

Projektzwischenstand „Klinische Bedeutung von Toll-like-Rezeptor-Polymorphismen (TLR-SNPs) für invasive Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten“

Projektleiter: PD Dr. med. habil. Sebastian Scholl (Universitätsklinikum Jena)

Der Schwerpunkt unserer experimentellen Arbeiten bestand in der Analyse von funktionell relevanten Polymorphismen (SNPs, single nucleotide polymorphisms) der Toll-like Rezeptoren 2 und 4 an genomischer DNA von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML). Hierbei wurden folgende SNPs mittels Pyrosequencing untersucht: TLR2 (Arg753Gln) sowie TLR4 (Asp299Gly und Thr399Ile). Parallel erfolgte die weitere Erfassung klinischer Daten von AML-Patienten und umfangreiche Dokumentation infektiologischer Ereignisse (u.a. Fieberepisoden, Sepsis, Pneumonie, ZVK-Infektionen, Harnwegsinfekte) im Zusammenhang mit der Durchführung einer intensiven Chemotherapie (sog. Induktionschemotherapie).

Die retrospektive Untersuchung von 156 Patienten konnte den zu analysierenden TLR2-Polymorphismus bei 10 Patienten (6,4%) nachweisen, während die regelmäßig kosegregierenden SNPs von TLR4 bei 20 Patienten (12,8%) zu detektieren waren.

Wir können zeigen, dass AML-Patienten mit Nachweis von TLR4-Polymorphismen ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Sepsis nach Induktionschemotherapie aufweisen (OR 3,5, 95% CI 1.19-10.22, $p=0,026$). Des Weiteren zeigte sich eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Pneumonie bei den Patienten, welche den SNP von TLR2 (Arg753Gln) trugen (OR 9,3, 95% CI 1.89-45.44, $p=0,003$).

Wir schlussfolgern daher, dass genetische Polymorphismen des angeborenen Immunsystems einen wichtigen Einfluss auf das Risiko schwerwiegender Infektionen bei AML-Patienten haben können.

Diese Ergebnisse wurden auf dem EHA 2014 in Mailand als Poster präsentiert und werden auf der Tagung der DGHO im Oktober im Rahmen eines Vortrages zur Diskussion gestellt. Zudem erfolgte die Einreichung eines Manuskriptes zur Publikation.

Unsere Arbeitsgruppe hat ergänzend die Methodik zur genetischen Analyse weitere SNPs des angeborenen Immunsystems etablieren können und wird sich bis zum Ablauf der Förderperiode (Frühjahr 2015) mit der Frage des Einflusses der untersuchten Polymorphismen auf das Auftreten von Pilzinfektionen beschäftigen, wofür die invasiven Pilzinfektionen bereits detailliert und nach aktuellen Kriterien klassifiziert wurden. Zudem wird diese Analyse weitere ca. 50 AML-Patienten berücksichtigen.