

Tristan Simon Klodt

Dr. med.

Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen und persistierende Kolonisierung der Nase mit *Staphylococcus aureus*

Fach/Einrichtung: Public Health

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Zanger

Staphylococcus aureus ist sowohl ein bedeutender Krankheitserreger als auch ein häufiger Kommensale des Menschen. Sein primäres humanes Reservoir sind die Nasenvorhöfe, und persistierende nasale Kolonisierung, die sich bei etwa jedem fünften gesunden Menschen nachweisen lässt, ist ein Hauptrisikofaktor für Infektionen mit diesem Bakterium. Die Aufklärung der Ursachen von nasaler Trägerschaft ist daher für die Entwicklung neuer präventiver Ansätze von entscheidender Bedeutung. Unter den humanen Faktoren scheinen Variationen der Immunantwort, und hier vor allem der Expression antimikrobieller Peptide in nasalen Keratinozyten und neutrophilen Granulozyten sowie von T-Zell-Zytokinen, eine herausragende Bedeutung zu haben. Hierbei könnte das Vitamin-D-System eine Rolle spielen, das neben seiner klassischen Funktion in der Regulation des Kalziumhaushaltes unter anderem auch die Expression dieser Moleküle moduliert. Dies geschieht überwiegend über den Vitamin-D-Rezeptor, der in Keratinozyten, neutrophilen Granulozyten und T-Lymphozyten physiologisch exprimiert wird und dort als nukleärer Transkriptionsfaktor fungiert. Veränderungen der Funktion dieses Rezeptors könnten sich daher auf den nasalen Kolonisationsstatus auswirken. Konkordant dazu wurde bei Diabetikern eine Assoziation bestimmter Allele von Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptor-Gens mit persistierender *Staphylococcus aureus*-Trägerschaft nachgewiesen.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist es, einen solchen Nachweis bei gesunden Menschen zu erbringen. Dafür wurden bei 325 Individuen einer bestehenden kaukasischen Studienpopulation mit bekanntem nasalen Kolonisationsstatus die Genotypen der vier Einzelnukleotid-Polymorphismen *FokI*, *BsmI*, *ApaI* und *TaqI* innerhalb des Vitamin-D-Rezeptor-Gens bestimmt, Haplotypen ihrer Allele konstruiert und Assoziationen unter Berücksichtigung potenzieller Störvariablen geprüft. Vorausgegangene Forschungsarbeiten anderer Arbeitsgruppen legen eine funktionelle Bedeutung dieser vier Polymorphismen beziehungsweise von im Kopplungsungleichgewicht mit ihnen befindlicher

Polymorphismen nahe. So konnte für *FokI* ein Einfluss auf die Transaktivierungspotenz des Vitamin-D-Rezeptors, das heißt dessen Fähigkeit, als Transkriptionsfaktor die Expression von Zielgenen zu stimulieren, gezeigt werden. Für die bei Kaukasiern gemeinsam vererbten Polymorphismen *BsmI*, *ApaI* und *TaqI* wurde eine Bedeutung für die transkriptionelle Aktivität des Vitamin-D-Rezeptor-Gens belegt, deren Ursprung möglicherweise in einem Einfluss eines oder mehrerer dieser Polymorphismen auf die epigenetische Regulation der Transkription liegen könnte.

Für den BA_T-Haplotyp aus *BsmI*, *ApaI* und *TaqI* konnte eine positive Assoziation mit persistierender Trägerschaft nachgewiesen werden (rezessives Modell, Odds Ratio=1,81; Konfidenzintervall=1,07-3,05; P-Wert=0,03). Der unabhängig von *BsmI*, *ApaI* und *TaqI* vererbte *FokI*-Polymorphismus beeinflusst die Assoziation des BA_T-Haplotypen: F+BA_T ist signifikant mit persistierender Trägerschaft assoziiert (additives Modell, Odds Ratio=1,52; Konfidenzintervall=1,02-2,28; P-Wert=0,04), f+BA_T zeigt dagegen keine signifikante Assoziation.

Vor dem Hintergrund der vielfältigen Einflüsse des Vitamin-D-Systems auf angeborene und erworbene Immunantworten stützen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die Hypothese einer Bedeutung des Vitamin-D-Systems für die Immunabwehr gegen *Staphylococcus aureus* einschließlich der Mechanismen, die an der Entstehung einer nasalen Dauerträgerschaft beteiligt sind. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um diesen Zusammenhang funktionell in all seinen Bestandteilen zu sichern. Unter anderem muss in solchen zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden, dass neben *FokI*, *BsmI*, *ApaI* und *TaqI* zusätzlich weitere Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptor-Gens funktionell von Bedeutung sein könnten und entsprechend idealerweise als genweite Haplotypen untersucht werden sollten. Auch ist es notwendig, die Einflüsse von Variationen weiterer Bestandteile des Vitamin-D-Systems zu bestimmen. Insbesondere sind hierbei die Calcidiol-Serumkonzentration sowie Polymorphismen von Genen, welche – wie etwa das Gen für das Vitamin-D-bindende-Protein – im Sinne einer Epistase mit Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptor-Gens interagieren, zu berücksichtigen.