

SIRS/Sepsis und die Gene

Frank Bloos

Klinik f. Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena



**Universitätsklinikum
Jena**

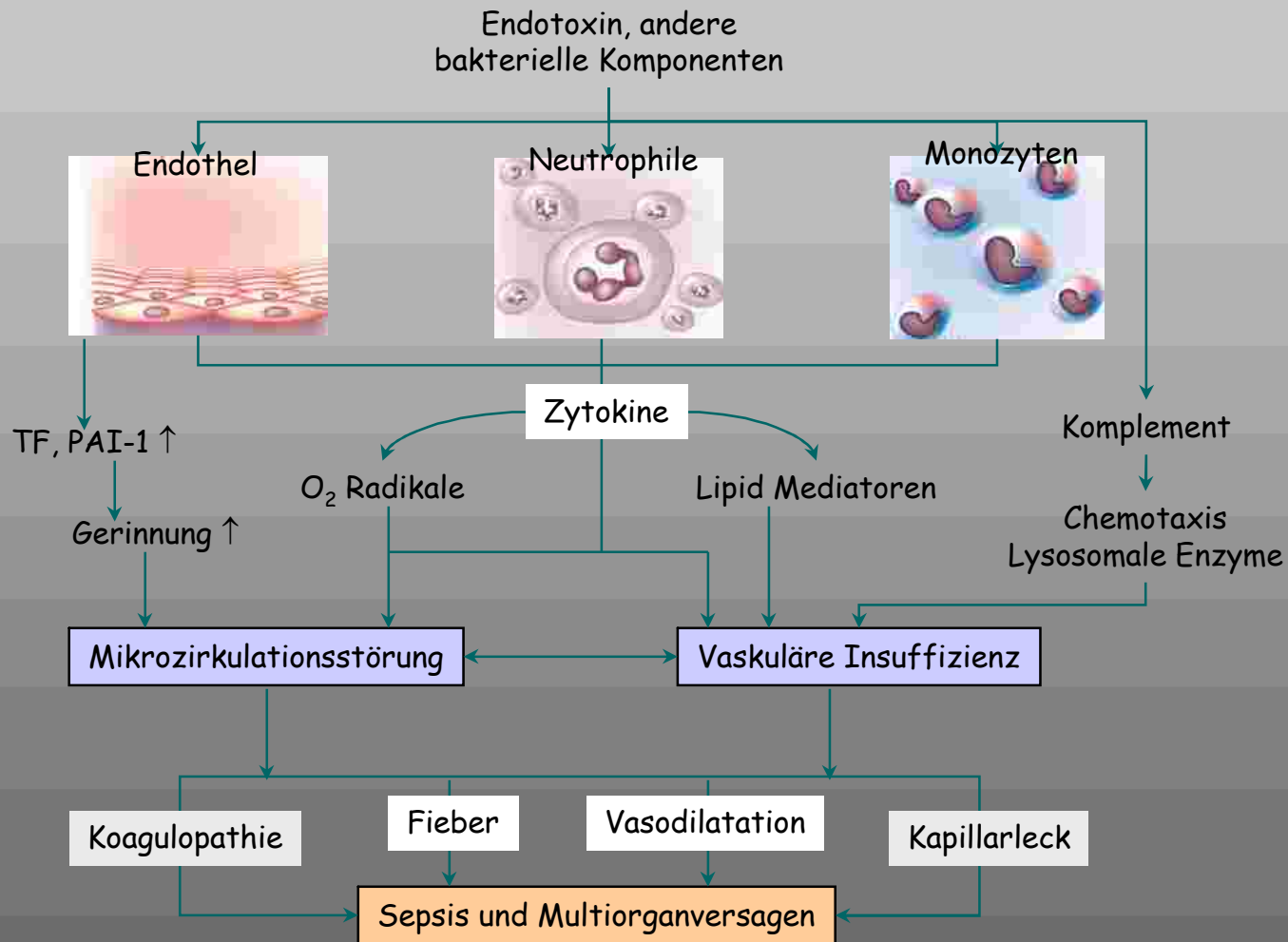
Email: frank.bloos@med.uni-jena.de



Einleitung

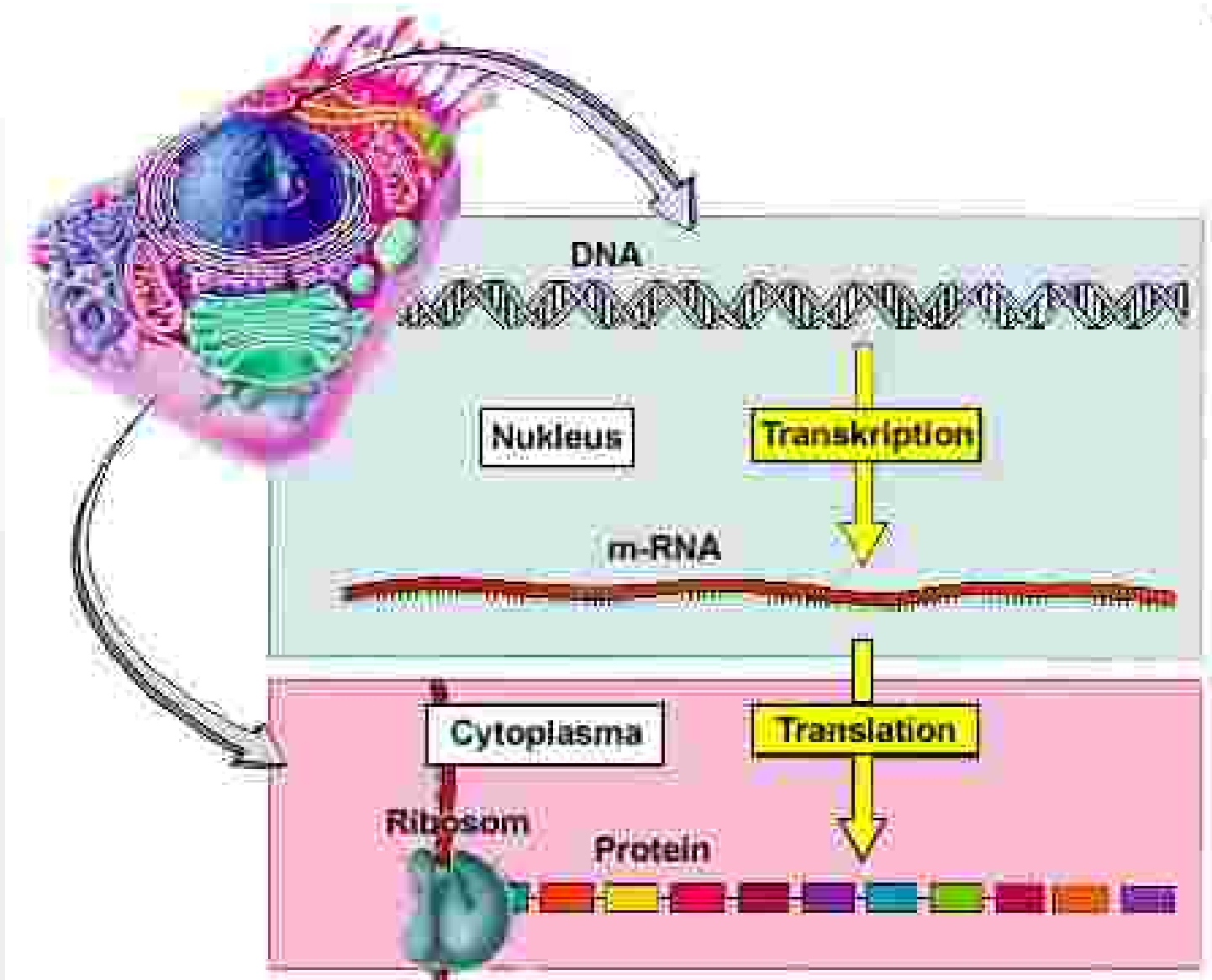
- Wenn ein Elternteil vor dem 50. Lebensjahr an einer Infektion verstirbt, haben deren Kinder ein 5,8fach erhöhtes Risiko ebenfalls einer Infektion zu versterben.
- In der Sepsis werden viele Mediatorsysteme aktiviert (Zytokine, Komplement, Gerinnung).
- Zur Ausschüttung dieser Substanzen müssen die entsprechenden Gene aktiviert werden.
- Anfälligkeit für und Reaktion auf Infektionen sind vererbbar.

Inflammation und Multiorganversagen

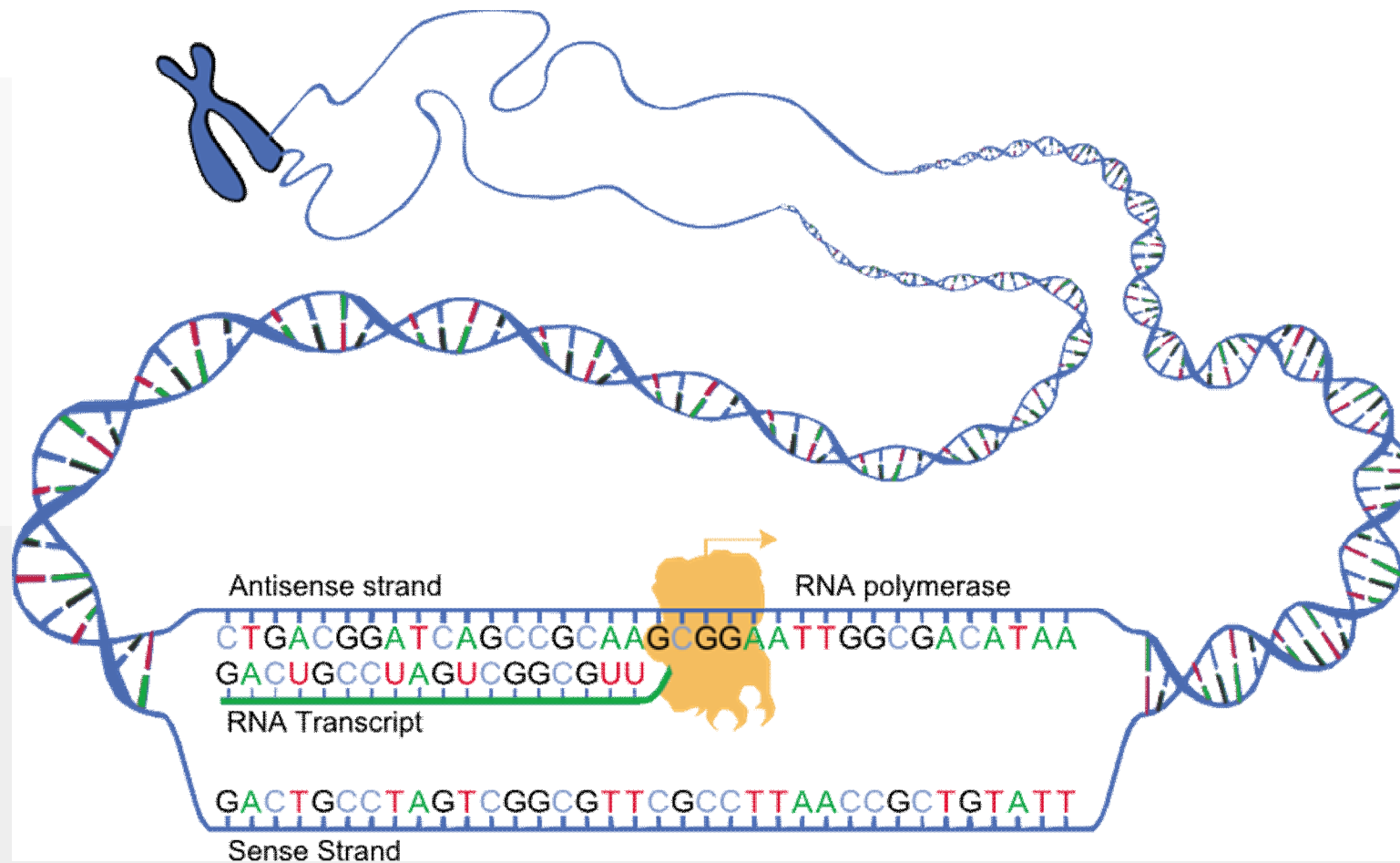


Polymorphismen
sind verantwortlich
für interindividuelle
Unterschiede

Ein Gen trägt die Information für ein Polypeptid



Transkription

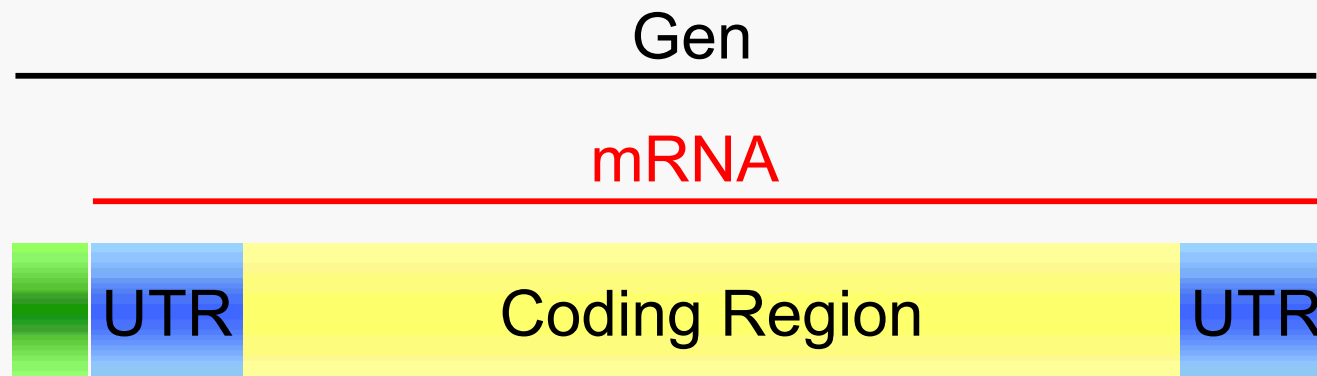


Informationsträger in der DNA sind die **Nukleotide**, die eine von 4 verschiedenen Basen (C, T, G, oder A) tragen. 3 Basen kodieren immer eine Aminosäure. Die Basenabfolge wird bei der Transkription in die RNA kopiert.

Glossar

- **Polymorphismus:** Genetische Variante, die in einer Population stabil vorkommt.
- **Single Nucleotid Polymorphismus (SNP):** Austausch eines einzigen Nukleotids
- **Haplotyp:** Set mehrerer SNPs in einem Gen
- **Kandidaten-Gen:** Gen, das möglicherweise in der Entstehung einer Erkrankung involviert ist.

Nur SNPs in der *Coding Region* verändern ein Protein



Promoter (Dieser Genabschnitt wird nicht übersetzt). Schalter, der zur Aktivierung des Gens führt. SNPs im Promotor können zu einem veränderten Aktivierungsverhalten führen.

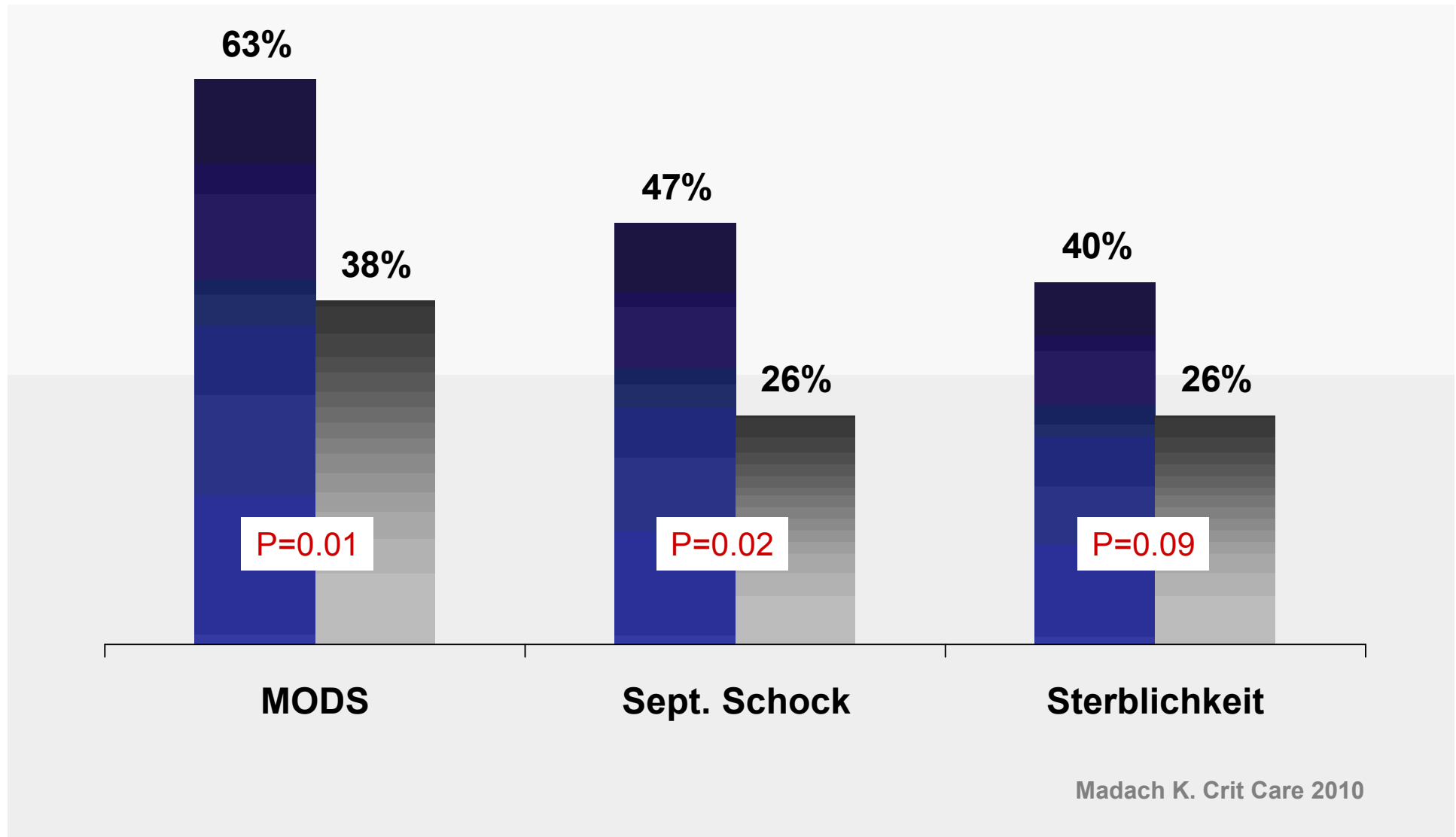
UTR: untranslated Region. SNPs in der UTR könnten die Stabilität der mRNA verändern

Polymorphismen
verändern
Inflammation

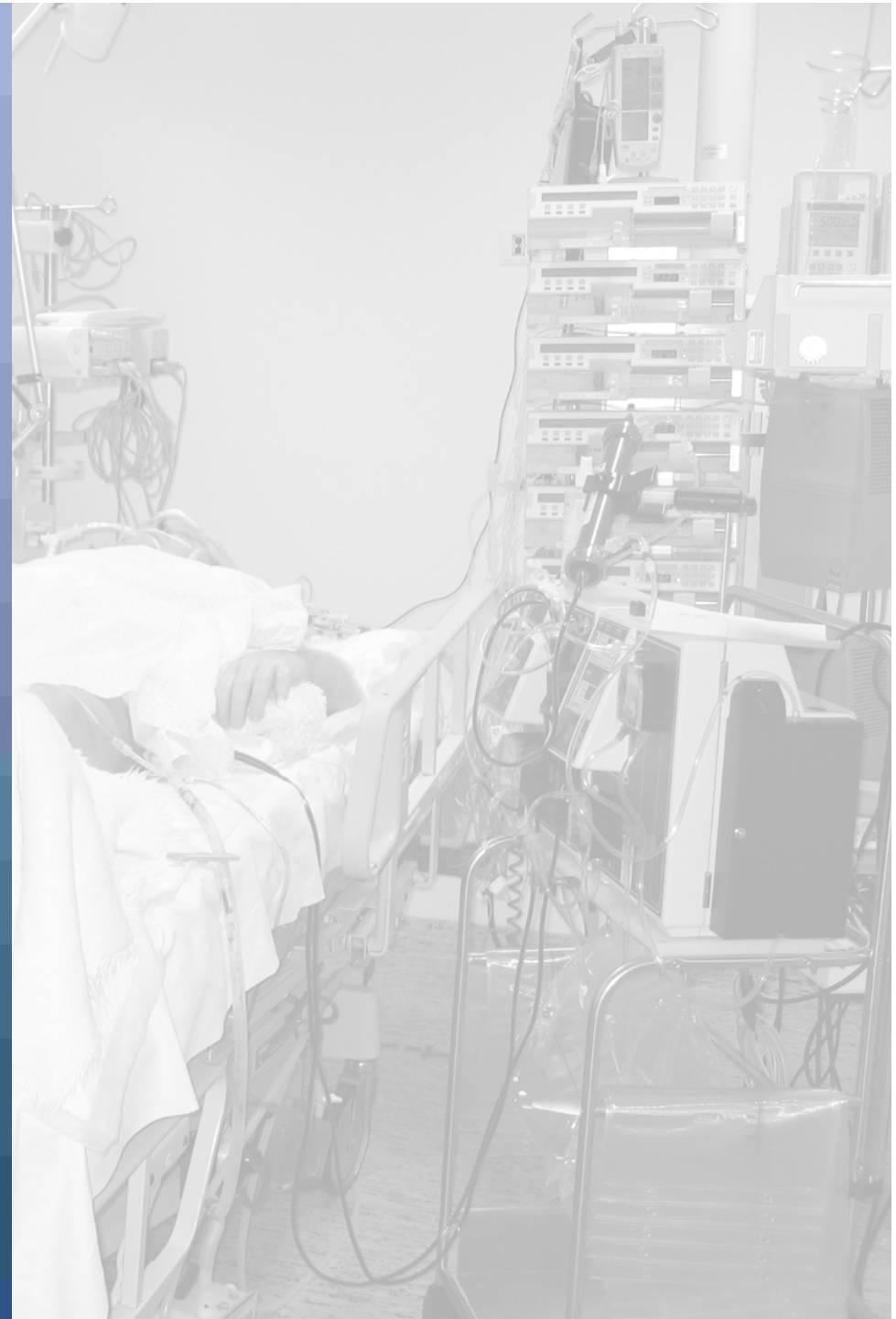
plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

4G Allele sind mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert

■ 4G/4G, 4G/5G (n=168) ■ 5G/5G (n=39)

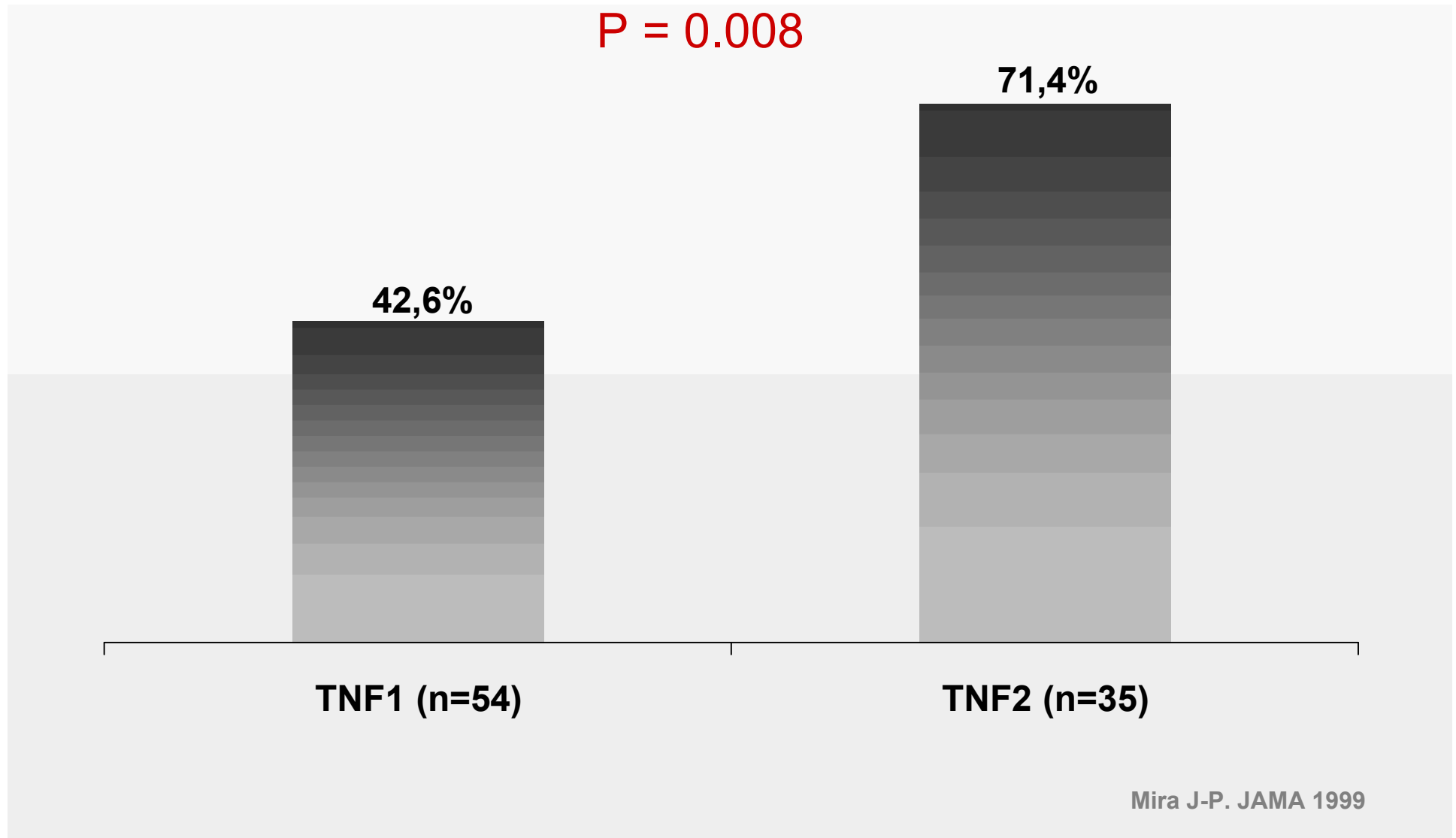


TNF α promotor
Polymorphismen



TNF

SNP (Position 308) erhöht Sterblichkeit



TNF

... aber kein Zusammenhang in dieser Studie

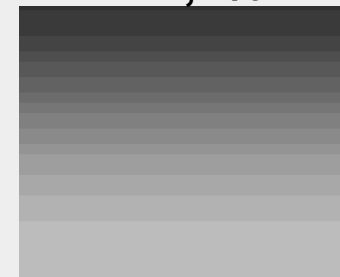
$P = 0.88$

28,9%



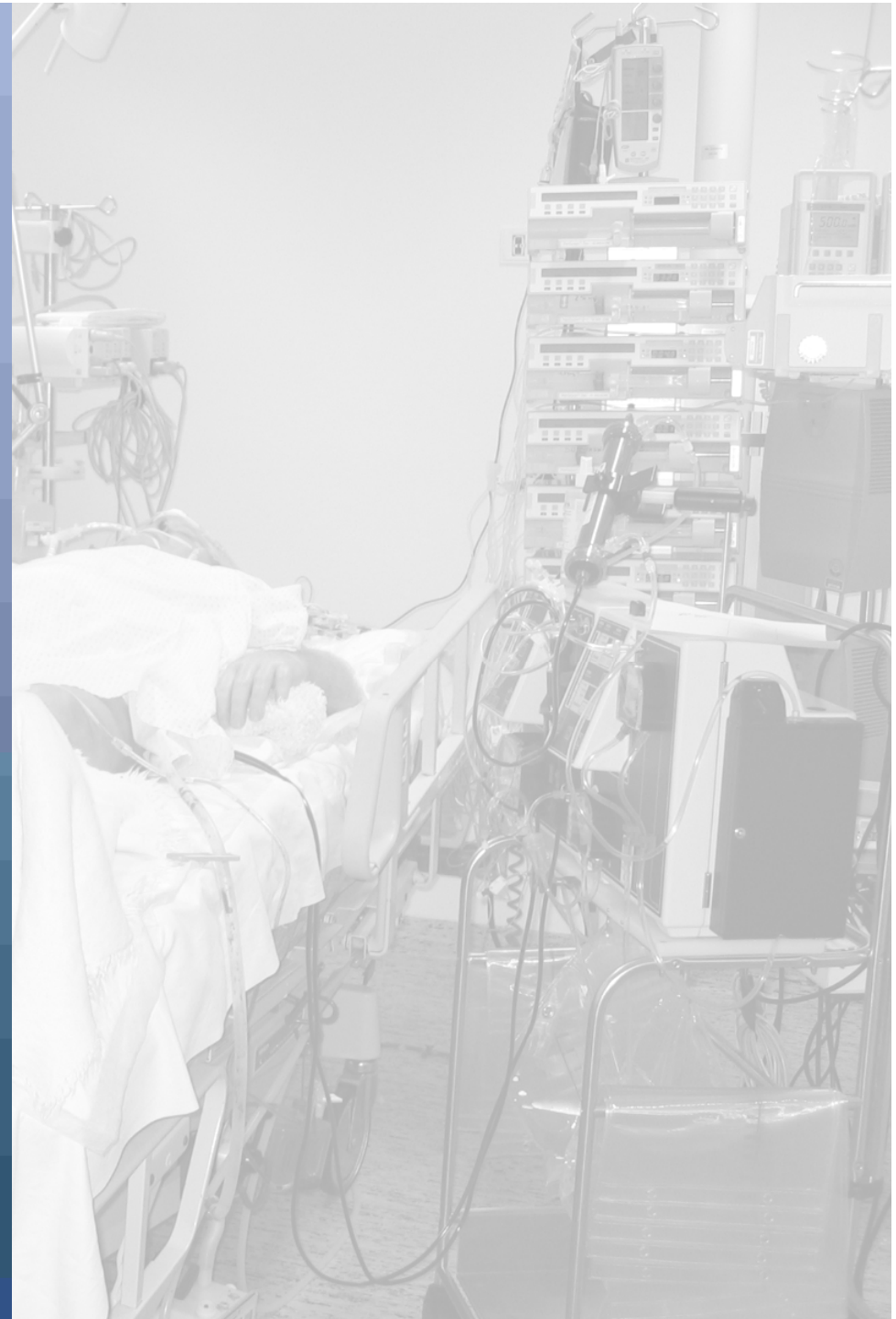
TNF1 (n=135)

16,9%



TNF2 (n=77)

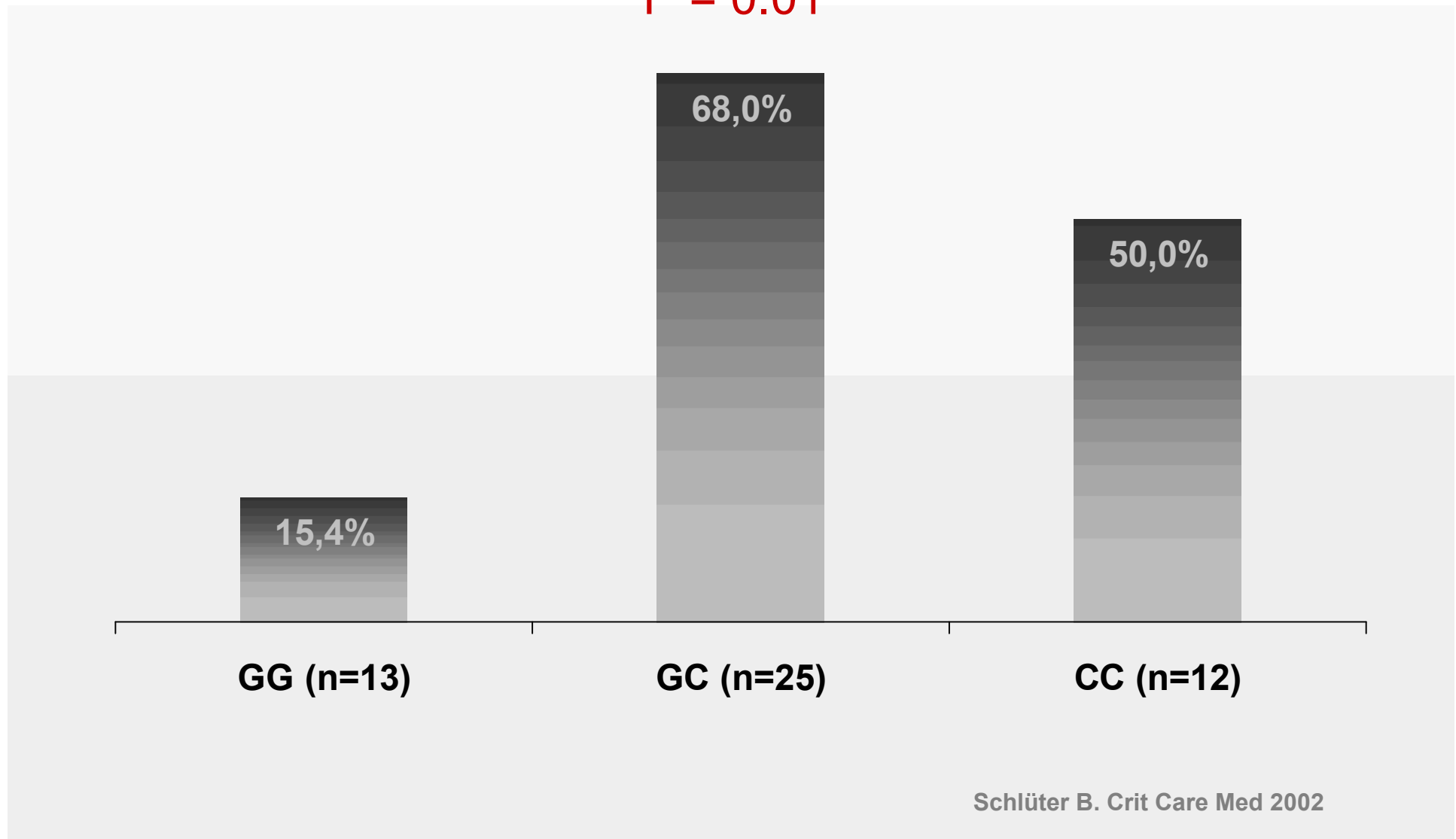
IL6-Polymorphismen



IL-6

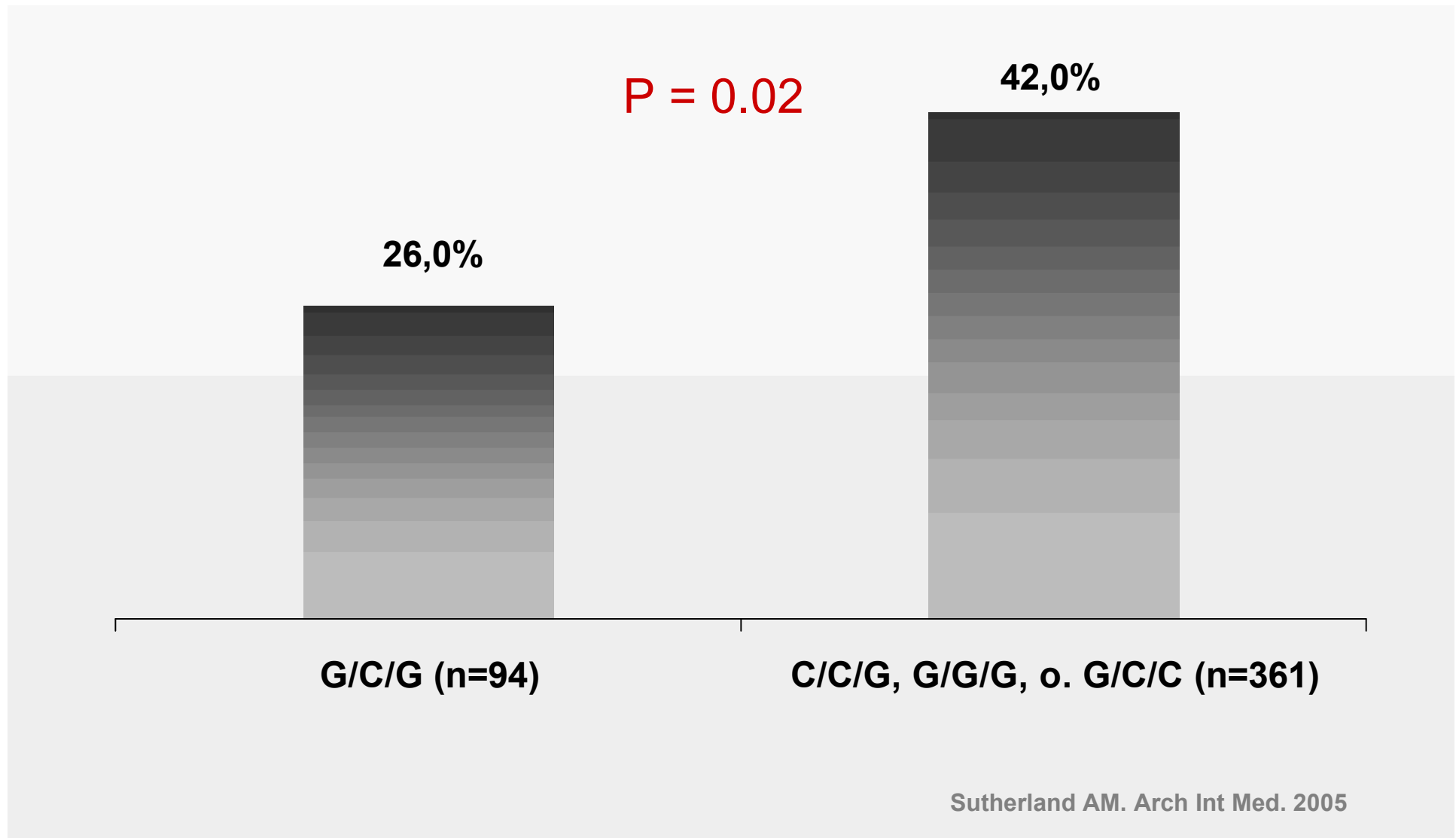
Polymorphismus und erhöhte Sterblichkeit

P = 0.01

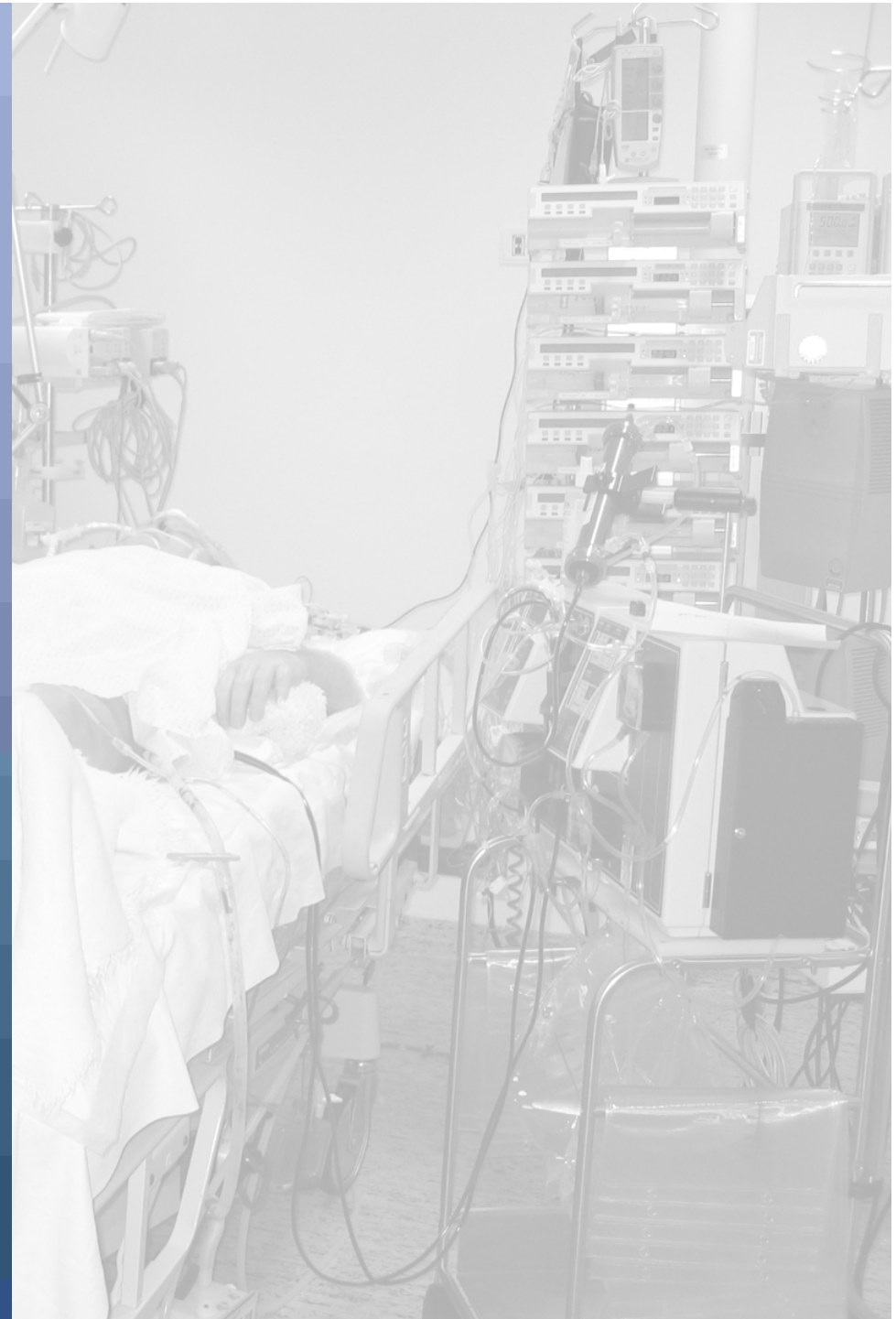


IL-6

...aber in dieser Studie nur bei Haplotypen
Unterschied in der 28-Tage Sterblichkeit

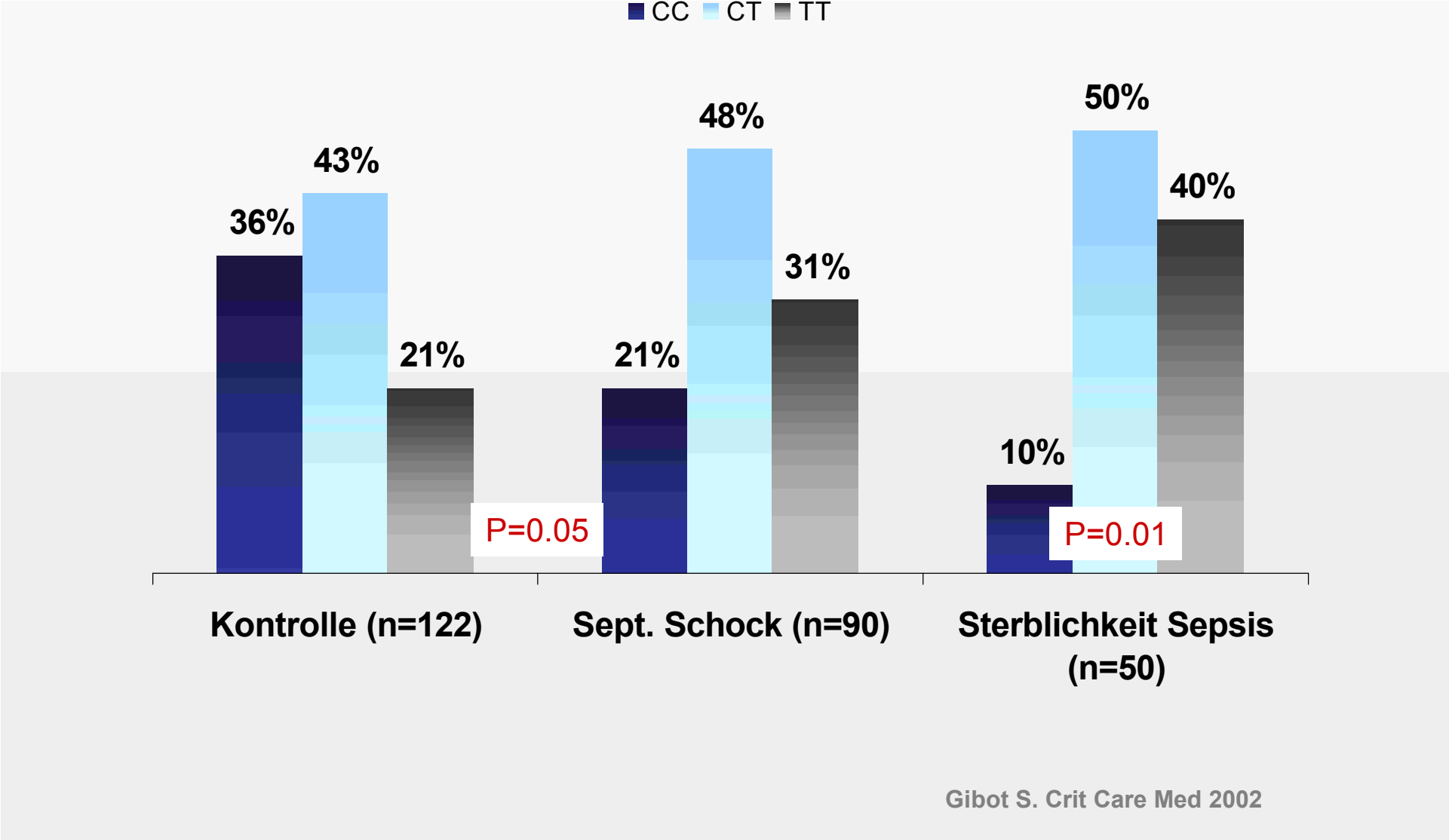


CD14 Polymorphismen



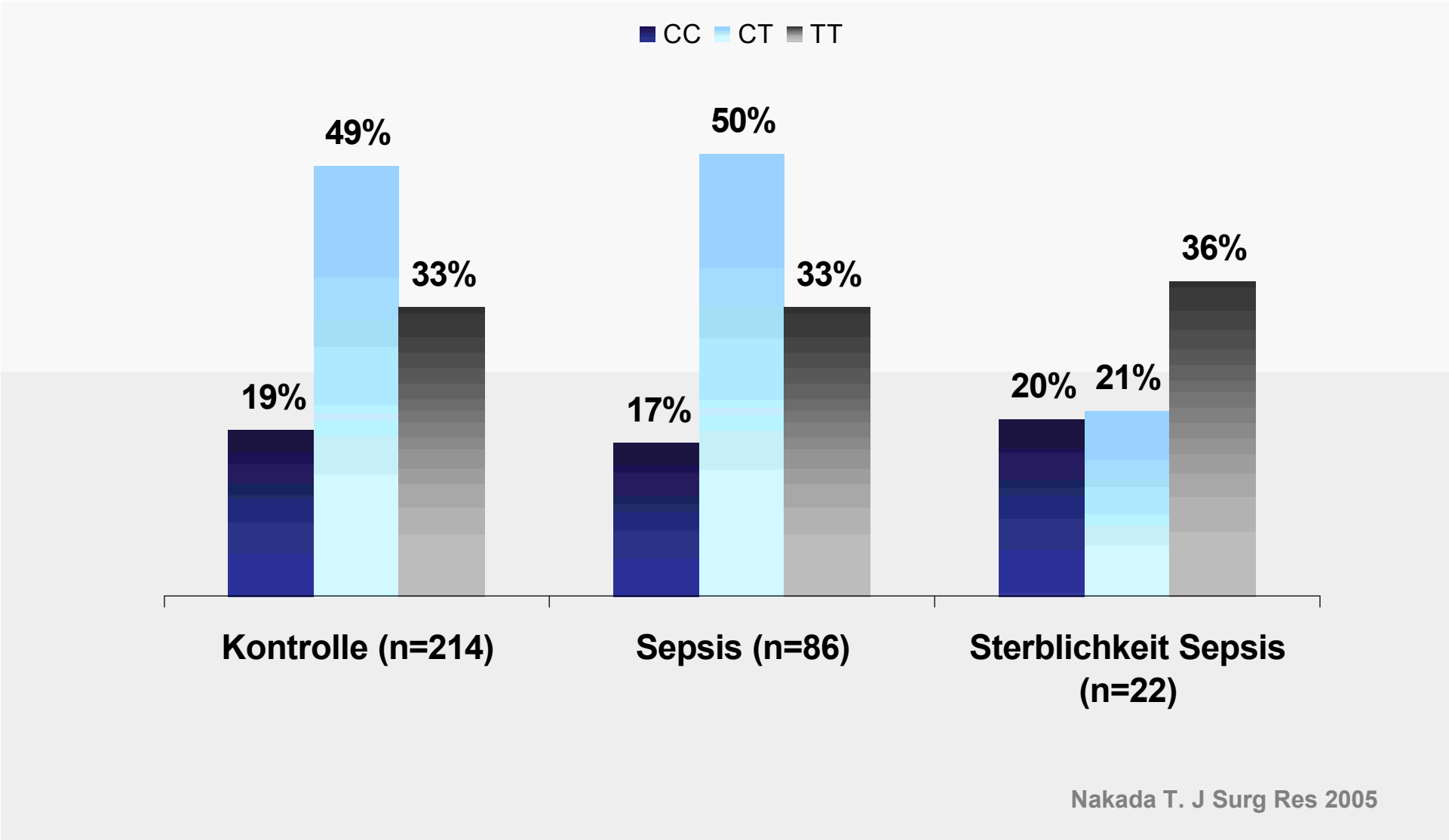
CD14

Polymorphismus und erhöhte Sterblichkeit



CD14

... bei japanischen Patienten war dies nicht zu beobachten



Anwendung und Probleme

Das PIRO-System

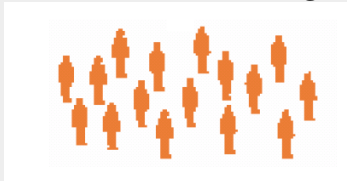
	Gegenwart	Zukunft
Prädisposition	Vorerkrankungen	Genetische Polymorphismen
Infektion	Kultureller Erregernachweis	Mikrobielle Produkte: Toxine, bakterielle DNA
Response	SIRS, CRP	Biomarker: IL-6, PCT Targets: TNF, PAF, Protein C
Organdysfunktion	Scores: SOFA, MODS	Apoptose, Zellstress, Hypoxie

Pharmakogenetik

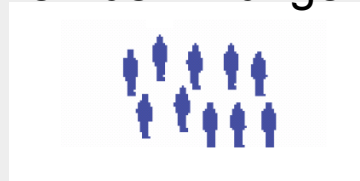
Patienten mit gleicher Diagnose



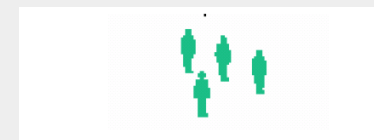
Pharmakogenetische Auswirkungen auf die Medikation



Gute Wirksamkeit

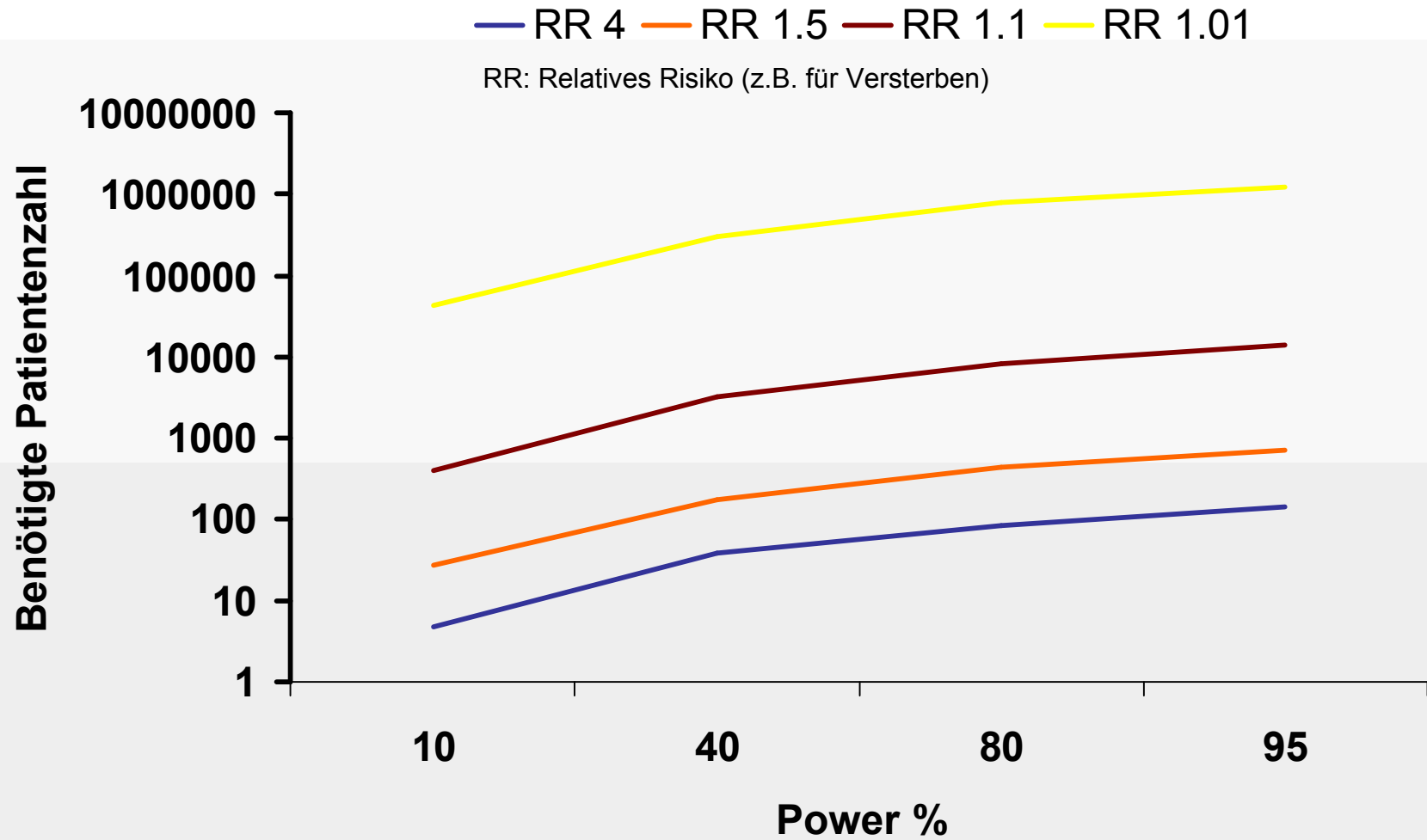


Schlechte Wirksamkeit
Andere Substanz wählen



Erhöhte Toxizität
Dosierung ändern
Andere Substanz wählen

Genetische Studien brauchen hohe Patientenzahlen



Noch viele offene Fragen

Probleme

- Studien häufig nicht reproduzierbar
- Inadäquate Fallzahlen
- Multiple Tests
- Funktionelle Bedeutung der SNPs unklar
- SNP wirklich ursächlich verantwortlich?
- Auswahl der Kandidatengene anhängig vom pathophysiologischen Verständnis
- Kontrollgruppen?

- Europaweite Studie zur Identifizierung von Polymorphismen, die zur Sepsis-Sterblichkeit beitragen.
- Rekrutierung abgeschlossen (2284 Patienten)
- Einsatz von Hochdurchsatzverfahren, die die Analyse von mehreren hundert Genen erlauben.

Zusammenfassung

- Anfälligkeit für und Reaktion auf Infektionen sind vererbbar.
- Genetische Polymorphismen (SNPs und Haplotypen) könnten diese Unterschiede erklären.
- Diverse SNPs (z. B. $\text{TNF}\alpha$, IL-6, CD14) haben Auswirkungen auf die Sepsis-Sterblichkeit.
- Viele Fragen für die praktische Anwendbarkeit sind jedoch noch ungeklärt.