

## Individuelle genetische Entzündungsneigung - Ein Risikofaktor für chronisch entzündliche Erkrankungen

**Auf ein und denselben Reiz reagiert das Immunsystem jedes Menschen individuell stark. Diese individuelle Entzündungsbereitschaft ist genetisch bedingt**

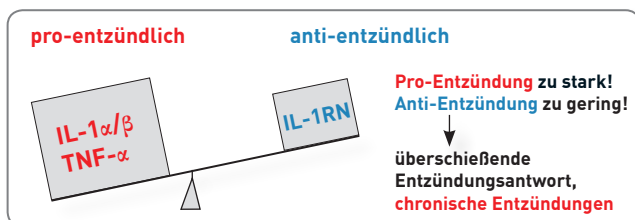
Der Verlauf jeder Immunantwort wird durch die Abfolge pro- und anti-entzündlicher Zytokine reguliert. Die proentzündlichen Schlüsselzytokine Interleukin-1 (IL-1) und TNF- $\alpha$  sind die wichtigsten entzündungsfördernden Signalstoffe. Sie werden nach einem Entzündungsreiz (wie z. B. Bakterien, Pilze, Autoantigene, aber auch Fremdmaterialien) von den Gewebemakrophagen freigesetzt. Die wichtigsten proentzündlichen Effekte von IL-1 und TNF- $\alpha$  sind:

- Stimulation von T- und B-Zellen und Makrophagen
- Aktivierung des Gefäßendothels
- Induktion der Akute-Phase-Reaktion
- Induktion von Fieber, Anorexie und Fatigue im ZNS
- Abbau von Knochen-, Binde- und Fettgewebe (katabole Stoffwechsellaage)

Im Falle des IL-1 werden diese proentzündlichen Effekte durch Bindung der beiden Isoformen IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  an den IL-1-Rezeptor vermittelt. Ein kompetitiver Hemmer dieser Bindung ist der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1RN), der zeitversetzt ebenfalls von Makrophagen freigesetzt wird und den IL-1-Rezeptor blockiert. Der IL-1RN ist somit der antagonistische, anti-entzündlich wirkende Gegenspieler des IL-1.

Mit welcher Intensität pro- und anti-entzündliche Zytokine nach Makrophagenaktivierung ausgeschüttet werden, wird durch folgende Varianten (Polymorphismen) in den Genen dieser Zytokine bestimmt:

| Gen    | Polymorphismus           | Effekt                               |
|--------|--------------------------|--------------------------------------|
| IL-1A  | - 889 C $\rightarrow$ T  | gesteigerte Freisetzung $\uparrow$   |
| IL-1B  | + 3953 C $\rightarrow$ T | gesteigerte Freisetzung $\uparrow$   |
| TNFA   | - 308 G $\rightarrow$ A  | gesteigerte Freisetzung $\uparrow$   |
| IL-1RN | + 2018 T $\rightarrow$ C | verminderte Freisetzung $\downarrow$ |



**Abb. 1** Polymorphismen in den Genen für IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-1RN können zu einer zu starken und ungebremsten Entzündungsantwort führen. Da die Polymorphismen in den proentzündlichen Zytokinen IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  eine vermehrte Synthese bewirken, kommt es bei deren Vorhandensein zu einer **verstärkten Entzündungsantwort**. Liegt zeitgleich der Polymorphismus im IL-1RN vor, wird dieser vermindert freigesetzt, d. h. es **fehlt** zusätzlich die **Entzündungshemmung**.

Auf Grund der herausragenden Bedeutung der proentzündlichen Schlüsselzytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 sowie dessen Gegenspieler IL-1RN für die individuelle Entzündungsneigung hat es sich durchgesetzt, anhand der jeweils vorliegenden genetischen Konstellationen eines Patienten die Entzündungsneigung zu graduieren (siehe Abb. 2). So werden Patienten mit Entzündungsgrad 0 und 1 als Low-Responder bezeichnet, da eine normale Entzündungskapazität vorliegt. Bei GRAD 3- und 4-Patienten, sogenannten High-Respondern, liegt hingegen genetisch determiniert eine stark erhöhte Entzündungsbereitschaft vor.

**Chronisch entzündliche Erkrankungen treten bei High-Responderpatienten häufiger und mit stärkerer Prognose auf**

Bei einer Vielzahl systemischer Entzündungserkrankungen, wie z. B. Diabetes, Multiple Sklerose, chronische Bronchitis, Asthma, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Peristitis, Osteomyelitis oder Osteoporose ist die Bedeutung des IL-1 bzw. TNF- $\alpha$ -Genotyps durch Studien belegt. Bei High-Responderpatienten (Grad 3 - 4) ist der auslösende Entzündungsreiz (Bakterien, Autoantigene, Fremdmaterial etc.) zwar kausal beteiligt, die betroffenen Patienten überreagieren aber letztendlich auf den Auslöser. Die gesteigerte Entzündungsreaktion stellt daher die eigentliche Krankheitsursache und zeitgleich das wichtigste Symptom dar. Die Bestimmung des genetischen Entzündungsgrades ist hilfreich bei der Erkennung von Risikopatienten, hat aber auch therapeutische Konsequenzen:

**Bei High-Respondern ist therapeutisch neben der Elimination auslösender Reize eher eine begleitende anti-entzündliche, keinesfalls aber eine immunstimulierende Therapie angezeigt.**

Im Gegensatz dazu sollte bei Normorespondern die Elimination des auslösenden Reizes oberstes Therapieziel sein. Bei erregurbedingten Prozessen wäre dann, anders als bei High-Respondern, auch eine zusätzliche Immunstimulation sinnvoll.

| IMD<br>Labor Berlin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | Ärztlicher Befundbericht |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------|---------|
| Untersuchung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       | Ergebnis                 | Einheit |
| <b>Genetische Entzündungsneigung<br/>Zytokinpolymorphismen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |       | <b>GRAD 4</b>            |         |
| IL1A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -889  | CT                       |         |
| IL1B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | +3953 | CT                       |         |
| IL1RN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -2018 | TC                       |         |
| TNFA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -308  | AA                       |         |
| Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNF- $\alpha$ und IL-1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL-1-Rezeptorantagonisten. Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (GRAD 4). |       |                          |         |

**Abb. 2** Musterbefund eines High-Responderpatienten mit genetischer Entzündungsneigung GRAD 4.

**Bei fachlichen Fragen zu dieser Analytik helfen Ihnen unsere Kollegen des IMD Berlin unter +49 (0)30 770 01-220 gerne weiter.  
Bei allen anderen Fragen wenden Sie sich bitte an die Kollegen des IMD Potsdam unter +49 (0)331 28095-0.**

### High-Responder haben ein erhöhtes Risiko für eine erosiv-destruktive Rheumatoid-Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) liegen erhöhte Mengen an IL-1 und TNF- $\alpha$  im Plasma vor. Gleichzeitig reichen die bei einer RA oft verminderten Mengen an IL-1RN nicht aus, um den knochenresorbierenden Effekt von IL-1 zu hemmen. Studien zeigen, dass die Menge von IL-1RN nur etwa 3mal höher ist als die von IL-1. Zur Blockade von IL-1 ist jedoch eine zehn- bis hundertfach höhere Konzentration von IL-1RN notwendig.

Zudem zeigen Träger des TNF- $\alpha$ -308-Polymorphismus ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (z. B. Etanercept, Infliximab). Die Kenntnis des TNF- $\alpha$ -Genotyps erlaubt eine gezieltere Gabe der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und eine Kombination mit weiteren Arzneistoffen, um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen.

### Der Schweregrad einer Parodontitis ist abhängig vom genetischen Entzündungsgrad

Anaerobe Markerkeime und andere Entzündungsreize gelten als Auslöser der Parodontitis. Verantwortlich für die Zerstörung des Zahnhalteapparates ist letztlich aber die körpereigene Entzündungsreaktion, deren Intensität von den genannten Polymorphismen abhängt. High-Responder haben ein signifikant erhöhtes Risiko für chronische und aggressive Verlaufsformen der Parodontitis. Das Risiko eines Zahnverlustes ist bei Trägern der genannten Polymorphismen um das 2,7 fache erhöht und die Kombination von Rauchen und einem positiven IL-1-Genotyp erhöht die Häufigkeit des Zahnverlustes sogar um den Faktor 7,7. Bei High-Respondern sollte daher neben einer intensivierten Therapie (engmaschiges Recall) und einer optimalen Prophylaxe (Mundhygiene, Raucherentwöhnung) auch ein antientzündlicher Therapieansatz gewählt werden. Immunstimulierende Maßnahmen sind zu vermeiden.

### Die Kenntnis des Entzündungsgrades erlaubt die Einschätzung von Misserfolgen bei dentalen Titanimplantaten

Für die genannten Polymorphismen ist in einer Vielzahl von Studien der Zusammenhang zur Periimplantitis bzw. zum Implantatverlust gezeigt. Der genetische Entzündungsgrad ist ein vom Raucherstatus, Alter und Geschlecht unabhängiger Risikofaktor für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust. Patienten mit Entzündungsgrad 4 haben ein 6 fach erhöhtes Risiko für einen primären oder sekundären Titanimplantatverlust.

Die Kenntnis des Entzündungsgrades ist daher ein wertvolles Instrument für die Optimierung von prophylaktischen Maßnahmen oder die Prüfung auf Alternativen zum Titan (z. B. Keramikimplantate), kann aber auch für die Ursachen-diagnostik bei verzögerter Einheilung dienen.

### Material

2 ml EDTA-Blut oder 2 x Mundschleimhautabstrich

Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen. Bei genetischen Untersuchungen benötigen wir eine Einverständniserklärung des Patienten. Das Blutentnahme- und Versandmaterial wird vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt.

### Abrechnung

Eine Abrechnung im privatärztlichen Bereich (GOÄ) ist gegeben. Für Selbstzahler (IGeL) kostet diese einmalig im Leben durchzuführende Untersuchung 174,86 €.

### Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Anmeldung und kostenfrei möglich.

**inflammatioTHEK** [www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)

### Literatur

- Aksentijevich et al. (2009): An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *New Eng. J. Med.* 360: 2426
- Asensi et al. (2003): IL-1 alpha (-889) promoter polymorphism is a risk factor for osteomyelitis. *Am J Med Genet A.* 2003 Jun 1;119A(2):132.
- Blakemore et al. (1996): Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL-1RN\*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum. Genet.* 97: 369
- Bouma et al. (1996): Distribution of four polymorphisms in the tumour necrosis factor (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol.* 103(3):391
- Jacobi-Gresser et al (2013): Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.*; 42: 537
- Kornman et al. (1997): The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*
- Khalil et al. (2006): Tumour necrosis factor: implications for surgical
- Koss et al. (2000): Cytokine (TNF-alpha, LT-alpha, and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies. *Genes Immun.* 1: 185
- Li et al. (2003): A combination of human leukocyte antigen DQB1\*02 and the tumor necrosis factor alpha promoter G308A polymorphism predisposes to an insulin-deficient phenotype in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocr. Metab.* 88: 2767
- Mwantembe et al. (2001): Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in control individuals. *Immunogenetics.* 52(3-4):249