



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Molekulargenetische Nachweismethoden für Genvarianten des IRAK4-Gens und ihre Bedeutung in der Prädispositionsdiagnostik der Sepsis**

Autor: Jennifer Lucia Wacker  
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Neumaier

Die Sepsis ist trotz des erheblichen Fortschrittes in der Therapie von Infektionskrankheiten immer noch die Haupttodesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen und die dritthäufigste Todesursache deutschlandweit. Um die immense Mortalität der Sepsis, die bis heute bei über 50 % liegt zu senken, sind neue diagnostische Wege nötig, die es ermöglichen die Sepsis präzise und zeitnah zu diagnostizieren. Aktuellere Stagingssysteme für die Diagnose und Prognose der Sepsis, wie das PIRO-Konzept berücksichtigt in den Klassifikationskriterien Prädispositionen für Infektionen wie Alter, Vorerkrankungen, Geschlecht, soziale Faktoren und genetische Polymorphismen. Eine Möglichkeit der erweiterten Diagnostik ist die prädiktive Genotypisierung auf Immundefekte die eine Prädisposition für die Erkrankung an einer Sepsis und einem septischen Schock darstellen. Solche genetischen Prädispositionen sind die von Picard *et al.* und Medvedev *et al.* beschriebenen Sequenzvariationen im IRAK4-Gen, IRAK4 620delAC, IRAK4 821delT und IRAK4 C877T, die mit einer erhöhten Infektneigung im Kindesalter einhergehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden genetische Tests für die Sequenzvariationen IRAK4 620delAC, IRAK4 821delT und IRAK4 C877T generiert, die es ermöglichen die beschriebenen prädisponierenden Veränderungen im IRAK4 Gen zu detektieren und eventuell eine präventive Therapie einzuleiten. Neben der Etablierung der genetischen Tests wurden eine Gruppe von 151 Patienten einer anästhesiologischen Intensivstation und eine Gruppe von 256 Kontrollpersonen auf die Mutationen im IRAK4-Gen untersucht. Die Patienten wurden in eine Gruppe ohne Zeichen einer Infektion eingeteilt und in eine Gruppe mit SIRS und Zeichen einer Infektion. Die Ergebnisse der Genotypisierung sollten eine Korrelation zwischen dem Genotyp des IRAK4-Gens und einer klinisch erhöhten Infektneigung mit Tendenz zur Erkrankung an einer Sepsis oder eines septischen Schocks ermöglichen. Bei der Genotypisierung der 151 Patienten und der 256 Kontrollpersonen konnte keine der beschriebenen Mutationen detektiert werden. In mehr als 1200 genetischen Tests zeigten sich alle untersuchten Probanden homozygot für den Wildtyp des IRAK4-Gens. Ein bisher nicht beschriebener Nukleotidaustausch wurde im IRAK4 821delT-Assay bei einer Person des Kontrollkollektivs detektiert. Der Austausch an der Nukleotidposition 822 des IRAK4-Gens (IRAK4 C822T) führt allerdings nicht zu einer Modifizierung der Aminosäuresequenz und hat somit keine Konsequenz in der Pathogenese der Sepsis.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Sequenzvariationen IRAK4 620delAC, IRAK4 821delT und IRAK4 C877T selten in der mitteleuropäischen, kaukasischen Bevölkerung sind und in der Epidemiologie der Sepsis allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen. Die beschriebenen Sequenzvariationen im IRAK4-Gen eignen sich nicht als isoliert betrachtete molekularer prädiktive Marker für die Diagnose und Prognose der Sepsis. Die Genotypisierung auf diese Sequenzvariationen hat somit keine Relevanz in der Routinediagnostik der Sepsis und stellt möglicherweise eine Spezialuntersuchung in der Abklärung von Patienten mit Immuninsuffizienz dar.