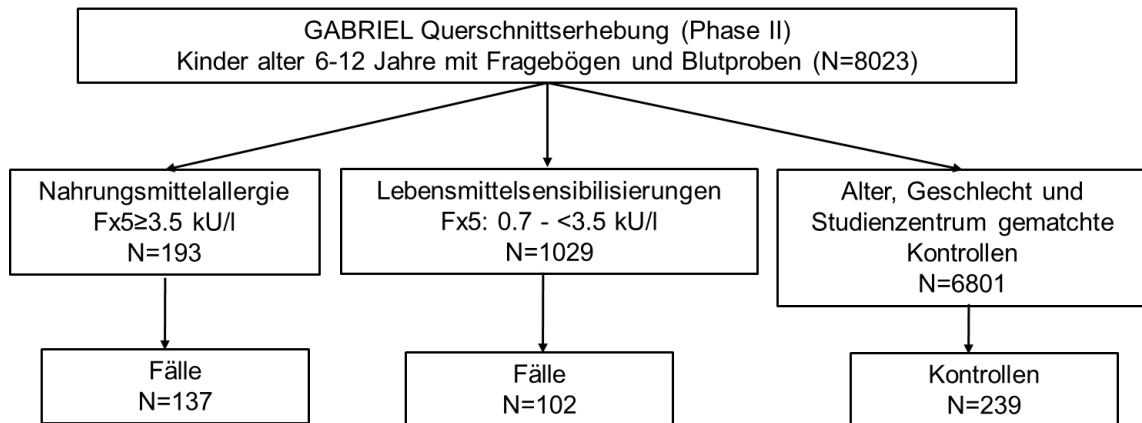
2.1 AP1: Analyse vorhandener Bioproben in der GABRIEL-Studie

2.1.1 Auswahl der Fälle und Kontrollen in der GABRIEL-Studie

Die GABRIEL-Studie wurde in 5 ländlichen Gebieten in Süddeutschland, der Schweiz, Österreich und Polen durchgeführt. Für unsere Analyse wurden die Daten der Phase II verwendet, die mehr als 8.000 Schulkinder im Alter von 6 bis 12 Jahren umfasste. Über die Grundschulen wurde ein umfassender Fragebogen an die Eltern verteilt, der Informationen über die Exposition der Kinder gegenüber Bauernhöfen enthält. Zwei Strata wurden wie folgt definiert: (1) Bauernkinder (d. h. Kinder, die auf einem von der Familie bewirtschafteten Bauernhof leben); (2) nicht-Bauernkinder.

In der GABRIEL-Studie wurden die Fälle anhand von Serummessungen von spezifischem IgE für den Multiscreen-Fx5-Test (Kuhmilch, Hühnerei, Kabeljau, Soja, Weizen und Erdnuss) ausgewählt.

- i) Nahrungsmittelallergie wurde definiert als positive Reaktion auf den Multiscreen-Fx5-Test mit einem Cut-off $Fx5 \geq 3,5$ kU/l
- ii) Lebensmittelsensibilisierung wurde definiert als positive Reaktion auf den Multiscreen-Fx5-Test mit einem Cut-off $0,7 \leq Fx5 < 3,5$ kU/l



Für jeden Fall wurde eine Kontrolle gematcht nach Alter, Geschlecht und Studienzentrum ausgewählt. Insgesamt wurden für die ABROGATE-Studie 137 Fälle mit Nahrungsmittelallergien und 102 Fälle mit Lebensmittelsensibilisierung zusammen mit den

Abbildung 1: Auswahl der Fälle und Kontrollen aus der GABRIEL-Studie

entsprechenden Kontrollen aus Österreich, der Schweiz und Deutschland ausgewählt (**Abbildung 1**).

2.1.2 Laboruntersuchungen

Die folgenden molekularbiologischen Analysen wurden durchgeführt:

- Global Screening Array (GSA) und Methylierungs-Array: durchgeführt durch die Genomic Core Facility des Helmholtz Zentrums München (HMGU).
- ISAC-Chip-Messungen: durchgeführt am UNIKA-T unter der Leitung von Prof. Traidl-Hoffmann in Augsburg
- microRNA-Chip-Messungen: durchgeführt am ZAUM unter der Leitung von Prof. Schmidt-Weber (HMGU)

2.1.3 Dateneintrag in GABRIEL-Datenbank

Die erhobenen ISAC-, GSA-, epigenetischen- und microRNA-Daten wurden im korrekten Format in die GABRIEL-Datenbank eingetragen.

Fazit: Wie geplant wurden die Fälle von Nahrungsmittelallergien und -sensibilisierungen ausgewählt und die entsprechenden Biomaterialien in den jeweiligen Laboren analysiert. Die erhobenen Daten wurden anschließend in die Datenbank eingepflegt und für alle vorgesehenen Analysen verwendet. Der Meilenstein für Arbeitspaket 1 (AP1) wurde damit erfolgreich erreicht.

2.2 AP2: Analyse vorhandener Bioproben in der PASTURE- Kohorte

2.2.1 Auswahl der Fälle und Kontrollen in der PASTURE- Kohorte

PASTURE ist eine prospektive Geburtskohortenstudie, die an Kindern aus ländlichen Gebieten in fünf europäischen Ländern (Österreich, Finnland, Frankreich, Deutschland und Schweiz) durchgeführt wurde. Über 1.100 schwangere Frauen wurden während ihres letzten Schwangerschaftstrimesters rekrutiert. Die Frauen wurden dann in Bauern und Nicht-Bauern Gruppen eingeteilt. Die Kinder der teilnehmenden Frauen wurden bei der Geburt rekrutiert. Die Informationen wurden durch Fragebögen in Interviews oder durch selbst ausgefüllte Fragebögen von den Müttern eingeholt.

In der PASTURE-Geburtskohorte wurden die Fälle durch Fragebögen an die Eltern anhand charakteristischer Symptome von Nahrungsmittelallergie (Nesselsucht oder Verschlechterung von Ekzemen und/oder Übelkeit, Durchfall, Erbrechen oder loser Stuhl nach Einnahme von Kuhmilch, Ei, Fisch, Nüssen oder Getreide) und/oder durch eine ärztliche Diagnose einer Nahrungsmittelallergie im Alter von 12, 18, 24, 36 Monaten, 5 und 6 Jahren ausgewählt. Anschließend wurden für jeden Fall zwei Kontrollen nach Geschlecht und Studienzentrum gematcht zusammengestellt. Insgesamt wurden für die ABROGATE-Studie 61 Fälle mit Nahrungsmittelallergien und 122 gematchte Kontrollen ausgewählt (**Abbildung 2**).

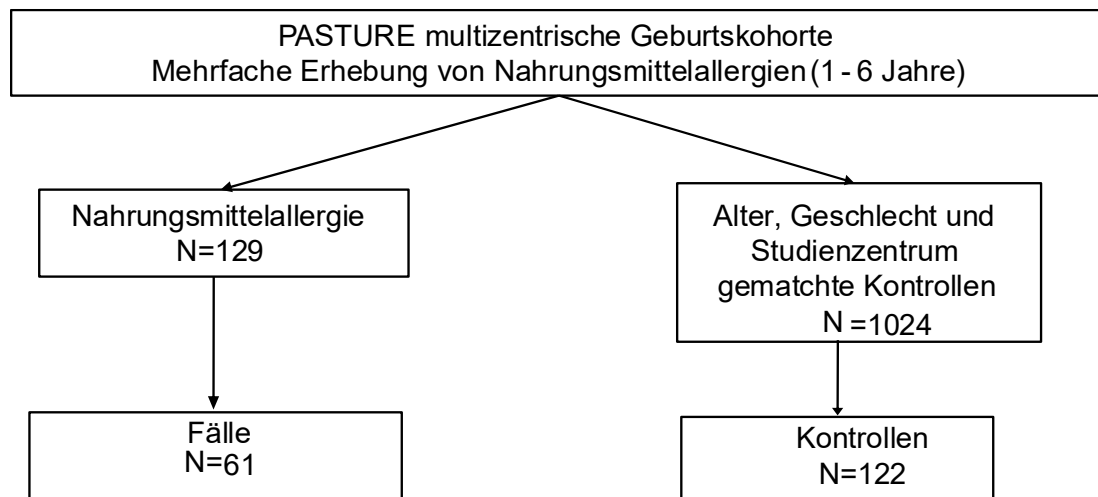


Abbildung 2: Auswahl Fälle und Kontrollen aus der PASTURE multizentrischen Geburtskohorte

2.2.2 Laboruntersuchungen

Die Methylierungs-Arrays wurden durch die Genomic Core Facility des HMGU durchgeführt. Die ISAC-Chip-Messungen erfolgten am UNIKA-T unter der Leitung von Prof. Traidl-Hoffmann in Augsburg.

2.2.3 Dateneintrag in PASTURE-Datenbank

Die erhobenen epigenetischen Daten sowie die ISAC-Daten wurden im korrekten Format in die PASTURE-Datenbank eingetragen.

Fazit: Wie geplant wurden die Fälle von Nahrungsmittelallergien ausgewählt und die entsprechenden Biomaterialien in den jeweiligen Laboren analysiert. Die erhobenen Daten wurden anschließend in die Datenbank eingepflegt und für alle vorgesehenen Analysen verwendet. Der Meilenstein für AP2 wurde damit erfolgreich erreicht.

2.3 AP3: Identifizierung von Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die Kinder vor Lebensmittelsensibilisierung, und Nahrungsmittelallergie schützen

2.3.1 Statistische Analysen zu Umwelt- und Lebensstilfaktoren

GABRIEL-Studie

Erfassung der Expositionen und statistische Analysen:

Der Kuhmilchkonsum von der Schwangerschaft (durch die Mutter) bis zum Alter von 3 Jahren des Kindes wurde ermittelt, indem gefragt wurde, ob das Kind Milch aus dem Geschäft („shop milk“) oder direkt vom Bauernhof getrunken hat. Weitere Fragen wurden gestellt (von der Schwangerschaft (durch die Mutter) bis zum Alter von 3 Jahren), ob das Kind Kontakt mit Kuh-, Schweine-, Schaf-, Pferdestall, oder Geflügel, Exposition gegenüber Futtergras, Futterheu, Futterstroh, Futtermehl-Stall, Futtersilage (Gras und Mais) hatte. Die atopische Dermatitis wurde als eine ärztliche Diagnose definiert. Elterliches Asthma wurde definiert als ärztliche Diagnose von Asthma bei Mutter oder Vater. Elterlicher Heuschnupfen wurde definiert als ärztliche Diagnose von Heuschnupfen bei Mutter oder Vater. Elterliche Atopie wurde definiert als ärztliche Diagnose von Heuschnupfen, atopischer Dermatitis oder Asthma bei Mutter oder Vater. Des Weiteren wurde der Kontakt zu Haustieren (Katzen und Hunde) erfasst.

Der Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelallergie und Lebensmittelsensibilisierung mit Lebensstil- und Bauernhofexpositionen wurden mittels logistischer Regression nach Adjustierung für Störfaktoren (Leben auf dem Bauernhof, Zentrum und atopische Dermatitis).

Ergebnisse:

In der GABRIEL-Studie fanden wir nach Adjustierung für Störfaktoren einen positiven Zusammenhang mit elterlichem Heuschnupfen, und elterlicher Atopie, sowie eine negative Assoziation mit Kontakt zu Kuh-, und Schweinestall sowie Anwesenheit bei der Fütterung von Nutztieren in den ersten Lebensjahren (Schwangerschaft bis Alter 3 Jahre) und Nahrungsmittelallergie ($Fx5 \geq 3,5$ Uk/l) (**Abbildung 3**). Es wurde jedoch kein signifikanter

Zusammenhang zwischen der Lebensmittelsensibilisierung und den Lebensstil- und Bauernhofexpositionen festgestellt.

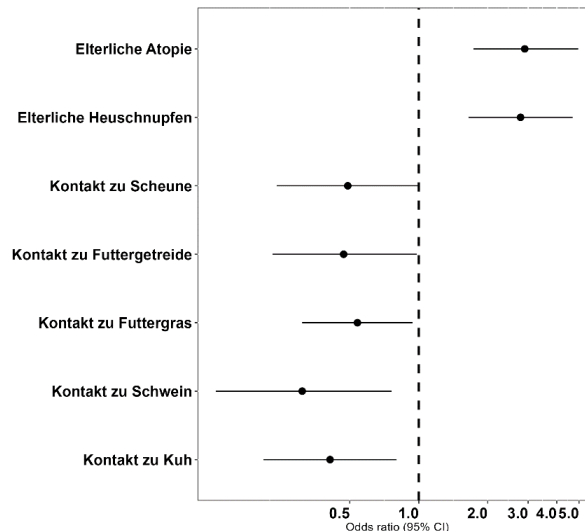


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Lebensstil- und Bauernhofexpositionen von der Schwangerschaft bis Alter 3 Jahre und der Nahrungsmittelallergie. Die Modelle werden für Leben auf dem Bauernhof, Zentrum, und atopische Dermatitis adjustiert.

PASTURE-Kohorte

Erfassung der Expositionen und statistische Analysen:

Der Verzehr von nicht prozessierter Rohmilch (Bauernhofmilch), von anderer im Geschäft gekaufter Milch („shop milk“), Milchprodukten (Margarine, Joghurt und Butter), der Aufenthalt des Kindes im Kuh-, Schweine-, Schaf-, oder Pferdestall, Kontakt zu Geflügel, Exposition gegenüber Futtergras, Futterheu, Futterstroh, Futtermehl-Stall, Futtersilage (Gras und Mais) zu den Zeitpunkten 12, 18, 24, 48, 54 Monaten und 5, 6 Jahren wurden erfasst. Die atopische Dermatitis wurde als eine ärztliche Diagnose definiert. Elterliche Atopie wurde definiert als ärztliche Diagnose von Heuschnupfen, atopischer Dermatitis oder Asthma bei Mutter oder Vater. Des Weiteren wurde der Kontakt zu Haustieren im Alter von 2 Monaten (Katzen und Hunde) durch die Frage "Haben Sie Katzen?", "Haben Sie Hunde?" und "Halten sie sich im Haus auf?" erfasst.

Der Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelallergie mit Lebensstil- und Bauernhof Expositionen wurde mittels logistischer Regression nach Adjustierung für Störfaktoren (Leben auf dem Bauernhof, Zentrum, und atopische Dermatitis) getestet.

Ergebnisse:

Nach Adjustierung für Störfaktoren zeigten nur der Verzehr von Margarine im ersten Lebensjahr und der Verzehr von Bauernhofmilch (im Alter von 5 und 6 Jahren) einen inversen Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergie (**Abbildung 4**).

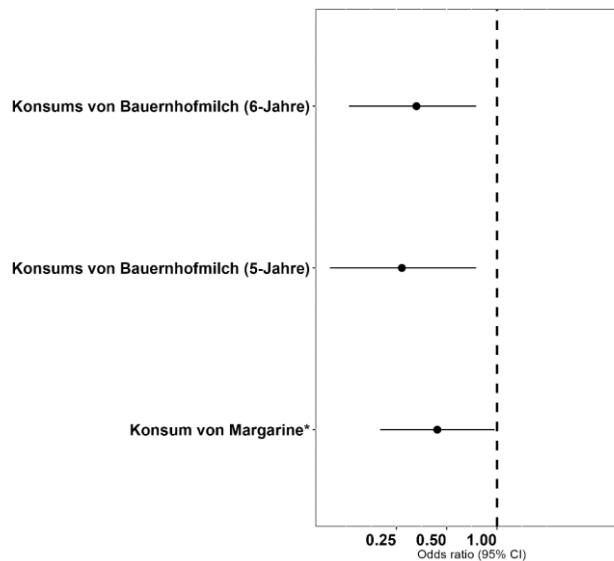


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Lebensstil- und Umweltfaktoren mit der Nahrungsmittelallergie in der PASTURE-Kohorte. *: Erstes Lebensjahr. Die Modelle wurden für Leben auf dem Bauernhof, Zentrum, und atopische Dermatitis adjustiert.

Fazit: In diesem Teil konnten wir mehrere bäuerliche Umweltfaktoren und Lebensstilfaktoren identifizieren, die sowohl in der GABRIEL-Studie als auch in der PASTURE-Kohorte mit Nahrungsmittelallergie in Zusammenhang gebracht werden. Diese Ergebnisse wären somit der Ausgangspunkt für die Analysen auf molekularer Ebene, d. h. Epigenomweite Assoziationsstudie (EWAS), Genomweite Assoziationsstudie (GWAS), miRNA und Umweltmikrobiome sowie Darmmikrobiome. Damit ist der Meilenstein für AP 3.1 erfolgreich erreicht worden.

2.3.2 Biostatistische Analyse der gesamten Datensätze

2.3.2.1 ISAC-Analyse

Im Rahmen der Studie wurde bei Kindern mit Nahrungsmittelallergie der ISAC-Chip eingesetzt. Dieser Chip basiert auf einer epitopbasierten Multiplex-Technologie und enthält insgesamt 112 verschiedene Epitope, die sich wie folgt aufteilen:

- 59 Aeroallergene
- 44 Nahrungsmittelallergene
- 9 sonstige Allergene

Die wichtige Frage, die wir hier stellen, ist, ob der epitopbasierte ISAC-Chip die diagnostische Leistung in einer Kohortenstudie verbessern kann.

GABRIEL-Studie

In der GABRIEL-Studie wurden Serumproben von insgesamt 225 Fällen mit Nahrungsmittelallergien und Lebensmittelsensibilisierung gemessen. Da die Fx5-Messung nur die Allergene Eiweiß, Kuhmilch, Erdnuss, Weizen, Kabeljau und Soja messen kann, haben wir nur diese Allergene/Epitope aus dem ISAC-Chip für den Vergleich ausgewählt. Außerdem gibt es auch keinen Goldstandard für den Vergleich von ISAC-Chip mit ImmunoCAP, daher wurden die folgenden Grenzwerte verwendet: ISAC-Chip Schwelle-1: 0= <0,3 und 1= ≥0,3 ISU-E und ImmunoCap Fx5: Schwelle-1: 0=<0,35 und 1=≥0,35 kU/l. Anhand dieser Grenzwerte wurde folgende Feststellung getroffen, 61,8 Prozent der Kinder mit einer Nahrungsmittelallergie und 14,9 Prozent mit einer Lebensmittelsensibilisierung waren positiv für eines der Nahrungsmittel-epitope auf dem ISAC-Chip.

PASTURE-Kohorte

In der PASTURE-Kohorte wurden Serumproben von insgesamt 61 Fällen mit Nahrungsmittelallergien gemessen. Ähnlich wie bei GABRIEL haben wir nur die gleichen Nahrungsmittelallergene zwischen ISAC-Chip und Mediwiss verglichen (Eiklar, Kuhmilch, Erdnuss, Haselnuss und Walnuss) und beide Chips mit den folgenden Grenzwerten verglichen: ISAC-Chip Schwelle-1: 0= <0,3 und 1= ≥0,3 ISU-E und Mediwiss: Schwelle-1: 0=<0,35 und 1=≥0,35 kU/l. Nur 25,8% der Kinder, die mit Mediwiss positiv auf Nahrungsmittelallergene gemessen wurden, sind auch positiv auf Nahrungsmittelallergene, die mit ISAC gemessen wurden. Die Sensitivität (der Anteil wahrer positiver ISAC-Chip=1 und positiver Mediwiss=1) beträgt 66,7%. Die Spezifität (der Anteil wahrer negativer ISAC-Chips=0, die einen negativen Mediwiss=0 haben) beträgt 50%.

Des Weiteren haben wir Nahrungsmittelallergene auf dem ISAC-Chip mit der sIgE-Messung auf Mediwiss verglichen. **Abbildung 5** vergleicht die Nahrungsmittelallergene und zeigt, dass Mediwiss im Vergleich zum ISAC-Chip mehr Nahrungsmittelallergene nachweisen konnte, außer bei Erdnuss und Haselnuss.

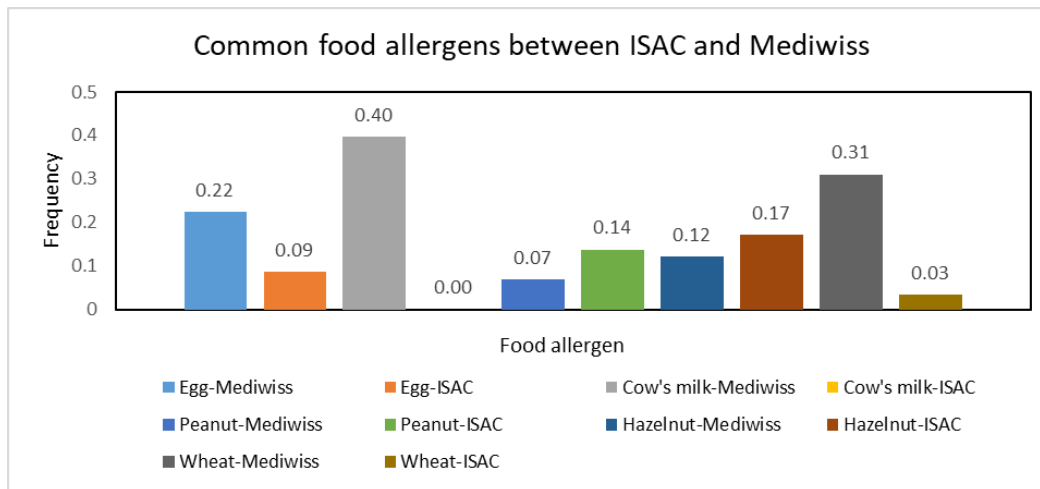


Abbildung 5: Vergleich der gleichen Nahrungsmittelallergene zwischen Mediwiss und ISAC-Chip

2.3.2.2 Epigenomweite Assoziationsstudie zur Untersuchung von Nahrungsmittelallergie

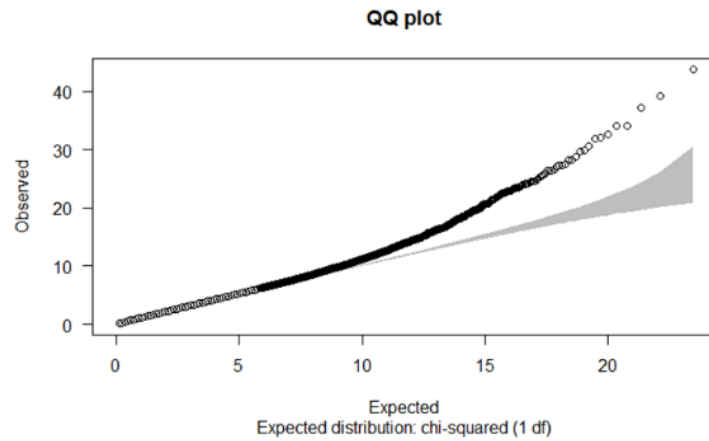
Das Vollblut-Epigenom kann dazu dienen, die zugrundeliegenden Mechanismen zwischen Nahrungsmittelallergie und Umweltfaktoren zu verstehen. In unserer Studie haben wir Vollblut von Kindern mit Nahrungsmittelallergie und gematcht Kontrollen der GABRIEL-Studie verwendet, und die DNA-Methylierung mit dem Infinium MethylationEPICv1.0 BeadChip gemessen. Wir führten EWAS von Nahrungsmittelallergie im Vollblut durch, um zu untersuchen, welche CpG-Stellen bei Kindern mit und ohne Nahrungsmittelallergie unterschiedlich methyliert sind. Wir verwendeten ein lineares Regressionsmodell mit M-Werten als abhängige Variable und Nahrungsmittelallergie als Prädiktor, wobei wir für die Faktoren Leben auf dem Bauernhof, Zentrum, Geschlecht, Altersgruppe, Array und Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozyten, Monozyten, B-Zellen, NK-Zellen, CD4T Lymphozyten, CD8T Lymphozyten) adjustierten. Für multiples Testen wurde mit der Benjamini-Hochberg False-Discovery Rate adjustiert. Tabelle 1 zeigt die Beschreibung der Studienteilnehmer.

Tabelle 1: Deskriptive Beschreibung der Studienteilnehmer der EWAS

GABRIEL	Fälle (N=123)	Kontrollen (N=134)
Leben auf dem Bauernhof	42 (0.34)	43 (0.32)
Weiblich	40 (0.33)	46 (0.34)
Altersgruppe 1 (5-8 years)	27 (0.22)	31 (0.23)
2 (9-10 years)	54 (0.44)	58 (0.43)
3 (11-12 years)	36 (0.29)	38 (0.28)
4 (> 12 years)	6 (0.05)	7 (0.5)
ImmunoCap Fx5 Median (Interquartile Bereich) kU/l	6.7 (7.1)	NA

Die EWAS zeigte 85 differentiell methylierte CpGs (DMC) mit einer „false discovery rate“ $\leq 0,05$ (**Abbildung 6 A und B**). 80 von diesen sind hypomethyliert und 5 sind hypermethyliert (**Abbildung 7**). Danach haben wir 5 CpGs in den zwei anderen unabhängigen Kinderkohorten (LISA und PASTURE) repliziert (**Tabelle 2**) Zwei der identifizierten DMCs sind mit Genen annotiert, die bei allergischen Erkrankungen eine Rolle spielen. Es hat sich gezeigt, dass mehrere CpGs im *ACOT7* mit Asthma, atopischer Sensibilisierung, allergischer Sensibilisierung und Nahrungsmittelallergie im Kindesalter im Zusammenhang stehen (1, 2). Dieses Gen ist ein Knotenpunktgen, das an der Makrophagenaktivierung beteiligt ist und mit Stoffwechselwegen und dem Fettsäurestoffwechsel zusammenhängt. *PCYT1A* wurde als eine differentiell methylierte Region (DMR) identifiziert, die mit Asthma im Kindesalter in Zusammenhang steht (2). DMR bietet eine Möglichkeit, mehrere CpGs in einer bestimmten Region zu identifizieren. Es hat sich gezeigt, dass *PCYT1A* mit der Glycerophospholipid-Biosynthese und dem Kohlenstoffstoffwechsel in Verbindung steht.

A)



B)

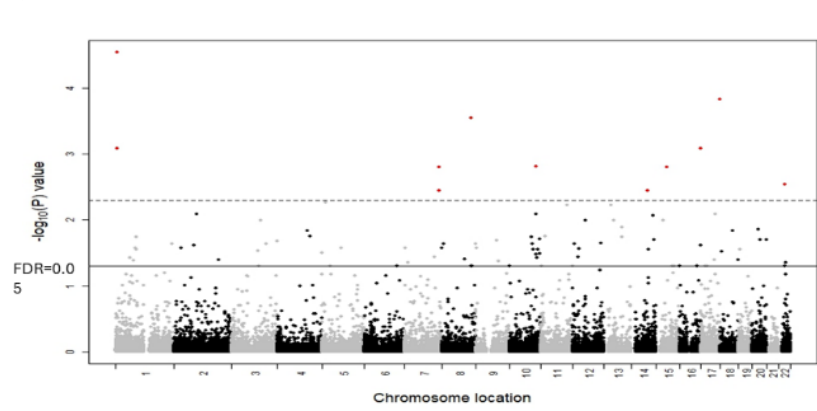


Abbildung 6: A) QQ-Plot und B) Manhattan Plot der EWAS zur einer Nahrungsmittelallergie in der GABRIEL-Studie

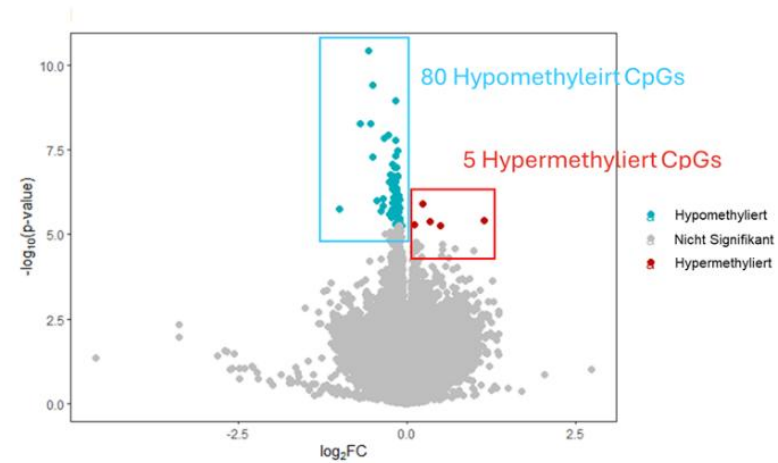


Abbildung 7: Volcano Plot mit den signifikantesten Unterschieden zwischen Fällen und Kontrollen.

Tabelle 2:

CpG	Chr	BP	Gene	Coef*	FDR*	Coef**	p.Wert**	Coef***	p.Wert***
cg11699125	1	6341327	<i>ACOT7</i>	-0,58	2,8x10 ⁻⁵	NA	NA	-0,41	0,03
cg12861780	3	119911268	<i>GPR156</i>	-0,12	0,05	-0,15	0,05	-0,23	0,01
cg02803925	3	195974300	<i>PCYT1A</i>	-0,45	0,02	-0,24	0,04	-0,64	0,0002
cg12074090	8	6360436	<i>ANGPT2</i>	-0,13	0,02	-0,21	0,008	-0,30	0,0009
cg17249529	9	95498022	<i>BICD2</i>	-0,11	0,04	-0,13	0,05	-0,21	0,007
cg22485949	10	118229634	<i>PNLIPRP3</i>	-0,11	0,04	-0,13	0,05	-0,19	0,02

Chr: Chromosom, BP: Basenpaar, Coef: Koeffizient, FDR: False-Discovery Rate, *: Koeffizient von GABRIEL-Studie, **: Koeffizient von PASTURE-Kohorte, ***: Koeffizient von LISA-Kohorte

Wir arbeiten weiterhin an diesem Projekt, und unsere nächste Aufgabe besteht darin, genetische Daten aus den GABRIEL-, PASTURE- und LISA-Studien zu verwenden, um festzustellen, ob SNPs in den nahegelegenen Regionen der sechs assoziierten CpGs die Methylierung beeinflussen und dadurch zur Nahrungsmittelallergie beitragen. Es werden noch mehrere Analysen durchgeführt, bevor wir das Manuskript zur Veröffentlichung einreichen.

2.3.2.3 Genomweite Assoziationsstudie zur Untersuchung von Nahrungsmittelallergie

Wir haben GWAS in der PASTURE-Kohorte durchgeführt. Die Fälle wurden anhand der in den Fragebögen angegebenen Symptome einer Nahrungsmittelallergie (N=105) definiert, und die Kontrollen sind Teilnehmer, die nie eine angegebene Nahrungsmittelallergie hatten (N=873).

Genotypisierung und Imputation

Die Genotypisierung in der PASTURE-Kohorte erfolgte mit dem GSA v2.0 Chip. Die Qualitätskontrolle wurde auf SNP-Ebene und auf Ebene der Teilnehmer durchgeführt, d.h. Call-Rate für SNP, Call-Rate für Individuen, HWE und Subsetting auf biallellische SNPs. Außerdem wurde die Pre-Phase für die Imputation mit Hilfe von Shapeit durchgeführt. Dann wurde die Imputation mit Hilfe von 1000 Genome Phase 3 Referenz mit der impute2 Software durchgeführt.

Genomweite Assoziationstests wurden mit SNPTTEST Version 2.5.4 mit der Methode des Expected und Frequentist Assoziationstests im additiven Modell durchgeführt. Das BASIC-Modell wurde für Alter (in Monaten), Geschlecht, Zentrum und Leben auf dem Bauernhof adjustiert. Das Sensitivitätsmodell wurde zusätzlich für Heuschnupfen adjustiert. Die Ergebnisse dieser Analysen sind Teil der Meta-Analysen für Nahrungsmittelallergie das Teil von SP2 ist und das Manuskript wird derzeit für die Einreichung vorbereitet.

2.3.2.4 Mikrobiom-Analysen

Ziel der Studie war es, die Staubproben aus den Matratzen der Kinder aus der GABRIEL-Studie und der PASTURE-Kohorte zu analysieren, um die bakterielle Exposition in der Umwelt zu identifizieren, die zum Schutz vor Nahrungsmittelallergie führt. Zusätzlich untersuchen wir auch die vorliegenden Daten zum Darmmikrobiom in der PASTURE-Kohorte.

2.3.2.4.1 Matratzenstaub Mikrobiom

GABRIEL-Studie

Komposition der bakteriellen Community im Matratzenstaub

Wir untersuchten der Zusammensetzung der bakteriellen Community im Matratzenstaub auf Genus ebene. Es wurden 23 Hauptgenera mit einer durchschnittlichen relativen Häufigkeit von $\geq 1\%$ beobachtet. *Streptococcus* zeigte eine durchschnittliche relative Häufigkeit von 9,9%

(Abbildung 8).

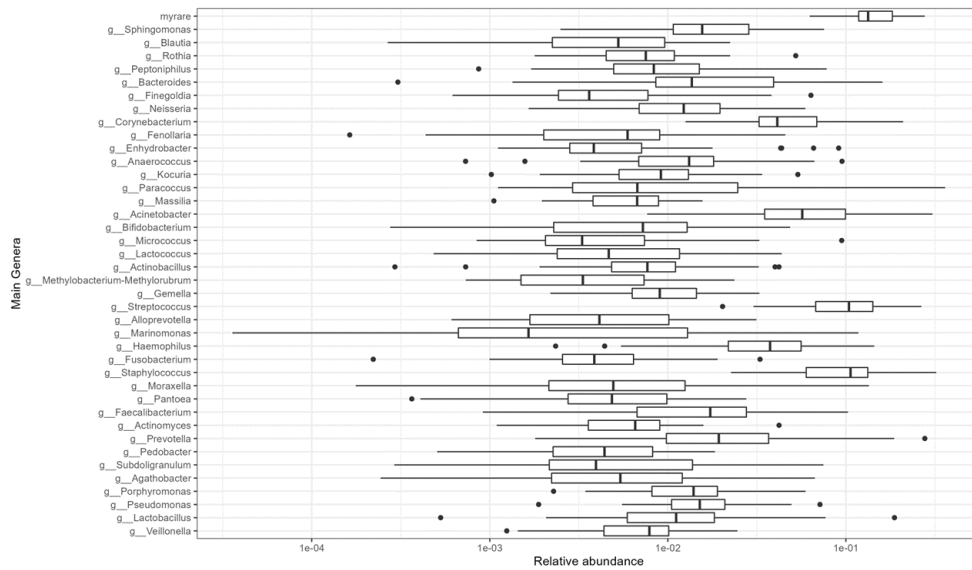


Abbildung 8: Relative Häufigkeit der bakteriellen Community im Matratzenstaub in der GABRIEL-Studie

Abbildung 9 (A-B) zeigt den Zusammenhang zwischen der Exposition auf dem Bauernhof und der Alpha-Diversität (Richness und Shannon-Index). **Abbildung 9A** zeigt, dass die Richness zunimmt, wenn das Kind auf einem Bauernhof aufwächst und Kontakt mit Kühen hat. Ein Elternteil mit Heuschnupfen und/oder Atopie war jedoch mit einem niedrigeren Richness assoziiert. Der Shannon-Index (**Abbildung 9B**) stieg ebenfalls an, wenn das Kind Kontakt zu Kühen hatte.

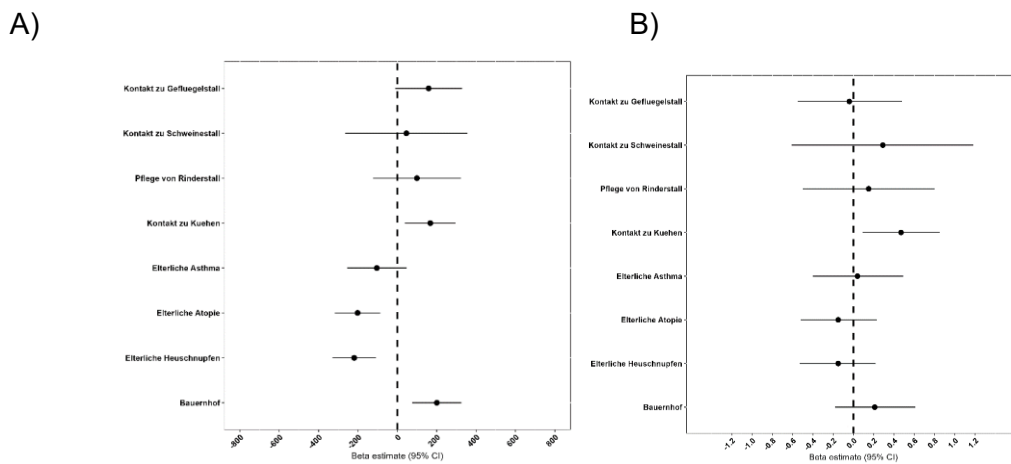


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Bauernhofexpositionen und der Alpha-Diversität (A) Richness und (B) dem Shannon-Index in der GABRIEL-Studie.

Zusammenhang zwischen Alpha-Diversität mit Nahrungsmittelallergie und Lebensmittelsensibilisierung

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alpha-Diversität und Nahrungsmittelallergie und Lebensmittelsensibilisierung wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt (**Abbildung 10 A und B**).

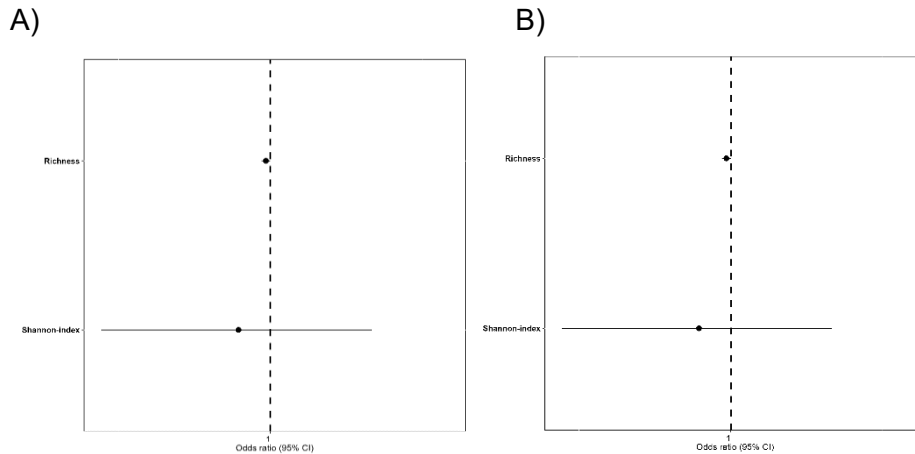


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der Alpha-Diversität mit A) Nahrungsmittelallergie und B) Lebensmittelsensibilisierung in der GABRIEL-Studie.

Zusammenhang zwischen Beta-Diversität mit Nahrungsmittelallergie und Lebensmittelsensibilisierung

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der Beta-Diversität (PCoA-Achse 1-3) mit Nahrungsmittelallergie und Lebensmittelsensibilisierung. Nur die PcoA-Achse 1 zeigte einen Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergien (**Abbildung 11A**) und Lebensmittelsensibilisierung (**Abbildung 11B**).

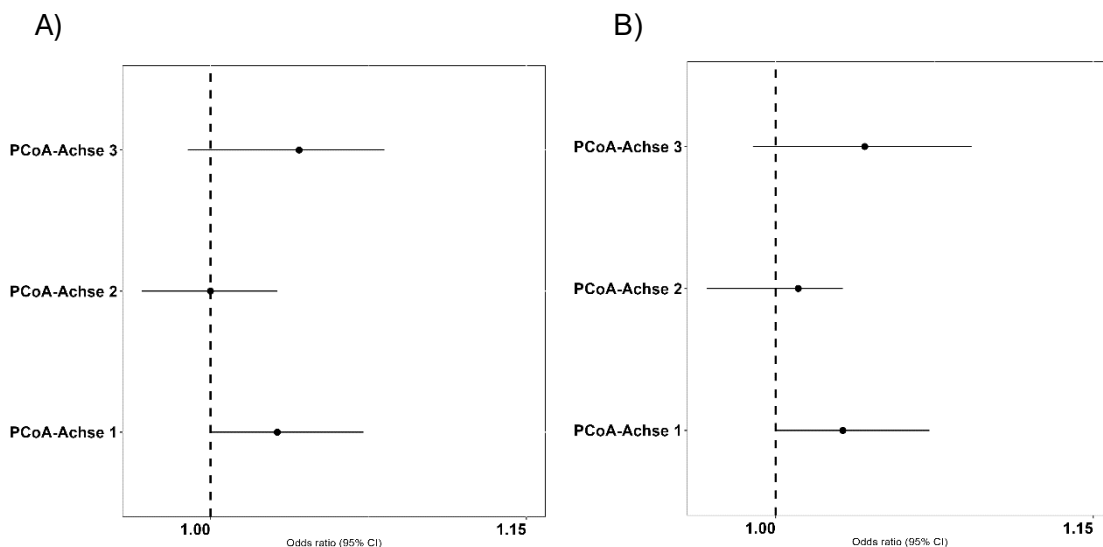


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Beta-Diversität mit A) Nahrungsmittelallergie und B) Lebensmittelsensibilisierung in der GABRIEL-Studie.

PASTURE-Kohorte

Zusammensetzung der bakteriellen Community im Matratzenstaub

Wir untersuchten die Zusammensetzung der bakteriellen Community im Matratzenstaub auf Genusebene. Es wurden 12 Hauptgenera mit einer durchschnittlichen relativen Häufigkeit von $\geq 1\%$ beobachtet. Ähnlich wie in der GABRIEL-Studie war *Streptococcus* der häufigste Keim mit einer durchschnittlichen relativen Häufigkeit von 9,9% (**Abbildung 12**).

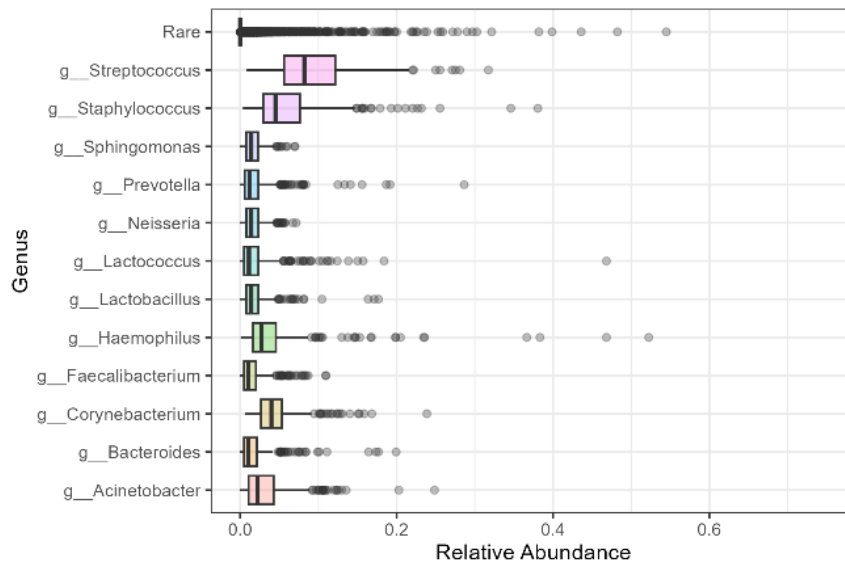


Abbildung 12: Relative Häufigkeit von Bakterien im Matratzenstaub der Kinder der PASTURE-Kohorte.

Zusammenhang zwischen Alpha-Diversität mit Nahrungsmittelallergie

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alpha-Diversität (Richness und Shannon-Index) und Nahrungsmittelallergie, zeigte der Shannon-Index einen signifikanten inversen Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergie (**Abbildung 13**).

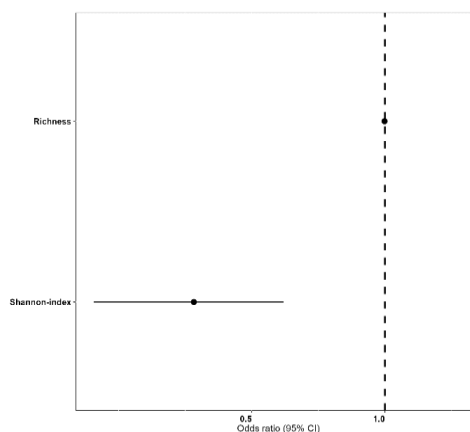


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der Alpha-Diversität und der Nahrungsmittelallergie in der PASTURE-Kohorte.

Zusammenhang zwischen Beta-Diversität und Nahrungsmittelallergie

Abbildung 14 zeigt den Zusammenhang zwischen der Beta-Diversität (PCoA-Achse 1-3) und der Nahrungsmittelallergie. Ähnlich wie in der GABRIEL-Studie zeigt nur die PCoA-Achse 1 einen signifikanten allerdings positiven Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergie.

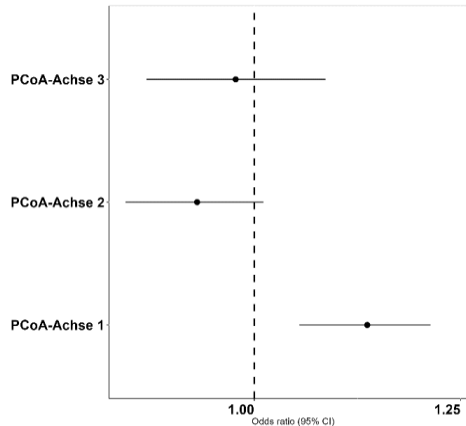


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen der Beta-Diversität und der Nahrungsmittelallergie in der PASTURE-Kohorte.

2.3.2.4.2 Darmmikrobiom in der PASTURE-Kohorte

In der PASTURE-Kohorte untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Alpha- und Beta-Diversität des Darmmikrobioms mit der Nahrungsmittelallergie. Nach der Adjustierung für relevante Störfaktoren (Leben auf dem Bauernhof und Zentrum) zeigten die Alpha-Diversität (Richness) im Alter von 12 Monaten einen umgekehrten Zusammenhang mit der Nahrungsmittelallergie (**Abbildung 15 (A)**). Wir haben keinen Zusammenhang zwischen der Beta-Diversität und Nahrungsmittelallergie gefunden (**Abbildung 15 (B)**).

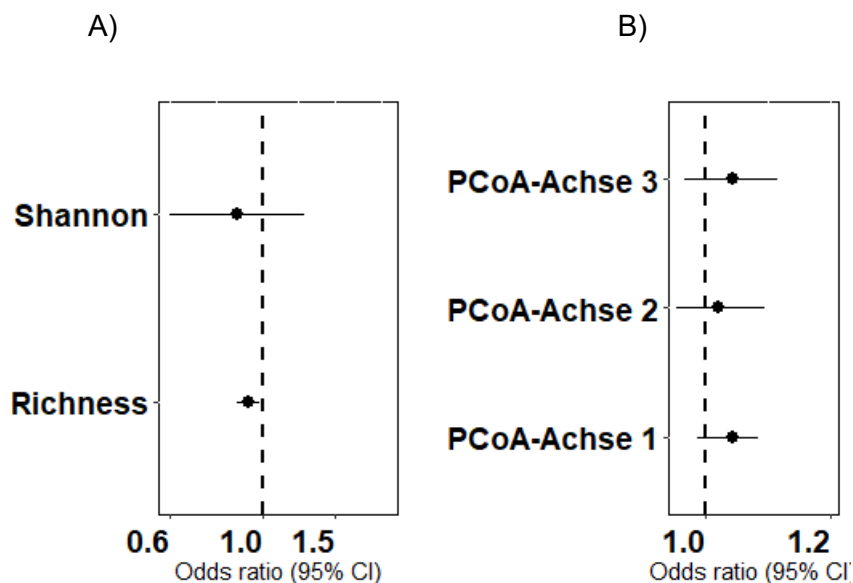


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen A) Alpha-Diversität und B) Beta-Diversität zum Zeitpunkt 12 Monate mit Nahrungsmittelallergie in der PASTURE-Kohorte. Die Modelle sind für Leben auf dem Bauernhof und das Zentrum adjustiert.

2.3.2.5 *MicroRNA-Analysen*

MicroRNA (miRNA)-Analysen zur Erkennung eines Zusammenhangs zwischen Kindern mit Nahrungsmittelallergien und Kontrollen:

miRNA-Analysen wurden zusammen mit SP5 durchgeführt. Für die Analysen haben wir Serumproben aus der GABRIEL-Studie verwendet. Wir haben 24 Fälle mit Nahrungsmittelallergie ($Fx5 \geq 3,5$ U_k/l) und 24 alters- und Geschlechts angepasste Kontrollen ausgewählt. Die Serumproben wurden dann mit einem miRNA Microarray (SP5) analysiert. Die statistischen Analysen werden noch durchgeführt.

Fazit: Das Projekt hat sehr interessante Ergebnisse erbracht, die zeigen, dass Kinder auf einem Bauernhof vor Nahrungsmittelallergien geschützt sind. Dieser schützende Effekt könnte auf die Exposition des Kindes gegenüber dem Mikrobiom oder/und auf epigenetische Faktoren im Zusammenhang mit bekannten allergenassoziierten Genen zurückzuführen sein. Die Arbeit ist noch nicht abgeschlossen, und künftige Analysen werden diese Daten integrieren, um den schützenden Bauernhofeffekt zu erklären. Mit allen Analysen aus AP3 ist der Meilenstein für AP3.2 erfolgreich erreicht worden.

3 Beteiligung an weiteren ABROGATE Projekten anderer Subprojekte

Zusammenarbeit mit SP2 und SP5:

Wir haben an den von SP2 durchgeführten GWAS-Metaanalysen teilgenommen, bei denen die genetischen Daten der PASTURE-Kohorte verwendet wurden. Die Arbeit ist nahezu abgeschlossen und steht kurz vor Einreichung eines Manuskripts.

In Zusammenarbeit mit SP2, haben wir die EWAS-Ergebnisse aus der GABRIEL-Kohorte in der LISA-Kohorte repliziert. Die entsprechenden Analysen befinden sich aktuell in der Durchführung.

Gemeinsam mit SP5 arbeiten wir derzeit an den Analysen der miRNA-Daten.

4 Wichtigste Positionen des Zahlenmäßigen Nachweises

Der Finanzbericht wurde in einem zusätzlichen Schreiben von unserer Drittmittelabteilung vorgelegt.

5 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die im vorliegenden Bericht dargestellten Arbeiten dienten der Umsetzung der im Projektantrag definierten Ziele. Ihre Durchführung wäre ohne die bereitgestellten Fördermittel nicht möglich gewesen.

6 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Im Rahmen des Projekts konnten neue Analysen mit den Daten der Bauernhofstudie (GABRIEL-Studie und PASTURE-Kohorte) durchgeführt werden, um den Zusammenhang zwischen dem Aufwachsen auf einem Bauernhof und dem Risiko für Nahrungsmittelallergien zu untersuchen. Die epidemiologischen Ergebnisse zeigen, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, signifikant seltener an Nahrungsmittelallergien leiden. Ergänzend dazu belegen Mikrobiomdaten aus Staub- und Stuhlproben, dass eine hohe mikrobielle Alpha- und Beta-Diversität mit einem Schutz vor Nahrungsmittelallergien assoziiert ist.

Diese Erkenntnisse liefern eine wichtige Grundlage für die Entwicklung innovativer präventiver Ansätze zur Reduktion von Nahrungsmittelallergien in der Allgemeinbevölkerung. Darüber hinaus wurden genetische (GWAS) und epigenetische Analysen initiiert, die nicht nur neue Einblicke in die molekularen Mechanismen der Allergieentstehung ermöglichen, sondern auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mehrerer Forschungsgruppen fördern und zur Generierung robuster wissenschaftlicher Evidenz beitragen.

7 Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während des Projektzeitraums von ABROGATE wurden Studien über Nahrungsmittelallergie und -unverträglichkeiten insbesondere auf Pubmed gesucht. Interessant fanden wir zwei Reviews, die sich auf die genetischen und epigenetischen Faktoren von Nahrungsmittelallergien konzentrierten. Der Review von Lawson et al. (3) konzentrierte sich auf GWAS bei Allergieerkrankungen (allergische Sensibilisierung, Asthma, atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergie und eosinophile Ösophagitis) und zeigte die Überlappung des genetischen Risikos bei Allergieerkrankungen und die polygene Natur dieser Erkrankungen auf. Die Forscher empfehlen, die Komplexität der Genregulation zu entschlüsseln, indem sie tiefere Einblicke in die Art und Weise gewähren, wie genetische

Varianten zu Krankheitsrisiko, Schweregrad und Heterogenität des Phänotyps beitragen. Außerdem wird vorgeschlagen, die Vielfalt der genetischen Studien durch die Einbeziehung nicht-europäischer Populationen zu erhöhen. In dem Review werden weitere Forschungsarbeiten zur Entdeckung der biologischen Mechanismen und zur Entwicklung von Konzepten der Präzisionsmedizin vorgeschlagen. Um dies zu erreichen, sind genomweite genetische Daten aus großen, vielfältigen und genau phänotypisierten Kohorten erforderlich so wie wir sie in ABROGATE durchgeführt haben.

Der zweite Review von Arnau-Soler et al. (4) befasst sich mit der veröffentlichten Genetik und Epigenetik von Nahrungsmittelallergien anhand genomweiter Studien. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Fähigkeit zur Unterscheidung, Vorhersage, Diagnose und Charakterisierung des Phänotyps von Nahrungsmittelallergien verbessert werden muss, was dem klinischen Management und der zukünftigen Forschung zugutekommen würde. Sowohl genetische als auch epigenetische Marker bieten Möglichkeiten zur Vorhersage des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer klinischen IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie bei sensibilisierten Personen bzw. der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer natürlichen Toleranz.

8 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

8.1 Tagungs-/Konferenzbeiträge

Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden auf folgenden Tagungen und Konferenzen einem Fachpublikum und/oder der Öffentlichkeit präsentiert:

1. ABROGATE Retreat
 - Starnberger See, Deutschland vom 06.10.-07.10.2022
 - Präsentation mit dem Titel "Protection from food allergy and non-IgE intolerance in children growing up in farming environment"
 - Vortragende: Sonali Pechlivanis

2. PASTURE-Kohorte Meeting
 - St.Gallen, Schwiez vom 16.02.-17.02.2023
 - Präsentation mit dem Titel "Protection from food allergy and non-IgE intolerance in children growing up in farming environment"
 - Vortragende: Sonali Pechlivanis

3. ABROGATE Retreat zum Thema „Food allergy immunotherapy“
 - Spitzingsee, Deutschland vom 27.02.-01.03.2023

- Präsentation mit dem Titel "Protection from food allergy and non-IgE intolerance in children growing up in farming environment (SP1)"
 - Vortragende: Sonali Pechlivanis
4. Vernetzungstreffen der Forschungsverbände zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Berlin, Deutschland vom 13.11.-14.11.2023
 - Präsentation zur Vorstellung und Statusupdate des ABROGATE
 - Vortragende: Carsten Schmidt-Weber

8.2 Publikationen

1. GWAS Metaanalyse Manuskript von SP2 mit Beteiligung der PASTURE-Kohorte. Das Manuskript ist in Vorbereitung und wird demnächst eingereicht
2. Das Manuskript der Epigenomweiten Assoziationsstudie ist in Vorbereitung. Sobald alle Analysen abgeschlossen sind, würde das Manuskript eingereicht werden

9 Referenz

1. Peng C, Van Meel ER, Cardenas A, Rifas-Shiman SL, Sonawane AR, Glass KR, et al. Epigenome-wide association study reveals methylation pathways associated with childhood allergic sensitization. *Epigenetics*. 2019;14(5):445-66.
2. Reese SE, Xu CJ, den Dekker HT, Lee MK, Sikdar S, Ruiz-Arenas C, et al. Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2062-74.
3. Arnau-Soler A, Tremblay BL, Sun Y, Madore AM, Simard M, Kersten ETG, et al. Food Allergy Genetics and Epigenetics: A Review of Genome-Wide Association Studies. *Allergy*. 2025;80(1):106-31.
4. Lawson LP, Parameswaran S, Panganiban RA, Constantine GM, Weirauch MT, Kottyan LC. Update on the genetics of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(6):1738-52.

10 Abschlussbericht, SP2 (HMGU)

Im Rahmen des ABROGATE Projekts war das Helmholtz Munich primär in das Subprojekt 2 (Peters, Standl) involviert. Die Motivation für das Vorhaben ist der in den letzten Jahrzehnten verzeichnete Anstieg von Nahrungsmittelallergien, vermutlich ausgelöst durch Umwelt- und Lebensstilfaktoren in Kombination mit dem individuellen genetischen Risiko. Die meisten bisher durchgeführten (epi-)genetischen Studien zu Nahrungsmittelallergien sind durch kleine Stichproben, uneinheitliche Definitionen und fehlende Replikationen limitiert und konzentrieren sich überwiegend auf pädiatrische Kohorten. Daher war es Ziel des Vorhabens, (epi-)genetische Phänotypen zu definieren sowie Sensibilisierungsmuster von Nahrungsmittelallergien in der (erwachsenen) Allgemeinbevölkerung zu identifizieren, um eine verbesserte und personalisierte Diagnostik zu ermöglichen.

Ein Ziel des Projekts war die Durchführung einer GWAS-Metaanalyse zu Nahrungsmittelallergien, um neue genetische Risiko-Loci zu identifizieren (AP1.1). Hierzu wurde ein Konsortium bestehend aus 13 Kinder- und 16 Erwachsenenstudien aus Europa und Australien gebildet. Am HMGU wurden initiale Testanalysen durchgeführt auf denen basierend der statistische Analyseplan erstellt wurde. Der einer Feedbackrunde des Analyseplans innerhalb des Konsortiums wurde die finale Version zirkuliert. Es wurden folgende vier Nahrungsmittelallergie-Phänotypen definiert, um einerseits eine möglichst große Stichprobengröße zu erreichen und dennoch eine adäquate Nahrungsmittelallergiedefinition zu gewährleisten: 1) Selbstangabe einer Nahrungsmittelallergie, 2) Angabe einer ärztlich diagnostizierten Nahrungsmittelallergie, 3) nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung und 4) Angabe einer ärztlich diagnostizierten Nahrungsmittelallergie plus nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung. Um die Effekte von primären Nahrungsmittelallergien und sekundären Nahrungsmittelallergien aufgrund von Kreuzsensibilisierungen zu differenzieren, wurden pro Phänotyp zwei GWAS gerechnet, wobei eine zusätzlich nach Heuschnupfen adjustiert wurde. Daraufhin wurden die GWAS pro verfügbaren Phänotyp in den Kohorten an den jeweiligen Studienzentren durchgeführt, wobei das HMGU als Kontaktperson bei Fragen oder Problemen agierte. Die GWAS-Ergebnisse der Kohorten wurden dann am HMGU aufbereitet, umfassenden Qualitätskontrollen unterzogen und im Anschluss wurden die Metaanalysen durchgeführt. Diese, bisher größte GWAS-Metaanalyse zu Nahrungsmittelallergien, umfassten bis zu 14234 Kinder und 229426 Erwachsene und es wurden 37 potenzielle Risiko-Loci identifiziert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu gewährleisten und das Risiko für Falsch-Positive Ergebnisse zu minimieren, wurden zusätzliche externe Kohorten rekrutiert. Ziel war es, die identifizierten 37 Risiko-Loci in Kohorten mit denselben Phänotypen als in den initialen Analysen zu replizieren und sie zudem in Nahrungsmittelallergiefällen, welche basierend auf oralen Nahrungsmittelprovokationsstudie diagnostiziert wurden, zu validieren. Obwohl keiner der 37 Loci repliziert wurde, konnten wir dennoch Überschneidungen unserer nahrungsmittelspezifischen Ergebnisse mit anderen atopischen Erkrankungen aufzeigen, wodurch diese Arbeit weitere Hinweise auf potenzielle genetische Assoziationen von Allergien aufzeigt. Zudem konnten wir altersspezifische Unterschiede von Nahrungsmittelallergien zwischen Kindern und Erwachsenen aufzeigen.

Ein weiteres Ziel war die Identifikation potenzieller Unterschiede in den DNA Methylierungsprofilen von Nahrungsmittelallergiker:innen (AP1.2). Hierfür wurden epigenomeite Assoziationsstudien (EWAS) im Querschnittsdesign zu zwei Zeitpunkten in den KORA und LISA Kohorten durchgeführt. Die Analysen

wurden auch hier nach diagnostischer Präzision von Nahrungsmittelallergien stratifiziert. Hierbei zeigten in der EWAS basierend auf der Arzt diagnose von Nahrungsmittelallergien plus positiver Sensibilisierung drei CpGs signifikante Assoziationen in einer der Querschnittstudien in KORA (FF4). Diese CpGs erwiesen sich jedoch nach zusätzlicher Adjustierung für Heuschnupfen als nicht mehr signifikant. Alle anderen EWAS führten zu keinen signifikanten Ergebnissen.

In AP2.1 wurden in Zusammenarbeit mit dem UK Augsburg die allergen-spezifischen Antikörper (Immunoglobulin E) gemessen. Obwohl keine für Nahrungsmittelallergien spezifischen Unterschiede in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms gefunden wurde, zeigten sich Muster in den Sensibilisierungsprofilen, sowie Unterschiede in der Häufigkeit von UCG-010 and *Odoribacter splanchnicus*.

In der Zusammenarbeit mit dem SP1 (von Mutius) wurden zudem Replikationsanalysen in der LISA Geburtskohorte durchgeführt. Hierbei wurden die in der GABRIEL Kohorte mittel EWAS identifizierten CpGs zu nahrungsmittelspezifischer Sensibilisierung und einer Selbstangabe von Nahrungsmittelallergien repliziert. Außerdem wurden auch hier Sensitivitätsanalysen mit einer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene unternommen, um potenzielle epigenetische Modifikationen durch Kreuzreaktionen zu identifizieren.

In diesem Subprojekt ergab sich eine Zusammenarbeit mit diversen Forschungseinrichtungen. Einerseits wurde innerhalb des ABROGATE Verbundprojektes, speziell mit dem SP1 und dem UK Augsburg, kooperiert. Zudem kam es im Zuge der Metaanalyse zu Kollaborationen mit den Forschungseinrichtungen folgender Kohorten: BAMSE (Swedish abbreviation for Child (Barn), Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology), Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood (COPSAC; Denmark), Estonian Biobank, The Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA; France), Generation R (Netherlands), GINIplus/LISA North (Germany), IDEFICS (Belgium, Cyprus, Estonia, Germany, Hungary, Italy, Spain and Sweden), The Infancia y Medio Ambiente – Environment and Childhood (INMA; Spain), Isle of Wight Birth Cohort (UK), Lifelines, Protection Against Allergy: Study in Rural Environments (PASTURE; Austria, Finland, France, Germany, and Switzerland), Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA; Netherlands), Study of Health in Pomerania (SHIP; Germany), The Raine Study (Australia), Cardiovascular Risk in Young Finns Study (YFS; Finland), CLARA/CLAUS (Germany), Extended Cohort for E-health, Environment and DNA (EXCEED; UK), GENEVA (Netherlands), German Genetics of Food Allergy Study (GOFA; Germany), HealthNuts (Australia), Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS; UK).

Ausführliche Darstellung der durchgeführten Arbeiten, SP2 (HMGU)

11 Verwendung der Zuwendung und die erzielten Ergebnisse mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

11.1 AP1.1: Identifikation neuer Risiko-Loci für Nahrungsmittelallergien

Der zunehmende Anstieg von Nahrungsmittelallergien verdeutlicht, wie Umwelt- und Lebensstilfaktoren – in Verbindung mit individueller genetischer Veranlagung – Immunreaktion auf Allergene beeinflussen (1). Bisher wurden nur wenige Gene in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) mit Nahrungsmittelallergien in Verbindung gebracht, und die meisten dieser Studien hatten eine unzureichende Stichprobengröße und waren auf spezifische Nahrungsmittelallergene beschränkt (2-8). Das Arbeitspaket zielt daher darauf, bereits identifizierten genetischen Assoziationen zu replizieren und neue Gene zu identifizieren, die an den zugrunde liegenden Signalwegen beteiligt sind, um das Verständnis der genetischen Mechanismen von Nahrungsmittelallergien zu erweitern. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung hypothesengenerierender Ansätze zur Prävention und Therapie von Nahrungsmittelallergien.

Im Rahmen der Gesundheitsbefragung 2021 (GEFU5) in der KORA Kohorte, zu der 9000 Teilnehmer:innen eingeladen wurden, wurden Nahrungsmittelallergien erhoben (Abbildung 1). Diese Daten wurden nach der Qualitätskontrolle für die Durchführung der GWAS verwendet. Die Qualitätskontrolle wurde im Februar 2023 in Zusammenarbeit mit dem Datenmanagement abgeschlossen. Zudem wurden im Rahmen des AP2 (UK Augsburg, Traidl-Hoffmann) gemessenen IgE Profile für die GWAS in der KORA Kohorte genutzt.

B. Nahrungsmittelallergie und -unverträglichkeit	
20) Haben Sie eine Nahrungsmittelallergie und/oder Nahrungsmittelunverträglichkeit?	
Ja <input type="checkbox"/> _1, Nein <input type="checkbox"/> _2 → Wenn „Nein“, bitte weiter mit Frage 21.	
↓	
a) Wurde diese ärztlich diagnostiziert?	
Ja <input type="checkbox"/> _1, Nein <input type="checkbox"/> _2	
b) Welches Nahrungsmittel ist für Ihre Allergie/Unverträglichkeit verantwortlich? (Bitte zutreffendes ankreuzen; Mehrfachantworten sind möglich)	
Allergie	Unverträglichkeit
<input type="checkbox"/> _1 Erdnuss	<input type="checkbox"/> _1 Milch und Milchprodukte (Laktoseintoleranz)
<input type="checkbox"/> _2 Andere Nüsse (z.B. Haselnuss, Mandel, Paranuss)	<input type="checkbox"/> _2 Weizenkleber-Eiweiß (Gluten-Unverträglichkeit/Zöliakie)
<input type="checkbox"/> _3 Milcheiweiß	
<input type="checkbox"/> _4 Getreide (z.B. Soja, Weizen, Roggen)	
<input type="checkbox"/> _5 Obst (z.B. Apfel, Pfirsich, Kiwi)	
<input type="checkbox"/> _6 Gemüse (z.B. Gurke, Tomate, Sellerie)	
<input type="checkbox"/> _7 Fisch oder Meeresfrüchte	
<input type="checkbox"/> _8 Fleisch	
<input type="checkbox"/> _9 Andere	

Abbildung 1: Nahrungsmittelallergie- und Intoleranzen-Modul des GEFU5 der KORA Studie.

11.1.1 Metaanalyse

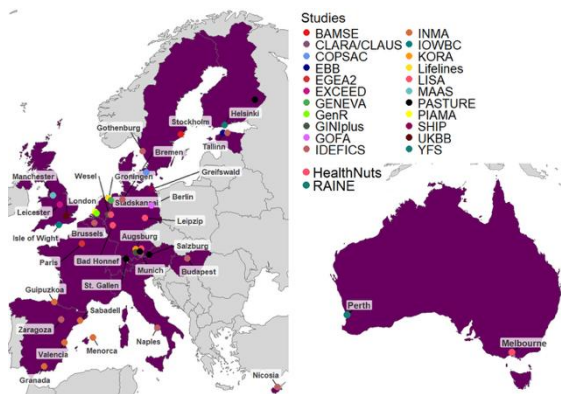


Abbildung 2 Karte von Europa und Australien mit allen an der GWAS Metaanalyse beteiligten Kohorten.

Es wurden vier Phänotypen für das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie definiert um dem Anspruch einer ausreichend großen Stichprobe und einer adäquaten Validierung von Nahrungsmittelallergien gerecht zu werden. Ziel war es, in den weniger strikten Falldefinitionen mit Hilfe einer hohen Stichprobe Kandidatenvarianten für Nahrungsmittelallergien zu identifizieren und diese dann in kleineren Studien adäquateren Nahrungsmittelallergie Definitionen zu validieren. Die Phänotypen wurden mit steigender diagnostischer Präzision wie folgt definiert: 1) Eigenangabe einer

Nahrungsmittelallergie, 2) Angabe einer ärztlich diagnostizierten Nahrungsmittelallergie, 3) nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung (IgE oder Skin Prick Test) und 4) Angabe einer ärztlich diagnostizierten Nahrungsmittelallergie plus nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung. Der Analyseplan wurde am HMGU vorbereitet und innerhalb des Konsortiums abgestimmt. Um die Effekte von primären und sekundären Nahrungsmittelallergien aufgrund von Kreuzsensibilisierungen zu differenzieren, wurden pro Phänotyp zwei GWAS gerechnet, wobei eine zusätzlich nach Heuschneupfen adjustiert wurde. Daraufhin wurden die GWAS in den Kohorten an den jeweiligen Studienzentren durchgeführt. Die GWAS-Ergebnisse wurden dann aufbereitet, einer umfassende Qualitätskontrolle unterzogen und für die Metaanalysen formatiert.

Für die Metaanalysen konnten 13 Kinder- (N=14234) und 16 Erwachsenenstudien (N=229426) aus Europa und Australien rekrutiert werden (Abbildung 2). Die Metaanalysen wurden separat für Kinder und Erwachsene durchgeführt. Alle Proband:innen waren europäischer Herkunft. Insgesamt konnten 37 Kandidatenvarianten identifiziert werden ($p < 1 \times 10^{-6}$) welche mit mindestens einem Nahrungsmittelallergie-Phänotyp assoziiert waren (Abbildung 3). Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, dass stärkere Effekte für die präziseren Phänotypen gefunden werden konnten.

Zwei der Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) erreichten in

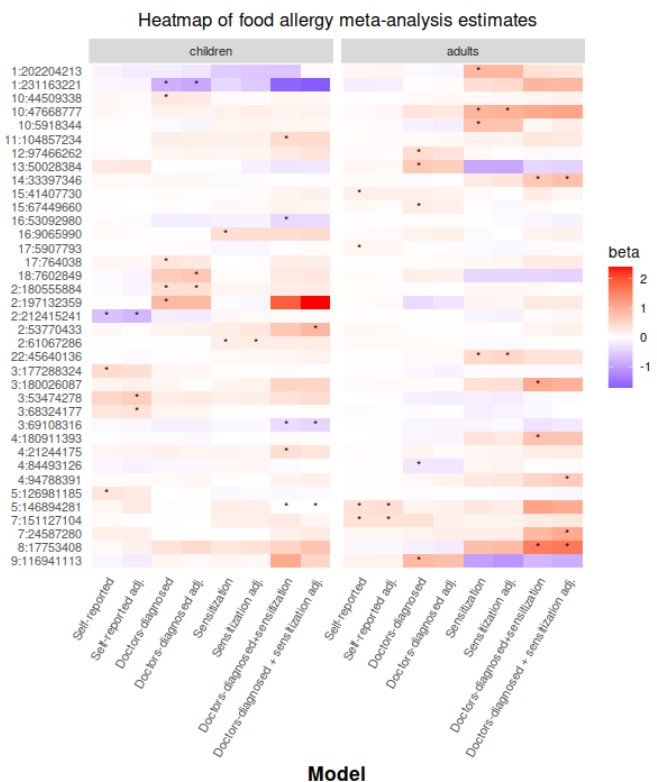


Abbildung 3 Heatmap der Effekte der jeweiligen Meta-Analysen nach Phänotyp und Altersgruppe für die 37 Risiko-SNPs.

dem Arztdiagnose + Sensibilisierungs-Phänotyp bei Erwachsenen genomweite Signifikanz ($p < 5 \times 10^{-8}$): rs116936231 in der Nähe von *FGL1* (Hauptmodell: OR=4.76, $p = 1.62 \times 10^{-8}$; Heuschnupfen adjustiert: OR=5.03, 201 $p = 1.86 \times 10^{-8}$) sowie rs8022829 in der Nähe der Gene *AKAP6/NPAS3* (OR=2.23, $p = 4.31 \times 10^{-8}$), wobei letztere Variante nur in dem zusätzlich nach Heuschnupfen adjustierten Modell genomweit signifikant war (Abbildung 4A). Die Metaanalyse von Arztdiagnose + Sensibilisierung bei Kindern ($N_{\text{Hauptmodell}} = 5.571$) zeigt eine statistisch grenzwertig signifikante Variante: rs6833463 in der Nähe von *KCNIP4* (OR=1.5, $p = 5.05 \times 10^{-8}$) im Hauptmodell (Abbildung 4B).

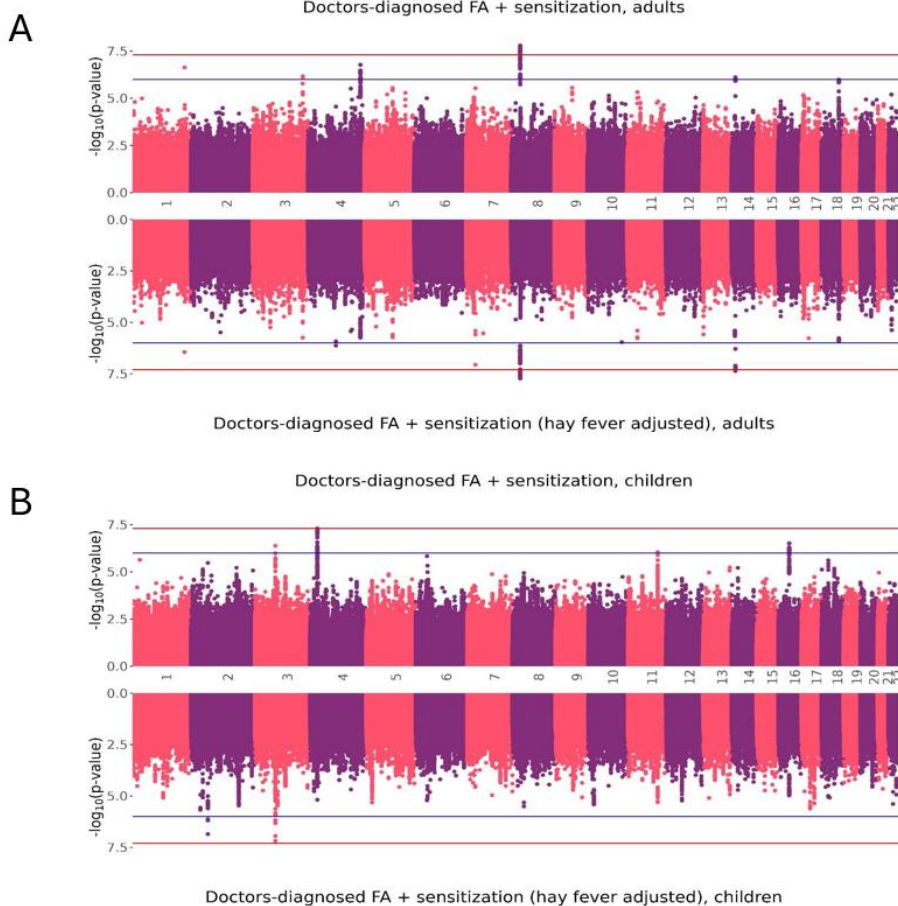


Abbildung 4: Manhattan Plots der Metaanalysen für den Phänotyp Arztdiagnose + Sensibilisierung bei A) Erwachsenen und B) Kindern. Gespiegelte Plots zeigen oben das Hauptmodell des jeweiligen Phänotyps und unten das an Heuschnupfen adjustierte Modell. Die blaue Linie zeigt suggestive Signifikanz ($p < 1 \times 10^{-6}$) und die rote Linie genomweite Signifikanz ($p < 5 \times 10^{-8}$).

Drei der

Kandidatenvarianten ($N=37$) zeigten in bisherigen Studien bereits Assoziationen mit Allergien auf (Tabelle 1). Variante rs2033784 in der Nähe des Gens *SMAD3* ist in starkem Linkage Disequilibrium (LD) mit einer Variante welche bereits mit Asthma (9), allergischer Rhinitis (10), atopischen Erkrankungen (11) und dem Alter zu Beginn einer Allergie (12) assoziiert ist. Eine weitere Variante in LD mit rs66609926 in der Nähe des Gens *AC010733.4* zeigte einen Zusammenhang mit atopischer Dermatitis in bisherigen Studien (13). Zudem liegt eine der Kandidatenvarianten, rs6007514, innerhalb eines $\pm 1\text{Mb}$ Abschnitts mit dem SNP rs998706, welche mit Erdnussallergie in assoziiert, ist (14) und in der Nähe des Gens *FAM118A* lokalisiert ist. Tabelle 2 zeigt die neu identifizierten Varianten.

Tabelle 1: Identifizierte Kandidatenvarianten, welche bereits mit Allergien assoziiert wurden.

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	Age group	EA/NEA (EAF)	Known associations	PMID
rs6007514	22:45640136	FAM118A	sensitization	main, hay fever	adults	T/A (0.48)	peanut allergy	29489655
rs2033784	15:67449660	SMAD3	doctors-diagnosed FA	main	adults	G/A (0.3)	asthma, atopic diseases, age of onset, allergic rhinitis	32296059, 29083406, 32603359, 30116036
rs66609926	2:61067286	AC010733.4	sensitization	main, hay fever	children	T/C (0.41)	atopic dermatitis	37794016

Alleles are reported as effect allele/other allele; Genome build = GRCh37 / hg19.

EA = Effect allele, NEA = Non effect allele, EAF = Effect allele frequency, PMID = Pubmed ID.

Tabelle 2: Neu identifizierte Kandidatenvarianten.

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	Age group	EA/NEA (EAF)	OR (CI)	P	N (studies)
rs116936231	8:17753408	FGL1	doctors-diagnosed FA + sensitization	main, hay fever	adults	T/C (0.02)	4.76 (2.77 - 8.18)	1.62E-08	3047 (3)
rs8022829	14:33397346	AKAP6, NPAS3	doctors-diagnosed FA + sensitization	main, hay fever	adults	A/G (0.09)	2.23 (1.68 - 2.98)	4.31E-08	4026 (5)
rs6833463	4:21244175	KCNIP4	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	children	A/G (0.24)	1.5 (1.3 - 1.74)	5.05E-08	5571 (7)
rs11761070	7:24587280	MPP6, RNU6-1103P	doctors-diagnosed FA + sensitization	hay fever	adults	C/A (0.07)	2.89 (1.96 - 4.26)	8.70E-08	3031 (3)
rs74531285	2:197132359	HECW2	doctors-diagnosed FA	main	children	T/C (0.02)	2.42 (1.75 - 3.36)	1.28E-07	8497 (5)
rs78609709	2:53770433	GPR75-ASB3	doctors-diagnosed FA + sensitization	hay fever	children	C/A (0.04)	2.4 (1.73 - 3.32)	1.40E-07	5188 (6)
rs117319649	10:47668777	ANTXRL	sensitization	main, hay fever	adults	T/G (0.04)	2.52 (1.79 - 3.57)	1.58E-07	3247 (3)
rs72705776	4:180911393	RP11-774G5.1, RP11-751A18.1	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	adults	T/C (0.09)	2.13 (1.61 - 2.83)	1.66E-07	4050 (5)
rs1022311	2:180555884	ZNF385B	doctors-diagnosed FA	main, hay fever	children	T/C (0.1)	1.48 (1.28 - 1.72)	1.80E-07	10544 (8)

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	Age group	EA/NEA (EAF)	OR (CI)	P	N (studies)
rs16849773	1:202204213	LGR6	sensitization	main	adults	A/G (0.02)	2.4 (1.72 - 3.34)	2.46E-07	3056 (3)
rs55681581	5:126981185	PRRC1, CTXN3	self-reported FA	main	children	T/C (0.15)	1.37 (1.22 - 1.55)	2.74E-07	12514 (9)
rs11645276	16:53092980	CHD9	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	children	C/T (0.4)	0.68 (0.59 - 0.79)	3.07E-07	5571 (7)
rs62248296	3:68324177	FAM19A1	self-reported FA	hay fever	children	G/A (0.19)	1.44 (1.25 - 1.66)	3.43E-07	6651 (6)
rs74991536	1:231163221	FAM89A	doctors-diagnosed FA	main, hay fever	children	C/T (0.98)	0.44 (0.32 - 0.61)	3.49E-07	9405 (6)
rs76119799	2:212415241	ERBB4	self-reported FA	main, hay fever	children	T/G (0.05)	0.52 (0.41 - 0.67)	3.92E-07	8627 (6)
rs73174808	3:177288324	LINC00578	self-reported FA	main	children	C/A (0.06)	1.59 (1.33 - 1.91)	4.02E-07	12883 (9)
rs2055684	3:69108316	UBA3	doctors-diagnosed FA + sensitization	main, hay fever	children	A/T (0.47)	0.7 (0.61 - 0.8)	4.16E-07	5571 (7)
rs4025780	17:764038	NXN	doctors-diagnosed FA	main	children	A/G (0.2)	1.37 (1.21 - 1.55)	4.57E-07	10544 (8)
rs138021736	13:50028384	SETDB2	doctors-diagnosed FA	main	adults	T/A (0.03)	1.92 (1.49 - 2.47)	5.00E-07	226600 (3)
rs11643761	16:9065990	RP11-77H9.8, RP11-47311.6	sensitization	main	children	A/T (0.09)	1.5 (1.28 - 1.76)	5.57E-07	7745 (8)
rs117937277	9:116941113	COL27A1	doctors-diagnosed FA	main	adults	C/A (0.02)	2.41 (1.71 - 3.4)	5.92E-07	226480 (3)
rs16952200	18:7602849	PTPRM	doctors-diagnosed FA	hay fever	children	C/A (0.03)	2.04 (1.54 - 2.7)	6.60E-07	9314 (6)
rs114560495	5:146894281	DPYSL3, JAKMIP2	self-reported FA	main, hay fever	adults	G/C (0.03)	1.46 (1.26 - 1.7)	6.74E-07	34378 (7)
rs2692192	3:180026087	GAPDHP36, RP11-420J11.1	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	adults	A/G (0.05)	2.91 (1.91 - 4.44)	6.84E-07	3021 (3)
rs61648937	15:41407730	INO80	self-reported FA	main	adults	T/C (0.09)	1.21 (1.12 - 1.31)	7.02E-07	38307 (10)
rs12650891	4:94788391	ATOH1, RP11-363G15.2	doctors-diagnosed FA + sensitization	hay fever	adults	A/T (0.16)	1.9 (1.47 - 2.44)	7.43E-07	3717 (5)

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	Age group	EA/NEA (EAF)	OR (CI)	P	N (studies)
rs62305340	4:84493126	AGPAT9	doctors-diagnosed FA	main	adults	G/A (0.23)	0.78 (0.71 - 0.86)	7.90E-07	229426 (7)
rs79989571	3:53474278	SNORA26, RP11-72H11.1	self-reported FA	hay fever	children	C/T (0.04)	1.85 (1.45 - 2.36)	8.15E-07	7201 (6)
rs10899967	10:44509338	LINC00841, AL512640.1	doctors-diagnosed FA	main	children	A/G (0.2)	1.33 (1.19 - 1.49)	8.23E-07	10544 (8)
rs10265041	7:151127104	RP4-555L14.4	self-reported FA	main, hay fever	adults	C/G (0.03)	1.43 (1.24 - 1.64)	8.47E-07	37326 (9)
rs73228469	12:97466262	RP11-541G9.1	doctors-diagnosed FA	main	adults	A/G (0.06)	1.53 (1.29 - 1.81)	8.52E-07	229296 (6)
rs12450646	17:5907793	WSCD1	self-reported FA	main	adults	T/C (0.36)	1.12 (1.07 - 1.18)	8.63E-07	39864 (12)
rs7108444	11:104857234	CASP4, CASP5	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	children	G/C (0.15)	1.56 (1.31 - 1.86)	9.07E-07	5571 (7)
rs56296494	10:5918344	ANKRD16	sensitization	main	adults	A/G (0.04)	2.14 (1.58 - 2.9)	9.75E-07	3983 (4)

Alleles are reported as effect allele/other allele; Genome build = GRCh37 / hg19.

EA = Effect allele, NEA = Non effect allele, EAF = Effect allele frequency, OR = Odds ratio, CI = 95% confidence interval, I² = Heterogeneity estimate, Het Q P = Cochran's Q heterogeneity p-value, N = Sample size.

Ein Vergleich der Ergebnisse des Hauptmodells mit denen der Sensitivitätsanalysen (zusätzliche Adjustierung nach Heuschnupfen) zeigt starke Korrelationen der Effekte beider Modelle (Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen 0.6 und 1.0) und eine Konsistenz der Effektrichtungen der Kandidatenvarianten.

Ein Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen wiederum zeigt, dass die Effekte sich stark unterscheiden. Übereinstimmende Effektrichtungen bei Kindern und Erwachsenen zeigen sich lediglich bei 50% der Kandidatenvarianten in dem Sensibilisierungsphänotyp. Bei den Phänotypen basierend auf Selbstangabe und Arzt diagnose zeigten 62% bzw. 65% der SNPs gleiche Effektrichtungen. Bei Arzt diagnose + Sensibilisierung stimmten 75% der Effektrichtungen überein.

11.1.2 Replikation

Um die Robustheit der Ergebnisse zu gewährleisten und das Risiko für Falsch-Positive Ergebnisse zu minimieren, wurden zusätzliche externe Kohorten rekrutiert. Ziel war es die identifizierten 37 Risikovarianten in Kohorten mit denselben Phänotypen als in den initialen Analysen zu replizieren und sie zudem in Nahrungsmittelallergiefällen, welche basierend auf oralen Nahrungsmittelprovokationsstudie diagnostiziert wurden, zu validieren. Aufgrund mangelnder Replikationskohorten konnte nicht in allen Phänotypen und Altersgruppen repliziert werden. Folgende Replikationen wurden daher durchgeführt: a) Selbstangabe einer Nahrungsmittelallergie in Erwachsenen (Kohorte: UK Biobank), b) Arzt diagnose einer Nahrungsmittelallergie in Erwachsenen (Kohorte: EXCEED), c) nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung in Kindern (Kohorten: CLARA/CLAUS, GENEVA). Für die Validationsstudie in Nahrungsmittelallergiefällen, welche mittels oralen Provokationstests diagnostiziert wurden, standen Daten von GENEVA, GOFA, HealthNuts und MAAS zur Verfügung.

Allerdings konnte keiner der 37 SNPs, welche in den initialen GWAS-Metaanalysen identifiziert wurden, signifikant repliziert werden (Tabelle 3, Tabelle 4).

Tabelle 3: Ergebnisse aus den initialen GWAS-Metaanalysen und den Replikationsstudien von Kindern.

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	EA/NEA (EAF)	Discovery			Replication in food-specific sensitization phenotype ¹			Replication in oral food challenge phenotype ²		
						OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)
rs74991536	1:231163221	FAM89A	doctors-diagnosed FA	main, hay fever	C/T (0.98)	0.44 (0.32 - 0.61)	3.49E-07	9405 (6)	1.05 (0.88 - 1.25)	0.607	944 (2)	0.71 (0.48 - 1.05)	0.092	5403 (3)
rs10899967*	10:44509338	LINC00841, AL512640.1	doctors-diagnosed FA	main	A/G (0.2)	1.33 (1.19 - 1.49)	8.23E-07	10544 (8)	1.05 (0.98 - 1.13)	0.190	944 (2)	1.07 (0.93 - 1.24)	0.343	5850 (4)
rs7108444	11:104857234	CASP4, CASP5	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	G/C (0.15)	1.56 (1.31 - 1.86)	9.07E-07	5571 (7)	1.00 (0.92 - 1.09)	0.996	492 (1)	0.93 (0.75 - 1.16)	0.539	4992 (2)
rs11645276	16:53092980	CHD9	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	C/T (0.4)	0.68 (0.59 - 0.79)	3.07E-07	5571 (7)	1.00 (0.94 - 1.08)	0.921	492 (1)	0.95 (0.81 - 1.12)	0.555	4992 (2)
rs11643761	16:9065990	RP11-77H9.8, RP11-473I1.6	sensitization	main	A/T (0.09)	1.5 (1.28 - 1.76)	5.57E-07	7745 (8)	1.06 (0.96 - 1.18)	0.252	492 (1)	1.06 (0.81 - 1.38)	0.676	4992 (2)
rs4025780	17:764038	NXN	doctors-diagnosed FA	main	A/G (0.2)	1.37 (1.21 - 1.55)	4.57E-07	10544 (8)	0.97 (0.9 - 1.05)	0.404	492 (1)	1.1 (0.91 - 1.33)	0.336	4992 (2)
rs16952200	18:7602849	PTPRM	doctors-diagnosed FA	hay fever	C/A (0.03)	2.04 (1.54 - 2.7)	6.60E-07	9314 (6)	1.01 (0.87 - 1.17)	0.916	944 (2)	0.93 (0.65 - 1.33)	0.694	4616 (2)
rs1022311	2:180555884	ZNF385B	doctors-diagnosed FA	main, hay fever	T/C (0.1)	1.48 (1.28 - 1.72)	1.80E-07	10544 (8)	0.98 (0.89 - 1.09)	0.729	492 (1)	1.03 (0.81 - 1.30)	0.779	5442 (3)
rs74531285	2:197132359	HECW2	doctors-diagnosed FA	main	T/C (0.02)	2.42 (1.75 - 3.36)	1.28E-07	8497 (5)	0.91 (0.71 - 1.18)	0.489	492 (1)	1.29 (0.78 - 2.15)	0.320	4992 (2)
rs76119799	2:212415241	ERBB4	self-reported FA	main, hay fever	T/G (0.05)	0.52 (0.41 - 0.67)	3.92E-07	8627 (6)	1.06 (0.91 - 1.23)	0.472	492 (1)	0.92 (0.62 - 1.37)	0.682	4992 (2)
rs78609709	2:53770433	GPR75-ASB3	doctors-diagnosed FA + sensitization	hay fever	C/A (0.04)	2.4 (1.73 - 3.32)	1.40E-07	5188 (6)	1.14 (0.99 - 1.3)	0.064	944 (2)	1.01 (0.75 - 1.36)	0.955	5403 (3)

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	EA/NEA (EAF)	Discovery			Replication in food-specific sensitization phenotype ¹			Replication in oral food challenge phenotype ²		
						OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)
rs73174808	3:177288324	LINC00578	self-reported FA	main	C/A (0.06)	1.59 (1.33 - 1.91)	4.02E-07	12883 (9)	0.98 (0.85 - 1.12)	0.717	492 (1)	0.83 (0.57 - 1.21)	0.331	4992 (2)
rs79989571	3:53474278	SNORA26, RP11-72H11.1	self-reported FA	hay fever	C/T (0.04)	1.85 (1.45 - 2.36)	8.15E-07	7201 (6)	1.02 (0.9 - 1.16)	0.759	944 (2)	0.98 (0.72 - 1.33)	0.887	5403 (3)
rs62248296	3:68324177	FAM19A1	self-reported FA	hay fever	G/A (0.19)	1.44 (1.25 - 1.66)	3.43E-07	6651 (6)	1.04 (0.95 - 1.14)	0.366	492 (1)	0.85 (0.69 - 1.06)	0.148	4992 (2)
rs2055684	3:69108316	UBA3	doctors-diagnosed FA + sensitization	main, hay fever	A/T (0.47)	0.7 (0.61 - 0.8)	4.16E-07	5571 (7)	1.02 (0.96 - 1.09)	0.525	492 (1)	1.08 (0.94 - 1.24)	0.273	5444 (3)
rs6833463	4:21244175	KCNIP4	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	A/G (0.24)	1.5 (1.3 - 1.74)	5.05E-08	5571 (7)	0.97 (0.85 - 1.12)	0.689	943 (2)	1 (0.88 - 1.15)	0.954	5854 (4)
rs55681581	5:126981185	PRRC1, CTXN3	self-reported FA	main	T/C (0.15)	1.37 (1.22 - 1.55)	2.74E-07	12514 (9)	1.02 (0.94 - 1.1)	0.689	492 (1)	0.87 (0.72 - 1.04)	0.128	5428 (3)

¹studies included: GENEVA, CLARA&CLAUS; ²studies included: GENEVA, GOFA, MAAS, HealtNuts; *following proxy was used in HealthNuts: rs10899968.; Alleles are reported as effect allele/other allele; Genome build = GRCh37 / hg19.; EA = Effect allele, NEA = Non effect allele, EAF = Effect allele frequency, OR = Odds ratio, CI = 95% confidence interval, N = Sample size.

Tabelle 4: Ergebnisse aus den initialen GWAS-Metaanalysen und den Replikationsstudien von Kindern.

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	EA/NEA (EAF)	Discovery			Replication in self-reported food allergy phenotype ¹			Replication in doctors-diagnosed food allergy phenotype ²		
						OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)
rs16849773	1:202204213	LGR6	sensitization	main	A/G (0.02)	2.4 (1.72 - 3.34)	2.46E-07	3056 (3)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.44	361141 (1)	2.38 (1.14 - 4.99)	0.02	7062 (1)
rs117319649	10:47668777	ANTXRL	sensitization	main, hay fever	T/G (0.04)	2.52 (1.79 - 3.57)	1.58E-07	3247 (3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
rs56296494	10:5918344	ANKRD16	sensitization	main	A/G (0.04)	2.14 (1.58 - 2.9)	9.75E-07	3983 (4)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.62	361141 (1)	1.11 (0.47 - 2.61)	0.81	7062 (1)
rs73228469	12:97466262	RP11-541G9.1	doctors-diagnosed FA	main	A/G (0.06)	1.53 (1.29 - 1.81)	8.52E-07	229296 (6)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.38	361141 (1)	1.4 (0.7 - 2.82)	0.34	7062 (1)
rs138021736	13:50028384	SETDB2	doctors-diagnosed FA	main	T/A (0.03)	1.92 (1.49 - 2.47)	5.00E-07	226600 (3)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.53	361141 (1)	1.76 (0.75 - 4.09)	0.19	7062 (1)
rs8022829	14:33397346	AKAP6, NPAS3	doctors-diagnosed FA + sensitization	main, hay fever	A/G (0.09)	1.99 (1.52 - 2.62)	7.74E-07	4050 (5)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.07	361141 (1)	0.72 (0.42 - 1.23)	0.23	7062 (1)
rs61648937	15:41407730	INO80	self-reported FA	main	T/C (0.09)	1.21 (1.12 - 1.31)	7.02E-07	38307 (10)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.69	361141 (1)	0.95 (0.58 - 1.56)	0.84	7062 (1)
rs12450646	17:5907793	WSCD1	self-reported FA	main	T/C (0.36)	1.12 (1.07 - 1.18)	8.63E-07	39864 (12)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.79	361141 (1)	1.08 (0.79 - 1.49)	0.62	7062 (1)
rs2692192	3:180026087	GAPDHP36, RP11-420J11.1	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	A/G (0.05)	2.91 (1.91 - 4.44)	6.84E-07	3021 (3)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.21	361141 (1)	1.21 (0.61 - 2.4)	0.59	7062 (1)
rs72705776	4:180911393	RP11-774G5.1, RP11-751A18.1	doctors-diagnosed FA + sensitization	main	T/C (0.09)	2.13 (1.61 - 2.83)	1.66E-07	4050 (5)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.41	361141 (1)	1.17 (0.69 - 1.99)	0.56	7062 (1)

Variant	Chr:position	Gene	Trait	Model	EA/NEA (EAF)	Discovery			Replication in self-reported food allergy phenotype ¹			Replication in doctors-diagnosed food allergy phenotype ²		
						OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)	OR (CI)	P	N (studies)
rs62305340	4:84493126	AGPAT9	doctors-diagnosed FA	main	G/A (0.23)	0.78 (0.71 - 0.86)	7.90E-07	229426 (7)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.50	361141 (1)	0.83 (0.57 - 1.2)	0.32	7062 (1)
rs12650891	4:94788391	ATOH1, RP11-363G15.2	doctors-diagnosed FA + sensitization	hay fever	A/T (0.16)	1.9 (1.47 - 2.44)	7.43E-07	3717 (5)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.68	361141 (1)	1.2 (0.79 - 1.83)	0.40	7062 (1)
rs114560495	5:146894281	DPYSL3, JAKMIP2	self-reported FA	main, hay fever	G/C (0.03)	1.46 (1.26 - 1.7)	6.74E-07	34378 (7)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.99	361141 (1)	1.16 (0.48 - 2.8)	0.74	7062 (1)
rs10265041	7:151127104	RP4-555L14.4	self-reported FA	main, hay fever	C/G (0.03)	1.43 (1.24 - 1.64)	8.47E-07	37326 (9)	1.00 (0.99 - 1.00)	0.24	361141 (1)	1.33 (0.58 - 3.03)	0.50	7062 (1)
rs11761070	7:24587280	MPP6, RNU6-1103P	doctors-diagnosed FA + sensitization	hay fever	C/A (0.07)	2.89 (1.96 - 4.26)	8.70E-08	3031 (3)	1.00 (1 - 1.00)	0.05	361141 (1)	0.65 (0.35 - 1.23)	0.18	7062 (1)
rs116936231	8:17753408	FGL1	doctors-diagnosed FA + sensitization	main, hay fever	T/C (0.02)	4.76 (2.77 - 8.18)	1.62E-08	3047 (3)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.14	361141 (1)	0.44 (0.13 - 1.44)	0.17	7062 (1)
rs117937277	9:116941113	COL27A1	doctors-diagnosed FA	main	C/A (0.02)	2.41 (1.71 - 3.4)	5.92E-07	226480 (3)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.76	361141 (1)	0.48 (0.18 - 1.26)	0.14	7062 (1)

¹studies included: UK Biobank.; ²studies included: EXCEED.; *following proxy was used in HealthNuts: 10:44509620. ; Alleles are reported as effect allele/other allele; Genome build = GRCh37 / hg19.; EA = Effect allele, NEA = Non effect allele, EAF = Effect allele frequency, OR = Odds ratio, CI = 95% confidence interval, N = Sample size.

11.1.3 Funktionelles Follow-Up und Interpretation

Um die Ergebnisse umfassend zu interpretieren und weitere Infos über identifizierte Varianten im Hinblick auf deren Funktion zu generieren, wurden diverse bioinformatische Analysen durchgeführt. Gene und deren Funktionen wurden mithilfe des FUMA-Tools annotiert und MAGMA Genexpressionsanalysen durchgeführt. Mittels linkage disequilibrium score regression (LDSC) wurde die SNP-basierte Erblichkeit (h^2_{SNP}) für die jeweiligen Phänotypen und Altersgruppen berechnet. Für Kinder lag h^2_{SNP} bei 9% für den Phänotyp basierend auf einer Selbstangabe und bei 31% für Arzt diagnose + Sensibilisierung. Bei Erwachsenen war h^2_{SNP} für den Sensibilisierungs-Phänotyp bei 34%. Diese Unterschiede in der Erblichkeit von Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Erwachsenen bestätigt die bereits erwähnten altersspezifischen Unterschiede in den Analysen. Diese genetische Heterogenität zwischen Kindern und Erwachsenen impliziert, dass eine Stratifizierung nach Altersgruppen in weiteren Studien sinnvoll erscheint. Zudem kann daraus die These abgeleitet werden, dass sich zugrundeliegende Mechanismen von Nahrungsmittelallergien zwischen den Altersgruppen unterscheiden, wodurch mehr Forschung zu dem Krankheitsbild auch bei Erwachsenen notwendig erscheint. Zudem bestätigen die höheren Werte für Erblichkeit in den präziseren Phänotypen erneut, dass striktere Definitionen überlegen scheinen (siehe auch Abbildung 3), da objektiv messbare Parameter wie beispielsweise spezifische Sensibilisierungen das Risiko für Fehlklassifikationen reduzieren. Die Analysen in diesem Projekt deuten darauf hin, dass eine adäquate Definition von Nahrungsmittelallergie mindestens genauso ausschlaggebend wie eine ausreichend große Stichprobe ist, um genetische Risikovarianten erfolgreich zu identifizieren. Die Berechnung von genetischen Korrelationen der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Phänotypen zeigte Assoziationen mit allergischen Erkrankungen wie Asthma, atopischer Dermatitis und allergischer Rhinitis. Vergleiche der Effektstärken und -richtungen der Metaanalysen zu Nahrungsmittelallergien mit den Effekten aus genetischen Studien zu anderen atopischen Erkrankungen (Asthma, atopische Dermatitis, allergische Rhinitis sowie Alter bei Beginn einer allergischen Erkrankung), deuten auf ein zugrundeliegendes gemeinsames genetisches Risikoprofil für Atopien hin.

11.2 AP1.2: Die Rolle epigenetischer Modifikationen bei Nahrungsmittelallergien und allergischer Multimorbidität

Epigenetische Effekte sind ein zugrunde liegender Mechanismus, durch den Umwelt- und Lebensstilfaktoren die Krankheitsentwicklung beeinflussen. Ziel dieses Arbeitspakets war daher zu analysieren, ob es Unterschiede in der DNA Methylierung von Personen mit Nahrungsmittelallergien gibt.

Für die epigenomweiten Assoziationsstudien (EWAS) standen in KORA Daten zu zwei verschiedenen Follow-Up zur Verfügung bei denen DNA Methylierung der Proband:innen gemessen wurde (Abbildung 5).

11.2.1 Epigenomweite Assoziationsstudie in KORA S4

Nahrungsmittelallergie-Phänotypen in KORA

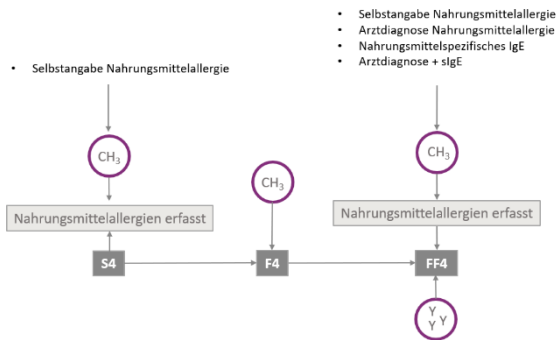


Abbildung 5 Darstellung der verfügbaren Daten zu Nahrungsmittelallergien und DNA Methylierung in den jeweiligen Follow-ups der KORA Studie.

DNA Methylierung wurde in Blutproben mit dem Infinium HumanMethylation450K Bead Chip gemessen. Für die EWAS wurden technisch adjustierte M-Werte benutzt. Es wurden lineare Regressionsanalysen gerechnet mit Methylierung als abhängige Variable und Nahrungsmittelallergie als Prädiktor, adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, Batch und Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozyten, Monozyten, B-Zellen, NK-Zellen, CD4T Lymphozyten, CD8T Lymphozyten). Für multiples Testen wurde mit der Benjamini-Hochberg False-Discovery Rate adjustiert. Zusätzlich wurde eine weitere EWAS für Heuschnupfen

adjustiert berechnet.

Tabelle 5: Deskriptive Beschreibung der Proband:innen der EWAS in KORA S4.

Anzahl Probandinnen mit Methylierung	1535
Frauen (%)	774 (50.4)
Alter (Mittelwert \pm SD)	53.98 \pm 8.87
Phänotypen	Fälle
Selbstangabe einer Nahrungsmittelallergie (%)	252 (17.2)

Die EWAS zeigte für die Querschnittstudie in S4 jedoch keine signifikanten Ergebnisse (Abbildung 6).

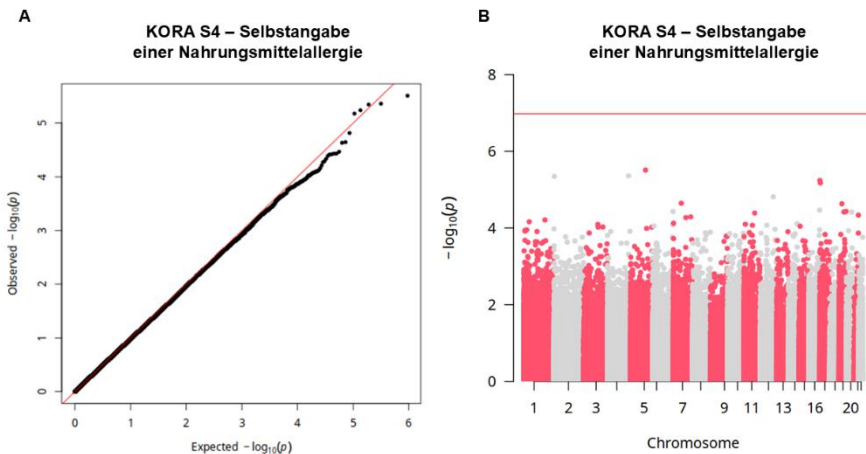


Abbildung 6: A) QQ-Plot und B) Manhattan Plot der EWAS zur Selbstangabe einer Nahrungsmittelallergie in KORA S4. Die rote Linie markiert die Bonferroni-korrigierte Signifikanz.

11.2.2 Epigenomweite Assoziationsstudie in KORA FF4

DNA Methylierung wurde in Blutproben der Studienteilnehmer:innen mit dem MethylationEPIC BeadChip (850K) gemessen. Für die EWAS wurden technisch adjustierte M-Werte benutzt. Es wurden lineare Regressionsanalysen gerechnet mit Methylierung als abhängige Variable und Nahrungsmittelallergie als Prädiktor. Zusätzlich wurde nach Alter, Geschlecht, Rauchen, Batch sowie Anzahl der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten, Eosinophile, Neutrophile, Basophile, Monozyten) adjustiert. Für

multiple Testen wurde mit der Benjamini-Hochberg False-Discovery Rate (FDR) adjustiert. Zusätzlich wurde eine EWAS mit einer weiteren Adjustierung für Heuschnupfen berechnet. In den Querschnittstudien in FF4 wurden mehrere Nahrungsmittelallergiedefinitionen analysiert: Selbstangabe und Arzt diagnose einer Nahrungsmittelallergie, eine positive nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung (ISAC 110 Chip), sowie eine Arzt diagnose + positive nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung.

Tabelle 6: Deskriptive Beschreibung der Proband:innen der EWAS in KORA FF4.

Anzahl Probandinnen mit Methylierung	1874
Frauen (%)	981 (52.4)
Alter (Mittelwert \pm SD)	58.57 \pm 11.56
Phänotypen	Fälle
Selbstangabe einer Nahrungsmittelallergie (%)	119 (8.8)
Arzt diagnose einer Nahrungsmittelallergie (%)	153 (12.5)
Positives nahrungsmittelspezifisches IgE (%)	178 (23.2)
Arzt diagnose + positives sIgE	52 (7.6)

In den EWAS basierend auf der Arzt diagnose + positivem sIgE zeigten drei CpGs signifikante Assoziationen (FDR p-Wert < 0.05) mit Nahrungsmittelallergien: cg10407810, cg18376178 und cg05083033 (Abbildung 7B). In den Analysen mit zusätzliche Adjustierung nach Heuschnupfen waren diese CpGs jedoch nicht mehr signifikant.

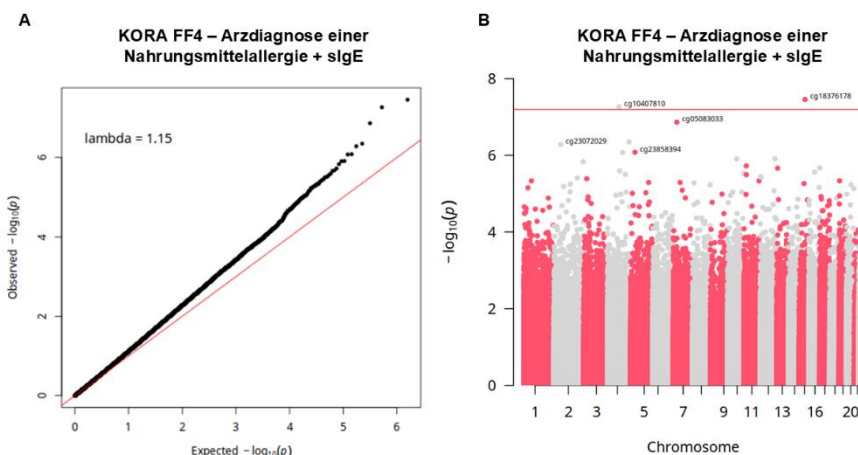


Abbildung 7: A) QQ-Plot und B) Manhattan Plot der EWAS zur Arzt diagnose einer Nahrungsmittelallergie + nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung in KORA FF44. Die rote Linie markiert die Bonferroni-korrigierte Signifikanz.

11.2.3 Epigenomweite Assoziationsstudie in LISA

In der LISA Geburtskohorten wurden ebenfalls EWAS im Querschnittsdesign basierend auf Daten auf dem 6- und 10-Jahres-Follow-Up durchgeführt. In LISA wurden insgesamt 512 gepaarte Blutproben mit dem Illumina EPI Chip gemessen. Die EWAS wurden ebenfalls mit M-Werten als abhängige Variable und nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung als Prädiktor gerechnet. Nahrungsmittelspezifisches IgE wurde im 6- und 10-Jahres-Follow-Up mit dem Fx5 Nahrungsmittelmix erfasst (Fx5 Mix). Zusätzlich wurde nach biologischem Geschlecht, Alter und Zelltypen nach EpiDISH adjustiert (Monozyten, Neutrophilen, Eosinophile, B-Zellen, NK-Zellen, CD4T Lymphozyten, CD8T Lymphozyten).

Tabelle 7: Deskriptive Beschreibung der Proband:innen der EWAS in LISA.

	6 Jahre	10 Jahre
Anzahl Proband:innen mit Methylierung	234	227
Frauen (%)	135 (57.7)	131 (57.7)
Alter (Mittelwert \pm SD)	6.07 \pm 0.15	10.15 \pm 0.14
Phänotypen		
Positives nahrungsmittelspezifisches IgE (%)	38 (16.2)	59 (26.0)

EWAS zu beiden Zeitpunkten zeigten keine signifikanten CpGs für Personen mit nahrungsmittelspezifischer Sensibilisierung (Abbildung 8, Abbildung 9).

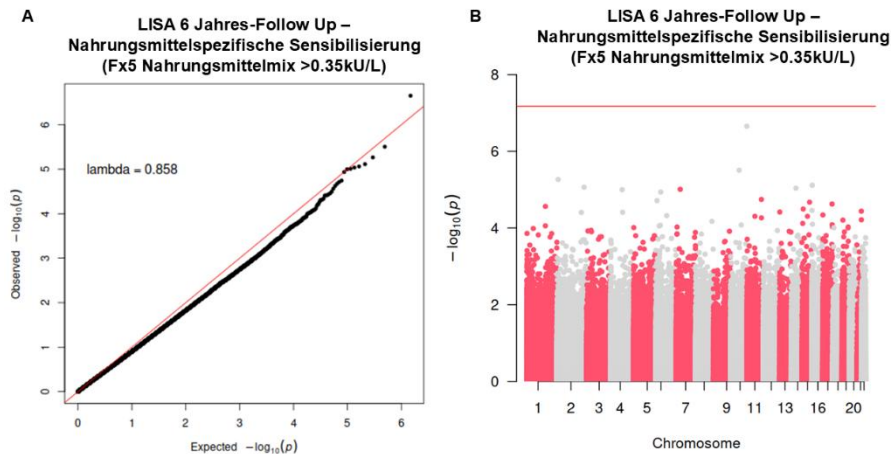


Abbildung 8: A) QQ-Plot und B) Manhattan Plot der EWAS zu nahrungsmittelspezifischer Sensibilisierung in LISA zum 6-Jahres-Follow-Up. Die rote Linie markiert die Bonferroni-korrigierte Signifikanz.

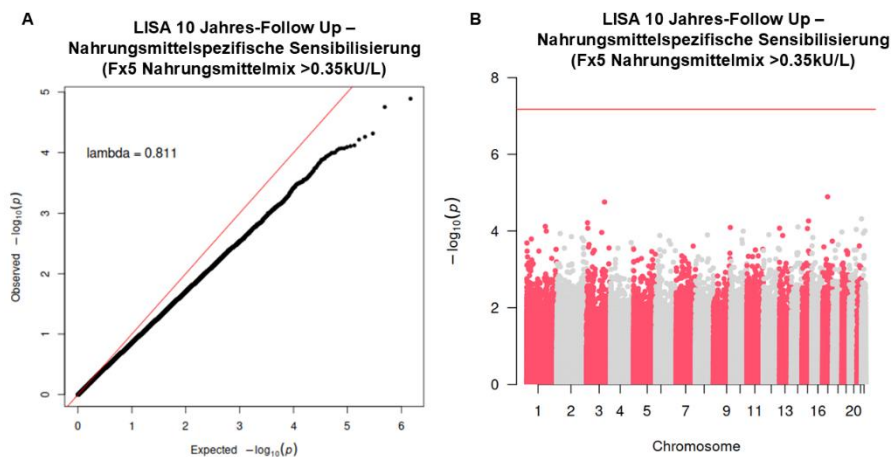


Abbildung 9: A) QQ-Plot und B) Manhattan Plot der EWAS zu nahrungsmittelspezifischer Sensibilisierung in LISA zum 10-Jahres-Follow-Up. Die rote Linie markiert die Bonferroni-korrigierte Signifikanz.

Fazit: Insgesamt deuten die in diesem Projekt durchgeführten EWAS auf keine robusten Unterschiede in den DNA Methylierungsprofilen von Personen mit Nahrungsmittelallergien oder nahrungsmittelspezifischer Sensibilisierung hin. Analysen über verschiedene Definitionen lieferten keine konsistenten Ergebnisse, was auch durch die Stichprobengröße bedingt sein kann.

zeigten sich in der Alpha-Diversität keine Unterschiede zwischen Teilnehmenden mit und ohne nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung (Abbildung 11). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung (*relativen* Häufigkeit) der mikrobiellen Signaturen im Zusammenhang mit nahrungsmittelspezifische Sensibilisierung.

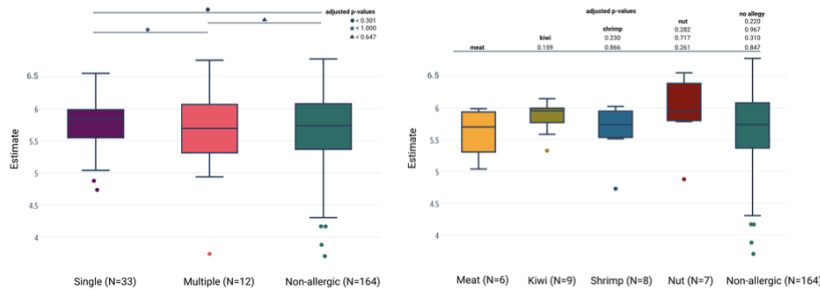


Abbildung 11 Boxplots der Alpha-Diversität in Teilnehmenden mit einzelner ("Single") und multipler ("multiple") Sensibilisierung und Kontrollgruppe ohne Allergien („non-allergic“); sowie spezifischer Allergene (Fleisch ("Meat"), Kiwi, Garnele ("Shrimp"), Nüsse ("Nut"))

Obwohl keine für Nahrungsmittelallergien spezifischen Unterschiede in der Diversität und relativen Häufigkeit gezeigt haben, zeigten sich robust Unterschiede in der Häufigkeit (differential abundance) der Arten UCG-010 und *Odoribacter splanchnicus*. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Auswertung keine eindeutigen mikrobiellen Signaturen identifizierte, die mit nahrungsmittelspezifischen IgE-Profilen assoziiert sind. Weitere laufende Auswertungen umfassen Netzwerk-Analysen sowie die Prädiktion von nahrungsmittelspezifischer Sensibilisierung basierend auf den Mikrobiom-Profilen. Weitere Studien, wie die im Rahmen von SP2 durchgeführten Provokationstestungen mit Messungen vor und nach der Provokation, bieten hier zusätzlich die Möglichkeit dynamische Veränderungen im Darm-Mikrobiom zu beschreiben.

12 Wichtigste Positionen des Zahlenmäßigen Nachweises

Als Teil des ABROGATE Projekts wurde die Stelle von Lisa Maier finanziert. Die im Rahmen des Projekts durchgeführten Arbeiten bilden die Grundlage für ihre Doktorarbeit.

13 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die konkreten Notwendigkeiten dieses Projekts und folglich der Zuwendung ergeben sich aus dem Projektantrag sowie den in diesem Bericht erläuterten geleisteten Arbeit. Die durchgeführten Arbeiten waren zur Erfüllung der Aufgaben im Projektantrag definierten Ziele notwendig und hätten ohne die Förderung nicht durchgeführt werden können.

14 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Der Nutzen des Projekts liegt einerseits in der Generierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Nahrungsmittelallergien und wurde durch Vorträge und Publikationen auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Zudem ist die Arbeit für zukünftige Forschung, insbesondere im Hinblick auf genetische Studien, richtungsweisend und ermöglicht einen gezielteren Ressourceneinsatz basierend auf den aus unserer Arbeit gewonnenen Empfehlungen. Außerdem wurde im Rahmen dieses Projekt ein

Konsortium zur Genetik von Nahrungsmittelallergien etabliert, welches auch für zukünftige Forschungsfragen genutzt werden kann. Die vertiefte Kooperation mit diversen Studien bietet Möglichkeiten für Kollaborationen über die in diesem Projekt verfolgten Ziele hinaus.

15 Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Kürzlich erschien ein Review zur Genetik und Epigenetik von Nahrungsmittelallergien (15). Hierbei wurden signifikante Ergebnisse von GWAS und EWAS zu Nahrungsmittelallergien systematisch zusammengefasst und eingeordnet. Die Arbeit zeigt eine Überlappung der mit Nahrungsmittelallergien assoziierten genetischen Varianten und epigenetischen Modifikationen mit anderen allergischen Erkrankungen auf. Zudem wurden einige Risiko-Loci für Nahrungsmittelallergien sowohl in genetischen als auch in epigenetischen Analysen identifiziert. Die Autor:innen kommen auch hier zu dem Schluss, dass die Heterogenität in der Definition von Nahrungsmittelallergien die Analysen erschwert (15). Ein weiteres Ziel des ABROGATE Projekts, u.a im Subprojekt 2, war eine personalisierte Diagnostik und Behandlung von Nahrungsmittelallergien, weshalb die 2024 erschienene Publikation von Wood et al. zu nennen ist (16). Hierbei wurde Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IgE, als Monotherapie bei Personen mit mehreren Nahrungsmittelallergien eingesetzt. Die Ergebnisse dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zeigten, dass die Behandlung mit Omalizumab der mit dem Placebo überlegen war, da Proband:innen dieser Gruppe höhere Dosierungen des jeweiligen Allergens tolerierten (16).

16 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

16.1 Tagungs-/Konferenzbeiträge

Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden auf folgenden Tagungen und Konferenzen einem Fachpublikum und/oder der Öffentlichkeit präsentiert:

5. ABROGATE Retreat
 - Starnberger See, Deutschland vom 06.10.-07.10.2022
 - Präsentation mit dem Titel "Food allergy and non-IgE intolerances at population level"
 - Vortragende: Lisa Maier
6. ABROGATE Retreat zum Thema „Food allergy immunotherapy“
 - Spitzingsee, Deutschland vom 27.02.-01.03.2023
 - Präsentation mit dem Titel "Meta-Analysis of GWAS on food allergy"
 - Vortragende: Lisa Maier
7. Grainau Genetics Workshop
 - Grainau, Deutschland vom 03.05.-05.05.2023
 - Präsentation mit dem Titel "Genetic and epigenetic regulation in food allergies" am 03.05.2023
 - Vortragende: Lisa Maier
8. Vernetzungstreffen der Forschungsverbände zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten

- Berlin, Deutschland vom 13.11.-14.11.2023
 - Präsentation zur Vorstellung und Statusupdate des Subprojekt 2 am Helmholtz Munich
 - Vortragende: Marie Standl
9. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress
- Valencia, Spanien vom 31.05.-03.06.2024
 - Flash talk Präsentation mit dem Titel “Genome-wide association meta-analysis of IgE-mediated food allergies in 16 cohorts” am 02.06.2024
 - Vortragende: Lisa Maier
10. Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM) EUROBAT 2024
- Athen, Griechenland vom 21.11.-23.11.2024
 - Oral Abstract Präsentation mit dem Titel „ Genome-wide association meta-analysis identifies genetic risk of IgE-mediated food allergies”
 - Vortragende: Yidan Sun

16.2 Publikationen

3. Paper zur Meta-Analyse der genomweiten Assoziationsstudie; in Vorbereitung
4. Paper zu Nahrungsmittelallergien, allergischer Sensibilisierung und Darm-Mikrobiom; in Vorbereitung
5. Paper von SP1 mit Beteiligung der LISA Kohorte als Replikation; in Vorbereitung

17 Referenzen:

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):41-58.
2. Marenholz I, Grosche S, Kalb B, Rüschenhoff F, Blümchen K, Schlags R, et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nat Commun*. 2017;8(1):1056.
3. Asai Y, Eslami A, van Ginkel CD, Akhbir L, Wan M, Ellis G, et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes C11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):991-1001.
4. Khor SS, Morino R, Nakazono K, Kamitsuji S, Akita M, Kawajiri M, et al. Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region. *Sci Rep*. 2018;8(1):1069.
5. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai HJ, Liu X, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun*. 2015;6:6304.
6. Martino DJ, Ashley S, Koplin J, Ellis J, Saffery R, Dharmage SC, et al. Genomewide association study of peanut allergy reproduces association with amino acid polymorphisms in HLA-DRB1. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):217-23.

7. Asai Y, Eslami A, van Ginkel CD, Akhabir L, Wan M, Yin D, et al. A Canadian genome-wide association study and meta-analysis confirm HLA as a risk factor for peanut allergy independent of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1513-6.
8. Winters A, Bahnson HT, Ruczinski I, Boorgula MP, Malley C, Keramati AR, et al. The MALT1 locus and peanut avoidance in the risk for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2326-9.
9. Han Y, Jia Q, Jahani PS, Hurrell BP, Pan C, Huang P, et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat Commun.* 2020;11(1):1776.
10. Waage J, Standl M, Curtin JA, Jessen LE, Thorsen J, Tian C, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet.* 2018;50(8):1072-80.
11. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017;49(12):1752-7.
12. Ferreira MAR, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al. Age-of-onset information helps identify 76 genetic variants associated with allergic disease. *PLoS Genet.* 2020;16(6):e1008725.
13. Budu-Aggrey A, Kilanowski A, Sobczyk MK, Shringarpure SS, Mitchell R, Reis K, et al. European and multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of atopic dermatitis highlights importance of systemic immune regulation. *Nat Commun.* 2023;14(1):6172.
14. Liu X, Hong X, Tsai HJ, Mestan KK, Shi M, Kefi A, et al. Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(9):e0043.
15. Arnau-Soler A, Tremblay BL, Sun Y, Madore AM, Simard M, Kersten ETG, et al. Food Allergy Genetics and Epigenetics: A Review of Genome-Wide Association Studies. *Allergy.* 2025;80(1):106-31.
16. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(10):889-99.