



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
HELLENIC INSTITUTE FOR THE STUDY OF SEPSIS

ΚΟΙΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Kotsaki Antigoni, MD, PhD
4th Department of Internal Medicine
ATTIKON University Hospital
Member, Hellenic Institute for the Study of Sepsis

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

- Με τον όρο SNPs (single nucleotide polymorphism) εννοούμε παραλλαγές στα αντίστοιχα αλληλόμορφα γονίδια που αφορούν ένα ζεύγος βάσεων
- Οφείλει να είναι τουλάχιστον 1%
- Εισαγωγή, διαγραφή, αντικατάσταση και δύναται να αφορά εσώνια, εξώνια ή περιοχές προαγωγής γονιδίου
- GWAS: genome-wide association study (GWAS) is an approach used in genetics research to associate specific genetic variations with particular diseases. The method involves scanning the genomes from many different people and looking for genetic markers that can be used to predict the presence of a disease. Once such genetic markers are identified, they can be used to understand how genes contribute to the disease and develop better prevention and treatment strategies

Brookes AJ. Gene 1999;234:177

www.genome.gov/genetics-glossary



Regulatory genome variants in human susceptibility to infection

Amalio Telenti¹ · Julia di Iulio¹

Received: 4 May 2019 / Accepted: 18 November 2019

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Genome studies have accelerated the discovery of common and rare genetic variants associated with susceptibility to infection and with disease severity. Genome-wide association studies identified many common genetic variants associated with modest risk for infection. Over 80% of these common variants map to the non-coding genome and are thought to modulate the regulatory networks. Exome sequencing has rapidly expanded the number of recognized primary immunodeficiencies through the identification of rare coding variants. In contrast, less than 29 primary immunodeficiencies have causative rare variation mapped outside protein-coding regions. In the future, whole genome sequencing will accelerate the identification of rare variants of substantial phenotypic impact that disrupt essential regulatory elements and the three-dimensional structure of chromatin.

Human genetic variants and age are the strongest predictors of humoral immune responses to common pathogens and vaccines

Petar Scepanovic^{1,2†}, Cécile Alanio^{3,4,5†}, Christian Hammer^{1,2,6}, Flavia Hodel^{1,2}, Jacob Bergstedt⁷, Etienne Patin^{8,9,10}, Christian W. Thorball^{1,2}, Nimisha Chaturvedi^{1,2}, Bruno Charbit⁴, Laurent Abel^{11,12,13}, Lluís Quintana-Murci^{8,9,10}, Darragh Duffy^{3,4,5}, Matthew L. Albert^{6*}, Jacques Fellay^{1,2,14*}  and for The Milieu Intérieur Consortium

Abstract

Background: Humoral immune responses to infectious agents or vaccination vary substantially among individuals, and many of the factors responsible for this variability remain to be defined. Current evidence suggests that human genetic variation influences (i) serum immunoglobulin levels, (ii) seroconversion rates, and (iii) intensity of antigen-specific immune responses. Here, we evaluated the impact of intrinsic (age and sex), environmental, and genetic factors on the variability of humoral response to common pathogens and vaccines.

Methods: We characterized the serological response to 15 antigens from common human pathogens or vaccines, in an age- and sex-stratified cohort of 1000 healthy individuals (*Milieu Intérieur* cohort). Using clinical-grade serological assays, we measured total IgA, IgE, IgG, and IgM levels, as well as qualitative (serostatus) and quantitative IgG responses to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus 1 and 2, varicella zoster virus, *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii*, influenza A virus, measles, mumps, rubella, and hepatitis B virus. Following genome-wide genotyping of single nucleotide polymorphisms and imputation, we examined associations between ~ 5 million genetic variants and antibody responses using single marker and gene burden tests.

Results: We identified age and sex as important determinants of humoral immunity, with older individuals and women having higher rates of seropositivity for most antigens. Genome-wide association studies revealed significant associations between variants in the human leukocyte antigen (HLA) class II region on chromosome 6 and anti-EBV and anti-rubella IgG levels. We used HLA imputation to fine map these associations to amino acid variants in the peptide-binding groove of HLA-DR β 1 and HLA-DP β 1, respectively. We also observed significant associations for total IgA levels with two loci on chromosome 2 and with specific KIR-HLA combinations.

Conclusions: Using extensive serological testing and genome-wide association analyses in a well-characterized cohort of healthy individuals, we demonstrated that age, sex, and specific human genetic variants contribute to inter-individual variability in humoral immunity. By highlighting genes and pathways implicated in the normal antibody response to frequently encountered antigens, these findings provide a basis to better understand disease pathogenesis.

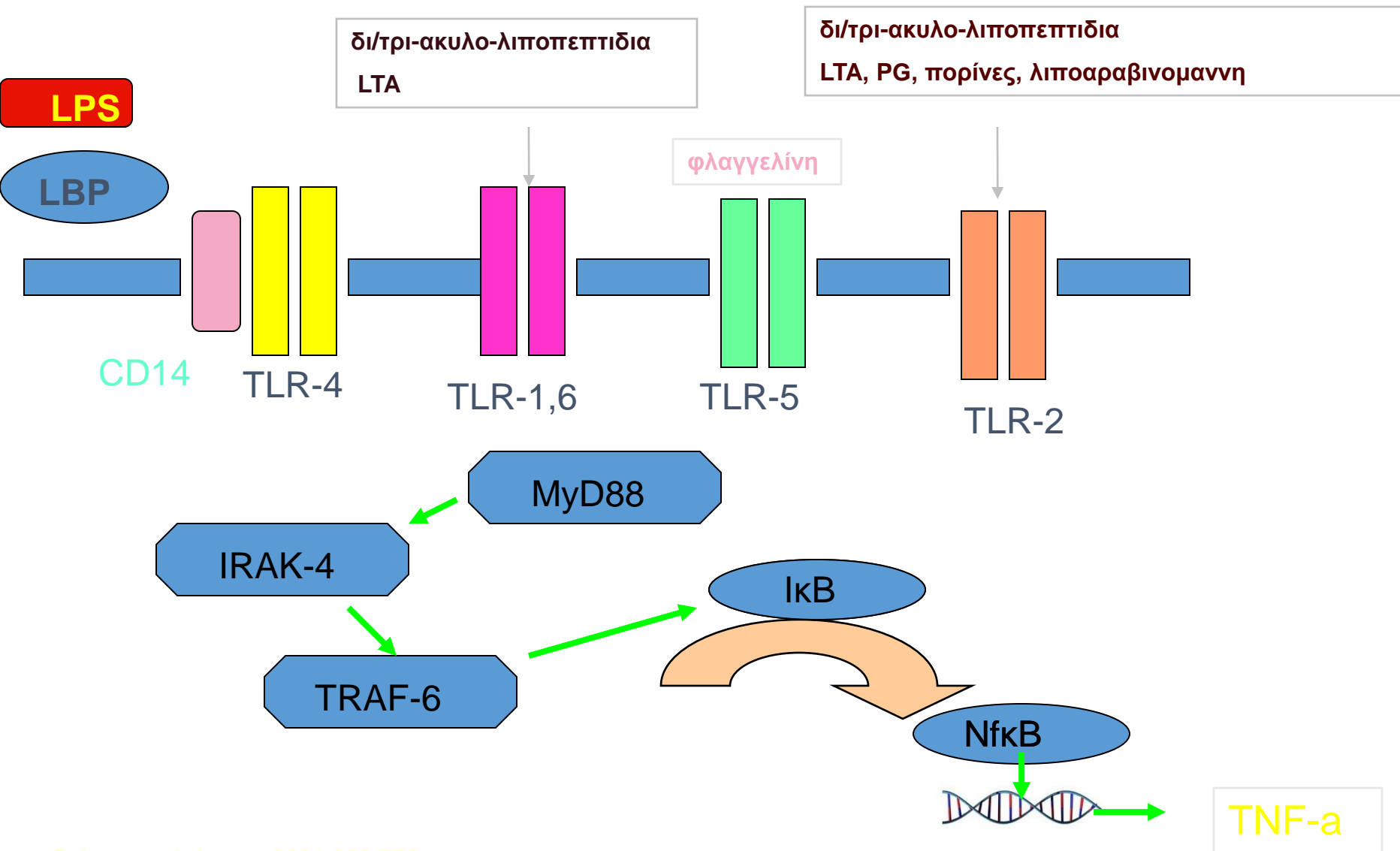
(Continued on next page)

ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

- **Ανατομικοί φραγμοί (δέρμα και βλεννογόνοι)**
- **Κοκκιοκύτταρα**
- **Μονοκύτταρα-μακροφάγα**
- **Δενδριτικά κύτταρα**
- **Κυτταροκίνες**
- **Σύστημα συμπληρώματος**

TLR	Εξωγενείς Συνδέτες	Ενδογενείς Συνδέτες	Σχετιζόμενες Νόσοι/ παθογόνο
TLR-1	Τρι-ακυλο λιποπεπτίδια (βακτήρια, μυκοβακτήρια) διαλυτοί παράγοντες Neisseria Meningitides δρα συνεργικά με τον TLR-2 και TLR-6 αναγνωρίζει Borrelia Burgdoferi Ospa	-	Neisseria Meningitides Νόσος Lyme
TLR2	CD11/CD18/CD14,MD-2,TLR-1,TLR-6,dectin-1; Λιποπρωτεΐνες/λιποπεπτίδια (ποικιλία παθογόνων) Πεπτιδογλυκάνη (gram θετικά βακτήρια) Λιποτεϊχοϊκό οξύ (gram θετικά βακτήρια Λιποσαρβινομαννάνη (μυκοβακτήρια) Διαλυτή στη φαινόλη μοδουλίνη (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) Φωσφολιπίδια γλυκοίνσοιτόλης (Trypanosoma Cruzi) Γλυκολιπίδια (Treponema maltophilum) Πορίνες (Neisseria) Άτυπα LPS (Leptospira interrogans, Porphyromonas gingivalis) CMV virionsΑιμαγλουτινίνη (HA-Hemagglutinin)(wild-type measles) Ινίδια βακτηρίων Φωσφολιπομαννάνη Γλυκουρονοξυλομαννάνη	Hsp* 60 Hsp 70 Hsp 96	Ποικίλα παθογόνα Gram+ βακτήρια Staph epidermidis Trypanosoma cruzi Treponema maltophilum M. tuberculosis Απόπτωση κυττάρων Schwann στη λέπρα Νόσος Chaga Neisseria Μυκητιασική σήψη Περιοδοντική νόσος Porphyromonas GingivalisΙλαρά Candida Cryptococcus neoformans
TLR3	Δίκλωνο RNA (ιοί)	mRNA (self)	
TLR4	LPS (Gram αρνητικά βακτήρια) Βήτα-ντιφενσίνη 2 (beta-defensin2_ M tuberculosis HSP65 Μαννάνη Hsp60 (Chlamydia pneumoniae) Γλυκουρονοξυλομαννάνη Ταξόλη (φυτά) Πρωτεΐνες σύντηξης (RSV) Πρωτεΐνες φακέλου (MMTV)) Zymosan (μύκητες)	Hsp60 Hsp70 Hsp60 Hsp96 Ινονεκτίνη EDA domain Ολιγοσακχαρίδια υαλουρονικού οξέος	Gram-αρνητικά βακτήρια Σηπτική καταπληξία Chlamydia trachomatis Chlamydia pneumoniae Συγκριμένοι ιοί π.χ. RSV M tuberculosisCandidaCryptococcus neoformans MMTV(Mouse mammary-tumour-virus)
TRL5	Φλαγγελίνη(βακτήρια)	-	Flagellated bacteria, eg. Salmonella
TLR6	Δι-άκυλο λιποπεπτίδια(μυκόπλασμα) Θερμικά ασταθής διαλυτός παράγοντας (group B streptococcus) Διαλυτή στη φαινόλη μοδουλίνη(<i>Staphylococcus</i>) Διμερή με TLR-2 Zymosan Λιποτεϊχοϊκό οξύ	Πολυσακχαριδικά θειϊκής ηπαράνης Ινωδογόνο	Gram θετικά βακτήρια Μύκητες
TLR7	Μονόκλωνο ιϊκό RNA Ιμιδαζοκινολίνη (συνθετικές ενώσεις) Λοξιριμπίνη (συνθετικές ενώσεις) Βρωμοπυριμδίνη (συνθετικές ενώσεις)	-	Πιθανή χρήση ως συμπληρωματική θεραπεία έναντι του καρκίνου Λοιμώξεις από ιούς
TLR8	Μονόκλωνο ιϊκό RNA Ιμιδαζοκινολίνη (συνθετικές ενώσεις)	-	Λοιμώξεις από ιούς
TLR9	Μη μεθυλιωμένο CpG DNA (βακτήρια)	Χρωματίνη ΣυμπλέγματαIgG	Λοιμώξεις από ιούς π.χ. HSV και βακτήρια
TLR10	?	-	
TLR11	Παράγοντες από ουροπαθογόνα βακτήρια		

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns



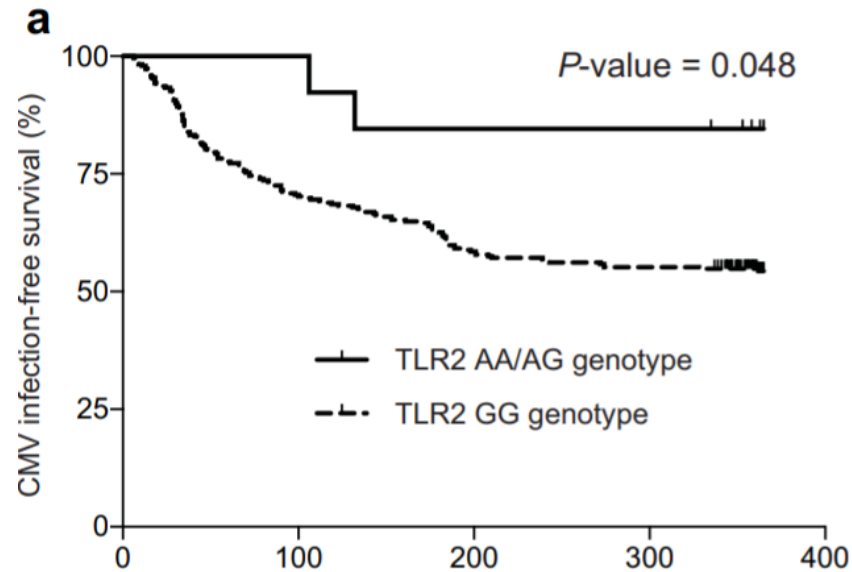
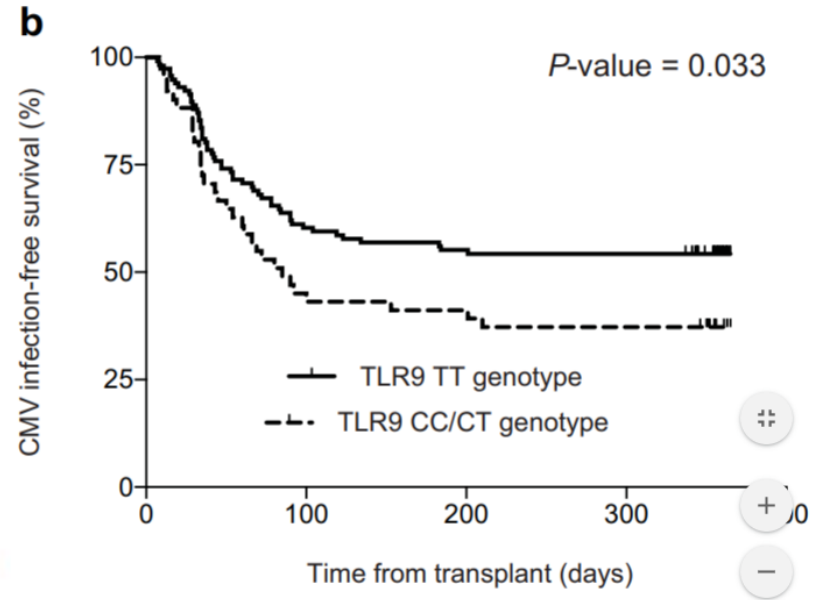
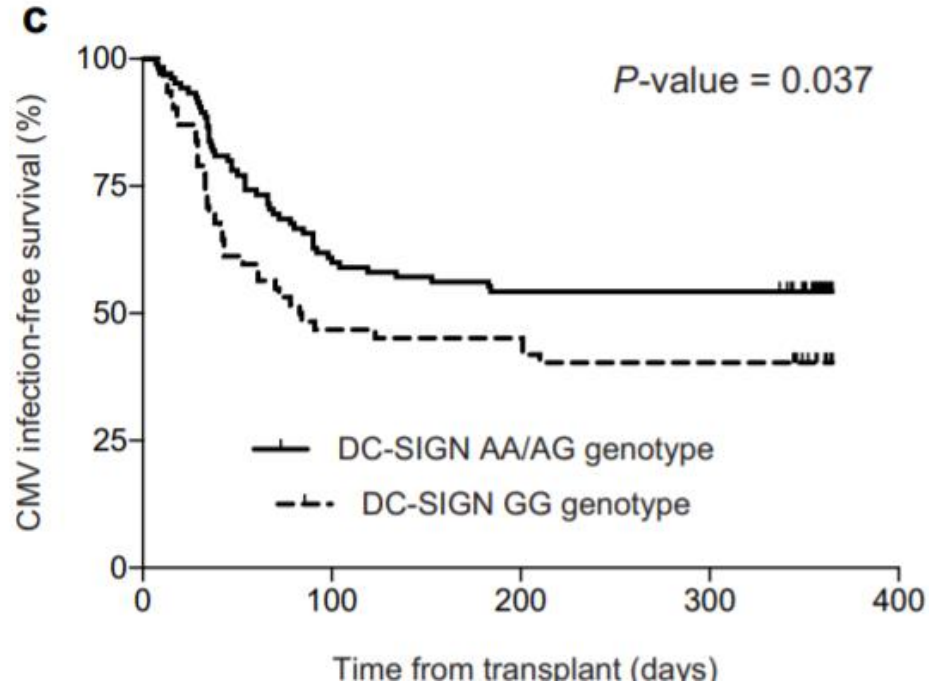
Cohen, et al. *Lancet* 2001;358:776

Ferwenda B, et al *Mol Med* 2008;14:346

TLR-2

- Εξέχοντα ρόλο στις λοιμώξεις από gram-θετικά βακτήρια
- TLR-2 knock-out ποντίκια είναι ευπαθή σε λοιμώξεις από *Staph. Aereus*, *Borellia Burgdoferi*
- Arg677Trp, Arg753Gln
- Μειωμένη δραστηριότητα Nf-kB
- Arg677Trp σχετίζεται με λεπτα.
- Arg753Gln μειωμένη παραγωγή TNF-α in vitro μετά από διέγερση με *M. Tuberculosis*, *M. Leprae*, *Treponema Pallidum*, *Borrelia Burgdoferi*
- Πιθανή ευπάθεια σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις και λοίμωξη από CMV και σήψη από *Candida*

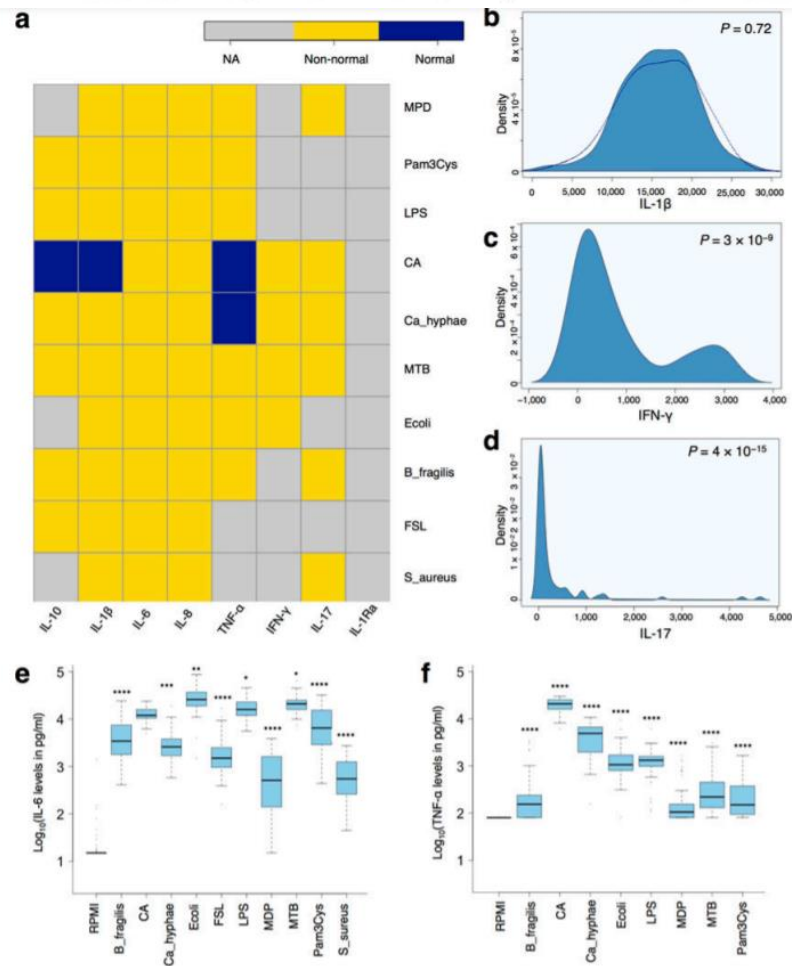
CMV και γενετική ετερογένεια



Συγκεκριμένοι
πολυμορφισμοί στους
υποδοχείς TLR-2, TLR-9, DC-
SIGN, IL-28 σχετίστηκαν με
ευπάθεια σε CMV λοίμωξη

Inter-individual variability and genetic influences on cytokine responses against bacterial and fungal pathogens

Yang Li^{1, #}, Marije Oosting^{2, #}, Patrick Deelen^{1, 3}, Isis Ricaño-Ponce¹, Sanne Smeekens², Martin Jaeger², Vasiliki Matzaraki¹, Morris A. Swertz^{1, 3}, Ramnik J. Xavier^{4, 5}, Lude Franke¹, Cisca Wijmenga^{1, *}, Leo A.B. Joosten^{2, *}, Vinod Kumar^{1, *}, and Mihai G. Netea^{2, *}



TLR-5

392 Arg→TER:

- Αδυναμία διέγερσης NF-κβ σε κυτταρικές σειρές φορείς του πολυμορφισμού
- ευπάθεια στη νόσο των λεγεωναρίων
- Σχετίστηκε με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού

The common HAQ STING variant impairs cGAS-dependent antibacterial responses and is associated with susceptibility to Legionnaires' disease in humans

Juan S. Ruiz-Moreno¹, Lutz Hamann², Javeed A. Shah^{3,4}, Annelies Verbon⁵, Frank P. Mockenhaupt⁶, Monika Puzianowska-Kuznicka^{7,8}, Jan Naujoks¹, Leif E. Sander^{1,9}, Martin Witzentrath^{1,9,10}, John C. Cambier¹¹, Norbert Suttorp^{1,9,10}, Ralf R. Schumann², Lei Jin¹², Thomas R. Hawn³, Bastian Opitz^{1,9*}, CAPNETZ Study Group[†]

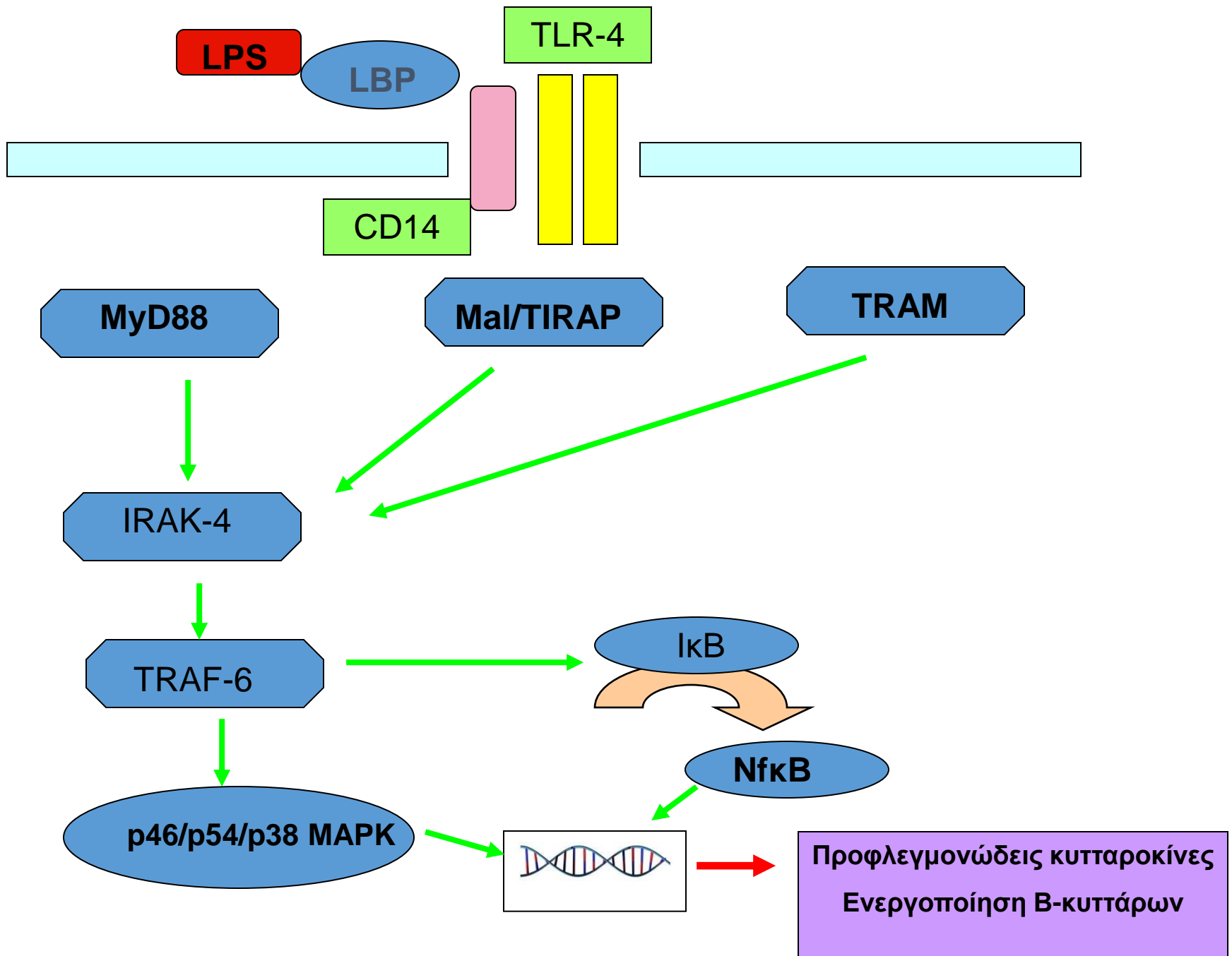
1 Department of Internal Medicine/Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, **2** Institute of Microbiology and Hygiene, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health Berlin, Berlin, Germany, **3** Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, United states of America, **4** VA Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington, United states of America, **5** Department of Medical Microbiology and Infectious diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, **6** Institute of Tropical Medicine and International Health, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, **7** Department of Human Epigenetics, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland, **8** Department of Geriatrics and Gerontology, Medical Centre of Postgraduate Education, Warsaw, Poland, **9** German Center for Lung Research (DZL), Germany, **10** CAPNETZ STIFTUNG, Hannover, Germany, **11** Department of Immunology and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, United States of America, **12** Department of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America

[†] Membership of the CAPNETZ Study Group is provided in the Acknowledgments.

* bastian.opitz@charite.de

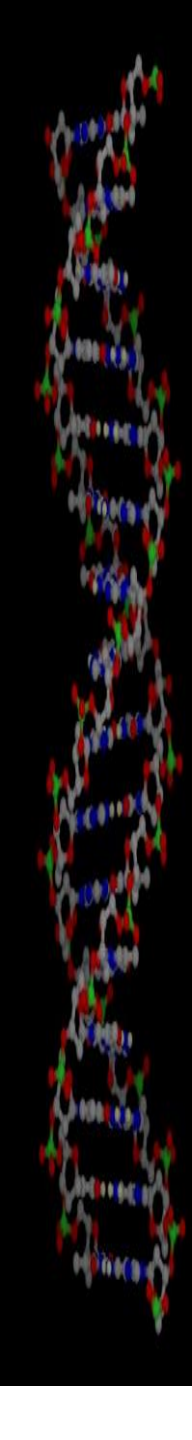
JA,
uznicka
riant
nses

log
[urnal.](#)



Asp299Gly ή A896G Thr399Ile ή C1196T

- Η φορεία των πολυμορφισμών σχετίζεται με μειωμένη αντίδραση στην εισπνεόμενη LPS σε υγιείς εθελοντές
- Τα αποτελέσματα αυτά έχουν αρχίσει να αμφισβητούνται
- Διέγερση ολικού αίματος φορέων των πολυμορφισμών δε διαφέρει στην παραγωγή TNF-α και IL-10
- Αντικρουόμενα τα δεδομένα για το αν σχετίζονται με ευπάθεια στις gram αρνητικές λοιμώξεις
- Ενοχοποιείται η φορεία του ASp299Gly με τον άγριο τύπο Thr399Ile για την ύπαρξη ενός φλεγμονώδους προφίλ συμβατού με προδιάθεση για σηπτική καταπληξία
- Δεν αποδείχτηκε συσχέτιση με ευπάθεια σε μηνιγγίτιδα
- Αντίθετα φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διάχυτης καντιντίασης
- Μελέτες δείχνουν ότι η συνύπαρξη του Thr399Ile δρα «εξουδετερωτικά» για την Asp299Gly
- Η συνύπαρξη των πολυμορφισμών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε HIV ασθενείς με $CD4 < 100 \text{ cells/mm}^3$

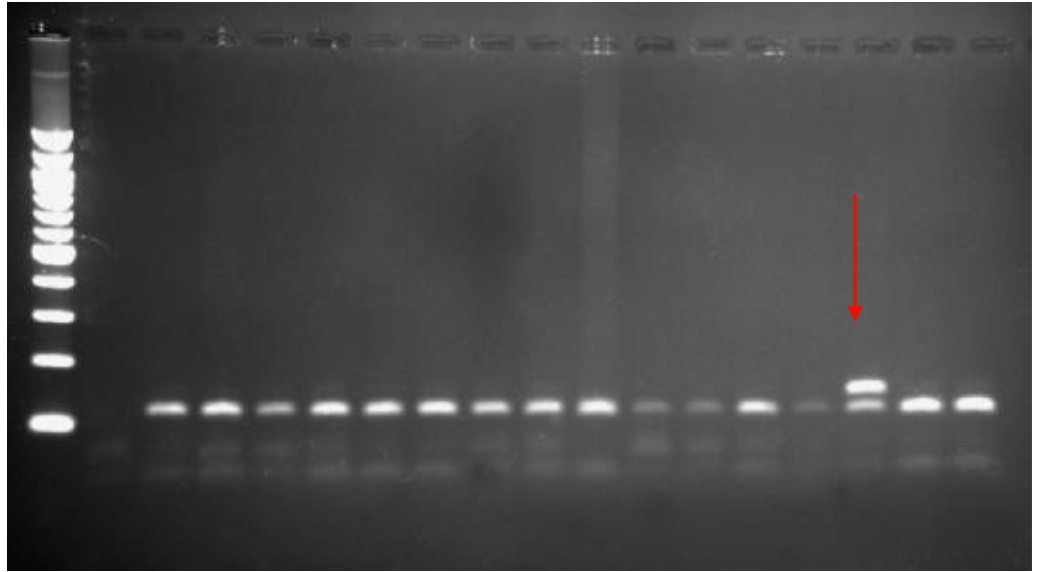
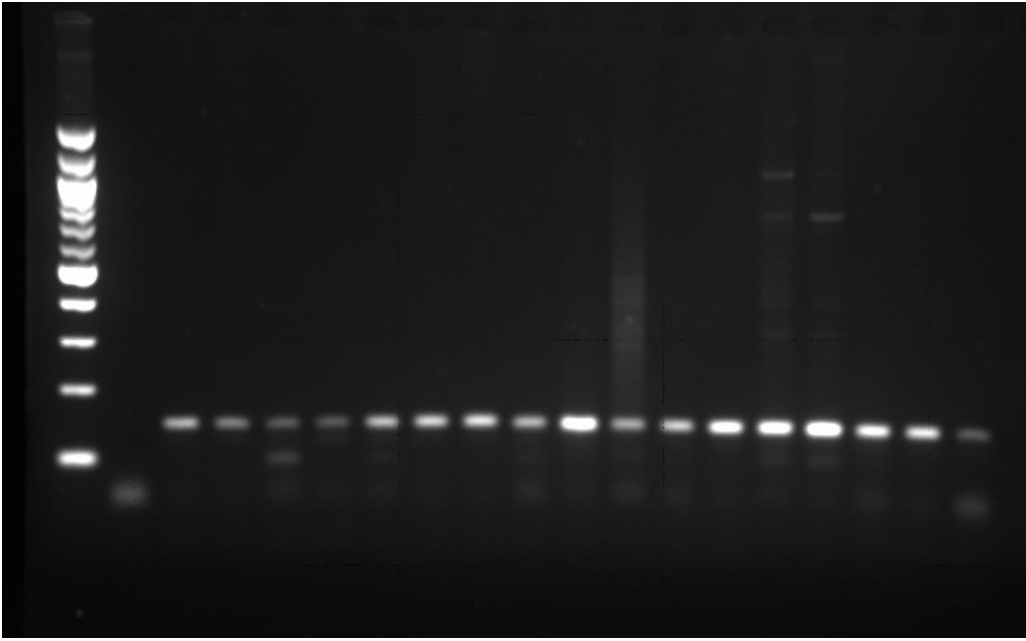
- 
- 109 ασθενείς
 - Διάγνωση λοίμωξης H1N1 με ανάστροφη RT-PCR
 - Λήψη 2cc ηπαρινισμένου φλεβικού αίματος
 - Απομόνωση DNA
 - Ενίσχυση της ακολουθίας TNF-α -376 με τη χρήση των κάτωθι εκκινητών:
 - Asp299Gly forward(5'-ATA CTT AGA CTA CTA CCTCCA TG)
 - Asp299Gly reverse(AGC CTT TTG AGA GATT)
 - Thr399Ile forward(5'-GCTGTT CTC AAA GTG ATT TTG GGA)
 - Thr399Ile reverse(CAC TCA TTT GTT TCA AAT TGG AAT G-3TG AGT-3')

↓

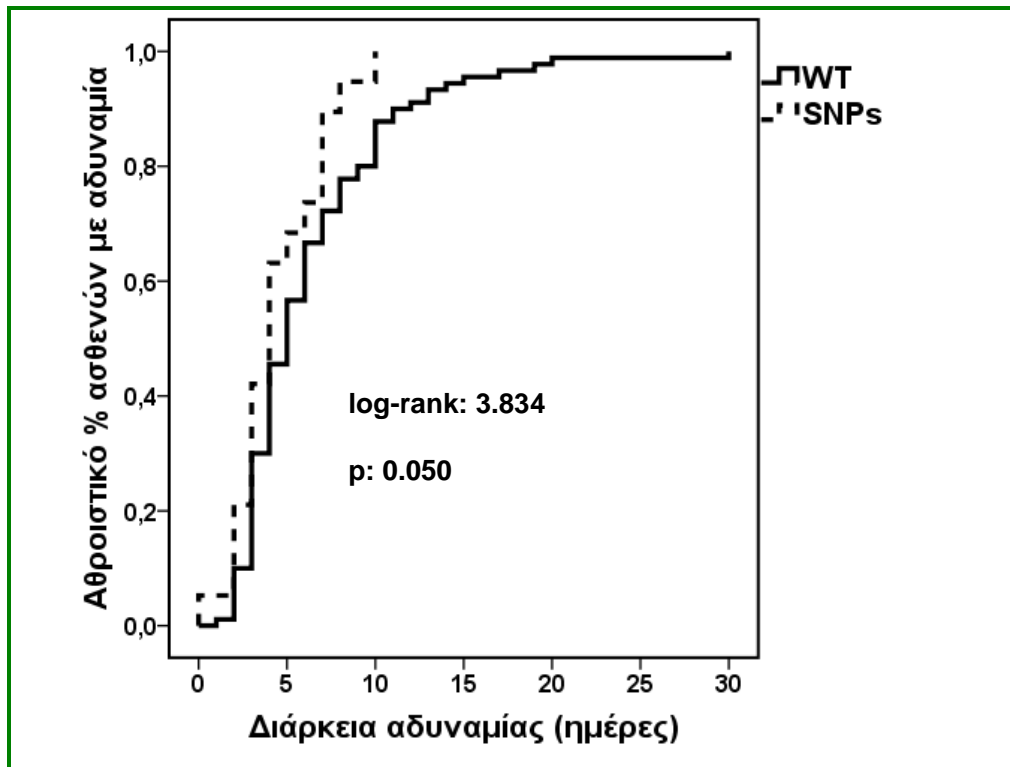
Πέψη με ενδονουκλεάση
περιορισμού Nco1 και Hinf1
αντίστοιχα

↓

Ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της αντίδρασης σε τζελ
αγαρόζης 2% προς οπτικοποίηση των διαφορών μεγέθους
των θραυσμάτων



Αποτελέσματα-Συμπεράσματα



19 ασθενείς ήταν ετεροζυγώτες και των δύο SNPs. Οι χρόνοι αποδρομής του αισθήματος κακουχίας των ασθενών στους φορείς του αγρίου-τύπου γονιδίων και στους ετεροζυγώτες δίνονται στο Σχήμα

Η παρουσία SNPs του γονιδίου *TLR4* συνοδεύεται από βραχύτερη αποδρομή του αισθήματος αδυναμίας μετά λοίμωξη από τον ιό 2009 H1N1.

CD14

- PRR με κυριότερο συνδέτη την LPS.
- Το γονίδιο του εδράζει στην περιοχή 5q331
- Απαντάται και σε διαλυτή μορφή μετά από ενζυματική διάσπαση του από τη κυτταρική μεμβράνη
- Αυξημένα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα έχουν σχετιστεί με σηπτική καταπληξία και αυξημένη θνητότητα σε βακτηριακές λοιμώξεις
- Υπερέκφραση του υποδοχέα σε διαγονιδιακά ποντίκια σχετίζεται επίσης με ευπάθεια στην καταπληξία
- -159C/T συνδέεται με αυξημένο αριθμό υποδοχέων, αυξημένα επίπεδα CD14 στον ορό
- Μια μελέτη των Gibot et al τον συνδέει με ευπάθεια στη σήψη και αυξημένη θνητότητα υπάρχουν όμως άλλες τρεις μελέτες με αντιθετα ευρήματα

IL-1 β , IL-1 α , IL-1Ra

- Η IL-1 β εκκρίνεται από τα μακροφάγα κατά τη διάρκεια του SIRS
- -511C/T προκαλώντας αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα
- IL-1Ra knock out ποντίκια εμφανίζουν αυξημένη θνητότητα λόγω σήψης
- Υψηλά επίπεδα IL-1/IL-Ra σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα στη σήψη

IL-1 β , IL-1 α , IL-1RN

- Q13-21 στο χρωμόσωμα δύο
- Πολυμορφική περιοχή στο εσώνιο δύο του γονιδίου IL-1RN περιέχει μια ποικιλία VNTR (variable number tandem repeats) μεγέθους 86bp και αναφέρεται ως IL-RN*
- Έχουν περιγραφεί πέντε αλληλόμορφα με συχνότερο το IL-1RN*1 που φέρει δύο αντίγραφα της αλληλουχίας
- Πιθανώς επηρεάζει την πρωτεϊνοσύνθεση και το ρυθμό μεταγραφής
- IL-1RN*2 εμφανίζουν ευπάθεια στη σήψη, αυξημένη θνητότητα από σοβαρή σήψη και αποτελεί πιθανό σημαντικό δείκτη υψηλού κινδύνου
- Συνδεδεμένος με τον +2018C/T στο εσώνιο δύο που επίσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από σήψη.

IL-6

- Αποτελεί επιβεβαιωμένο δείκτη σοβαρότητας του σηπτικού συνδρόμου
- Παράγεται εκτός από λευκοκύτταρα από λιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και μυοκύτταρα
- Ισχυρή προφλεγμονώδη κυτταροκίνη με σημαντικό ρόλο στην εκκαθάριση των βακτηρίων και στην εκκίνηση της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης

IL-6

-174G/C

- Η παρουσία C αλληλίου σχετίζεται με μειωμένη έκκριση IL-6
- Δεν συσχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια ή θνητότητα από σήψη
- Δεν ανευρέθη συσχέτιση με τη σοβαρότητα της πνευμονίας της κοινότητας και τη φορεία του πολυμορφισμού

Genetic susceptibility to pneumonia

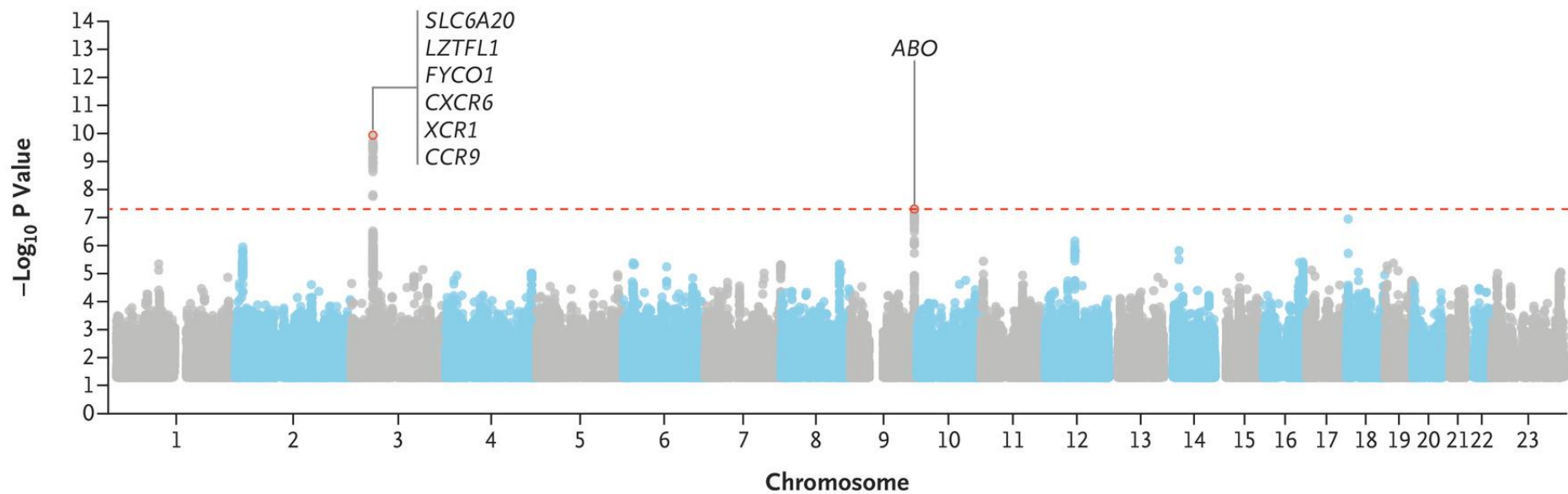
Grant W Waterer ¹, Richard G Wunderink

Affiliations + expand

PMID: 15802163 DOI: [10.1016/j.ccm.2004.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.10.002)

Abstract

The persistent mortality from community-acquired pneumonia may be explained by genetic predisposition. Specific mutations or polymorphisms in host response genes that are associated with adverse outcomes from infection can be grouped into four categories: antigen recognition, proinflammatory responses, anti-inflammatory responses, and effector mechanisms. Mannose-binding lectin polymorphisms have a more dominant role in pneumonia when compared with other pattern recognition molecules such as the toll-like receptors. The roles of TNF and lymphotoxin alpha polymorphisms remain unclear despite extensive study. IL-10 and IL-1 receptor antagonist polymorphisms have an important role in the anti-inflammatory response. Specific organ dysfunction, such as ARDS or DIC, may be related to polymorphisms in specific effector genes.



Meta-Analysis

> N Engl J Med. 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.

Epub 2020 Jun 17.

Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

Severe Covid-19 GWAS Group; David Ellinghaus¹, Frauke Degenhardt¹, Luis Bujanda¹, Maria Buti¹, Agustín Albillos¹, Pietro Invernizzi¹, Javier Fernández¹, Daniele Prati¹, Guido Baselli¹, Rosanna Asselta¹, Marit M Grimsrud¹, Chiara Milani¹, Fátima Aziz¹, Jan Kässens¹, Sandra May¹, Mareike Wendorff¹, Lars Wienbrandt¹, Florian Uellendahl-Werth¹, Tenghao Zheng¹, Xiaoli Yi¹, Raúl de Pablo¹, Adolfo G Chercoles¹, Adriana Palom¹, Alba-Estela Garcia-Fernandez¹, Francisco

ΡΟΛΟΣ TNF-α

Raabe T, et al. J Biol Chem 1998;273:974

Coibra R, et al. Surg Infect 2005;6:73

Reinhart k, et al. Crit Care Med 2001;29:S121

- Ο TNF-α εκκρίνεται νωρίς στην εξέλιξη του σηπτικού συνδρόμου και είναι καταλυτικός παράγοντας στον καταρράκτη της σήψης και την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χυμοκινών που οδηγούν σε «ανοσοπαράλυση».
- Σε ζωικά πρότυπα έχει καταδειχθεί ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ σηπτικής καταπληξίας, συνδρόμου πολλαπλής οργανικής ανεπάρκεια και παραγωγής TNF-α.
- Στον άνθρωπο η χορήγηση αντι-TNF-α παραγόντων στη θεραπεία της σήψης δεν έδωσε τα αποτελέσματα που αναμένονταν.

Πολυμορφισμοί TNF-α

- Τα γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή TNF-α εδράζουν στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος έξι στην περιοχή HLAIII (human leukocyte antigen -308G/A, -376G/A,-238G/A)
- Η παρουσία του αλληλίου A σχετίζεται με αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα
- Ο -376G/A επηρεάζει την πρόσδεση του μεταγραφικού παράγοντα OCT-1 στην περιοχή προαγωγής πιθανώς τροποποιώντας έτσι τον ρυθμό μεταγραφής του TNF-α.
- Ο -308G/A αναφερόταν μέχρι πρόσφατα ως high secretor όμως υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες ως προς την επίδρασή του στην έκκριση TNF-α πιθανώς λόγω της ποικιλίας στον αριθμό των υπό εξέταση δειγμάτων, τη διαφορετική ποσότητα LPS και τη διέγερση μονοκυττάρων, μονοπυρήνων ή ολικού αίματος.

SNP	Αριθμός ατόμων	Μελετώμενη νόσος/σύνδρομο	Αποτελέσματα	Βιβλιογραφία
308 G/A	89	Ασθενείς με σηπτική καταπληξία εντός της μονάδας εντατικής θεραπείας	Αυξημένη ευπάθεια σε σηπτική καταπληξία και αυξημένη θνητότητα στους φορείς του πολυμορφισμού.	Mira JP et al., <i>JAMA</i> . 1999 ;282:561–568.
308	112	Ασθενείς μετεγχειρητικοί βαρέως πάσχοντες 42 με σηπτική καταπληξία	Φορεία του αλληλίου A σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα και αυξημένη έκκριση TNF-α σε εγκατεστημένη σηπτική καταπληξία-δε σχετίστηκε όμως με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της	Tang GJ, Huang SL, Yien HW, et al. <i>Crit Care Med</i> . 2000 ;28:2733–2736.
308 A/A	280	Ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας 80 με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου 1 30 με σηπτική καταπληξία-	Φορεία AA γονοτύπου είτε για τον TNF-β είτε για τον 308 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο 18.0% έναντι 6.8% ανάπτυξης σηπτικής καταπληξίας (p=0.006, RR 2.51.) Ο απλότυπος TNF 250A:308G συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα σηπτικής καταπληξίας ενώ ο 250G:308G με μειωμένο.	Waterer GW, et al <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2001 ; 163: 1599–1604
308 G/A	37	Ασθενείς με σηπτική καταπληξία	Υψηλότερα επίπεδα TNF-α σε ασθενείς με γονότυπο TNF-2 το πρώτο εικοσιτετράωρο σημαντικό (p<0.01) και υψηλότερη θνητότητα (p=0.03).	Appoloni et al., <i>Am J Med</i> . 2001 ;110:486–488
308 G/A	155	Ασθενείς με βαρέα τραύματα, 60 με απλή σήψη, 21 με σοβαρή σήψη και 18 με σηπτική καταπληξία	το αλληλίο A σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής σήψης (OR 4.6, CI 1.9-10.9) ευπάθεια σε σηπτική καταπληξία (p=0.016) και αυξημένο κίνδυνο θανάτου (OR 2.1, CI 1.9-10.9).	O'Keefe et al., <i>Trauma</i> . 2002 ;52: 817–825

308 G/A	88	Ασθενείς με MODS	Υψηλότερη συχνότητα του πολυμορφισμού στην ομάδα ασθενών σε σχέση με αυτή των υγιών μαρτύρων $p < 0.05$	Reid CL, et al., <i>Crit Care Med.</i> 2002 ;30:2216–2221.
308 G/A	69	Ασθενείς με σήψη οφειλόμενη σε <i>Str. Pneumoniae</i>	Δε βρέθηκε συσχέτιση-	Schaaf BM et al.. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2003 ;168:476–480.
308 G/A	90	Ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας	Δεν παρατηρήθηκε καμμία συσχέτιση ανάμεσα στη σοβαρότητα της πνευμονίας της κοινότητας και του πολυμορφισμού 308 G>A.	Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al. Association <i>Thorax.</i> 2003 ;58:154–156.
308 G/A	159	Ασθενείς με εγκαύματα	Η φορεία του αλληλίου A σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο (41% έναντι 17% για τους ομόζυγους GG ασθενείς, $p = 0.002$) εμφάνισης σοβαρής σήψης.	Barber RC, et al., <i>J Med Genet.</i> 2004 ;41:808–813.
308 G/A	67 64% σηπτικοί	Ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και διαλείπουσα αιμοδιάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση τον δείκτη APACHE II (προσαύξηση ανά δέκα μονάδες) η θνητοτητα ήταν μεγαλύτερη στους φορείς του πολυμορφισμού σε κάθε επίπεδο του δείκτη ($p = 0.03$)	Jaber BL et al., <i>Cytokine.</i> 2004 ;25:212–219

TNF-a 308. TNF-a - 238	213	Ασθενείς με σήψη και σηπτική καταπληξία	Καμμία συσχέτιση	Gordon AC, et al., <i>Genes Immun.</i> 2004 ;5: 631–640
308 G/A	212	Ασθενείς με ARDS	Συσχετίστηκε η φορεία του αλληλίου A με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ARDS σε έδαφος άμεσης πνευμονικής βλάβης αλλά αυξημένη θνητότητα εντός 60 ημερών από ARDS ιδιαίτερα σε νεότερους <67 ετών.	M.N. Gong et al. <i>Eur Respir J.</i> 2005 ;26:382–389.
308 G/A	197	Βαρέως πάσχοντες	Η συχνότητα του πολυμορφισμού ήταν συχνότερη στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων (p=0.04). η θνητότητα από σήψη ήταν μεγαλύτερη στους φορείς του πολυμορφισμού (p=0.01)	65. Nakada TA, et al., <i>J Surg Res.</i> 2005 ;129: 322–328.
308 G/A	159	Ασθενείς με σοβαρά τραύματα 45 % σήψη	Το αλληλίο A σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα, ανάπτυξη σηπτικού συνδρόμου και επίπεδα TNF-a καθώς και με σημαντική επίδραση στο προφίλ της φλεγμονώδους απόκρισης.	Menges T et al., <i>Crit Care Med.</i> 2008 May;36(5):1456-62, e1-6

<p>308 G/A 238 G/A</p>	<p>215</p>	<p>Ασθενείς με SIRS ανεπάρκεια ενός οργάνου εντός ΜΕΘ</p>	<p>Βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αλληλίου A του 238 ($p=0.0063$) και των δύο γονοτύπων LTA +252G, TNF -1031T, TNF -308G, TNF -238A και LTA +252G, TNF-1031T, TNF-308A και TNF-238A ($p=0.0120$ and 0.0098, αντίστοιχα) και της θνητότητα εντός της μονάδας εντατικής θεραπείας</p>	<p>John V. Pappachan Et al., Immunogenetics 2009 Aug 28</p>
------------------------------------	------------	---	--	--

Η φορέα τουλάχιστον ενός SNP στην προαγωγό περιοχή μειώνει το χρόνο εμφάνισης πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα μετά από διασωλήνωση.

Epub 2013 Apr 8.

Associations between TNF- α polymorphisms and pneumonia: a meta-analysis

Li Li ¹, Wei Nie, Weifeng Li, Weifeng Yuan, Wenjie Huang

Affiliations [+](#) expand

PMID: 23577187 PMCID: PMC3620059 DOI: [10.1371/journal.pone.0061039](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: Several studies evaluated the associations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) polymorphisms with pneumonia in different populations. However, the results were conflicting and controversial.

Methods: Databases including PubMed, Embase, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched to find relevant studies. Data were extracted independently by two investigators. Crude odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were estimated.

Results: Twelve case-control studies and one cohort study were included. Overall, no association between TNF- α -308A/G polymorphism and pneumonia risk was observed for AA +AG vs. GG (OR = 1.13; 95% CI 0.99-1.30; P = 0.07). In addition, TNF- α -308A/G polymorphism was not associated with

1. Τρεις μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί(SNPs-single nucleotide polymorphisms) έχουν περισσότερο συσχετιστεί με τη σήψη και ευπάθεια σε λοιμώξεις και αφορούν την υποκατάσταση γουανίνης από αδενίνη στις θέσεις -376, -238, -308 του εκκινητή του γονιδίου του TNF-α αντίστοιχα.

2. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 μελετών κατέδειξε ότι η φορεία του πολυμορφισμού TNF-α -308G/A σχετίζεται με ευπάθεια στη σήψη αλλά όχι με αυξημένη θνητότητα.

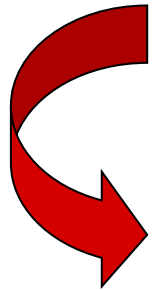
Imahara SD, Curr Opin Crit Care 2004;10:318
Teuffel O, Crit Care Med 2010;38:276

Σύνολο ασθενών που εξετάσθηκαν ως προς την καταλληλότητα= 245

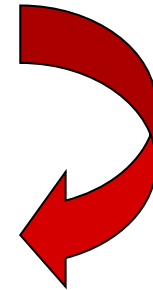


Εξαιρέθηκαν=32
•δεν ανέπτυξαν VAP=22
•ουδετεροπενικοί=6
•λήψη κορτικοστεροειδών=4

Αριθμός ασθενών που εισήχθησαν στην μελέτη: 213



Φορεία έστω και ενός A αλληλομόρφου και στους τρεις υπό εξέταση πολυμορφισμούς (n=47)



Φορεία του G αλληλομόρφου και στους τρεις υπό εξέταση πολυμορφισμούς (n=166)

Διάρκεια μελέτης: Ιανουάριος 2007-Μάρτιος 2012

- Έγγραφη συγκατάθεση
- Ηλικία ≥ 18
- Καυκάσια καταγωγή
- Διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός του ασθενούς τουλάχιστον 48 ώρες πριν την εισαγωγή του στην μελέτη
- Διάγνωση ΠΑ
- Σημεία σηπτικού συνδρόμου

Κριτήρια
εισόδου

- Ουδετεροπενία
- Ηλικία ≤ 18
- Λήψη κορτικοειδών σε δόση $\geq 1\text{mg/kg}$ πρεδνιζόνης για χρονική περίοδο μεγαλύτερη από ένα μήνα

Κριτήρια
αποκλεισμού

Λήψη 2cc ηπαρινισμένου φλεβικού αίματος



Απομόνωση DNA σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Purigen Blood Core Kit C (Qiagen)

Ενίσχυση της ακολουθίας των πολυμορφισμών TNF- α με τη χρήση των κάτωθι εκκινητών:

TNF- α 376 forward (5'-CCT CAG GAC TCA ACA CAG C-3') TNF- α -376 reverse (5'-GGG GAC CAG GTC TGT GGT CTG TTT CCT GTT AA-3')

TNF- α -238 forward (5'-CAGACCACAGACCTGGTC-3')

TNF- α -238 reverse (5'-AAGGATACCCCTCACACTCCCCATCCTCCCGGATC 3')

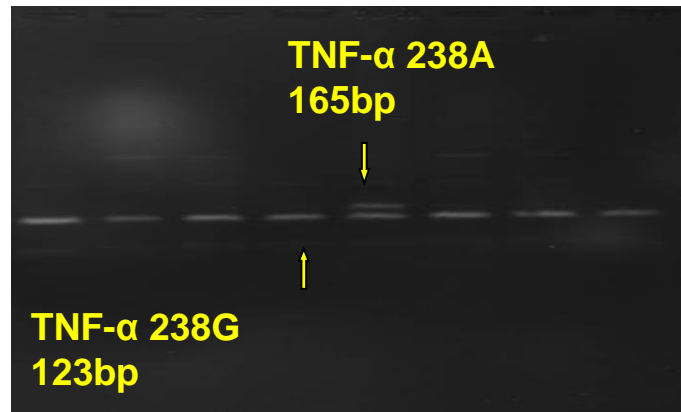
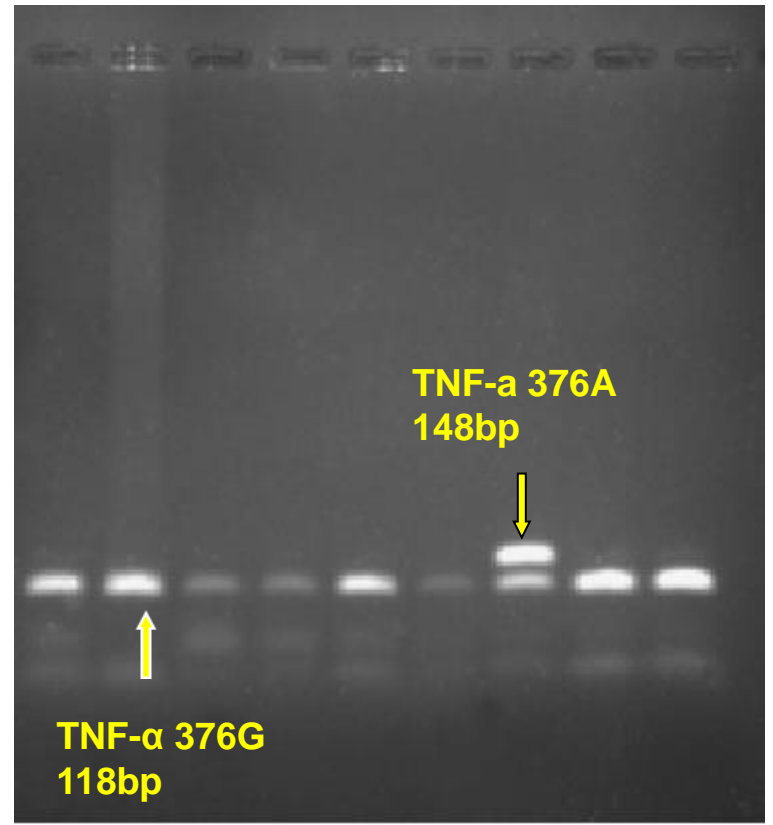
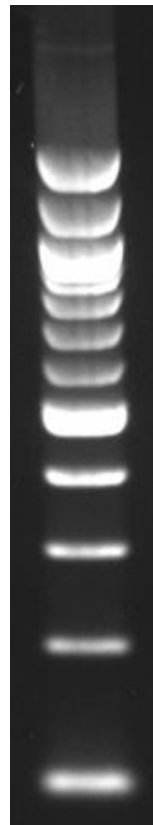
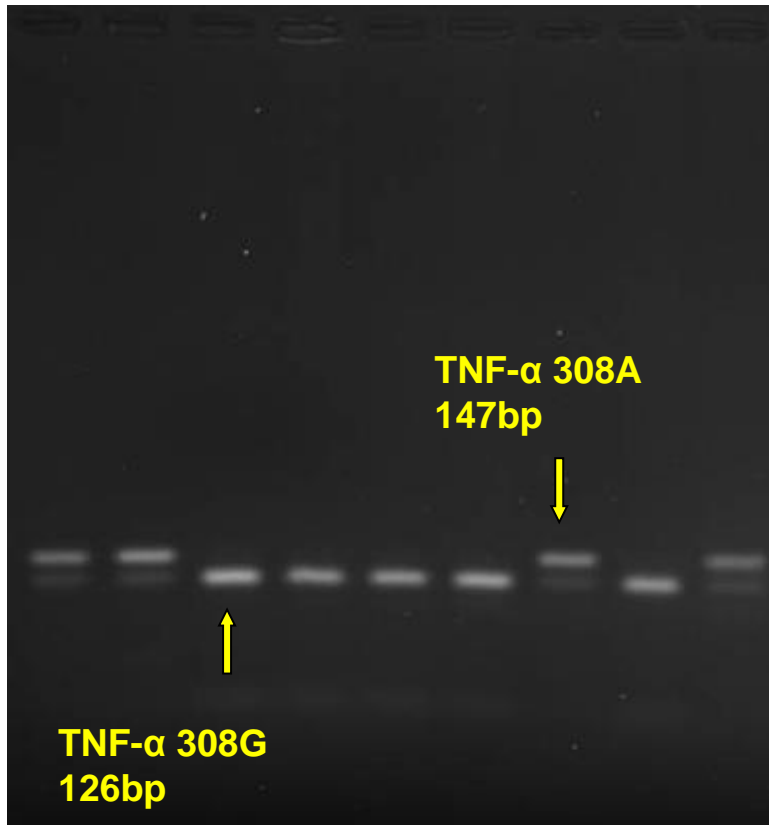
TNF- α -308 forward (5'-GAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3')

TNF- α -308 reverse (5'-GGGACACACAAGCATCAAG-3')

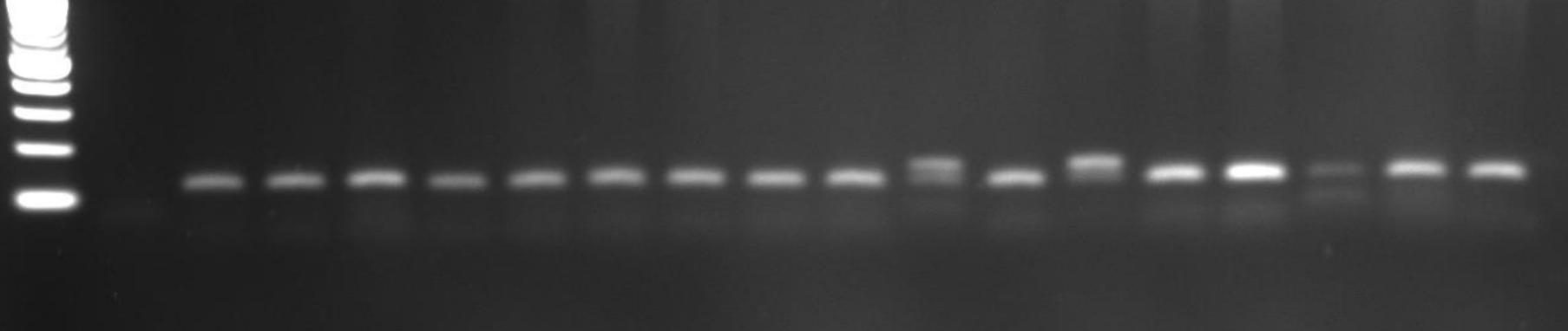
Πέψη με ενδονουκλεάσες περιορισμού Hra1/BamH1/NcoI



Ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της αντίδρασης σε γέλη αгарόζης 2% προς οπτικοποίηση των διαφορών μεγέθους των θραυσμάτων

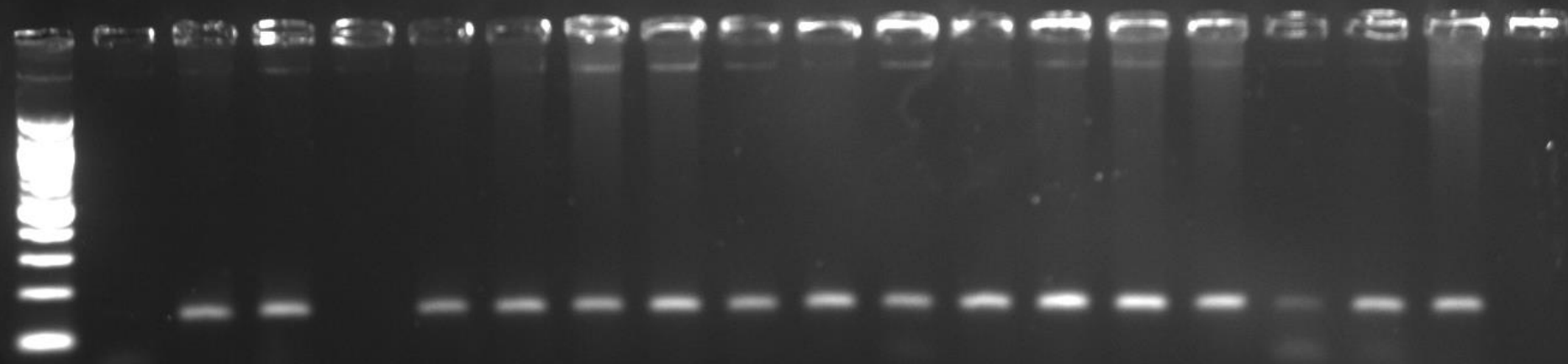


L bl 90 91 92 93 94 95 96 97 98 pctrl 99 100 101 102 103 104 \105

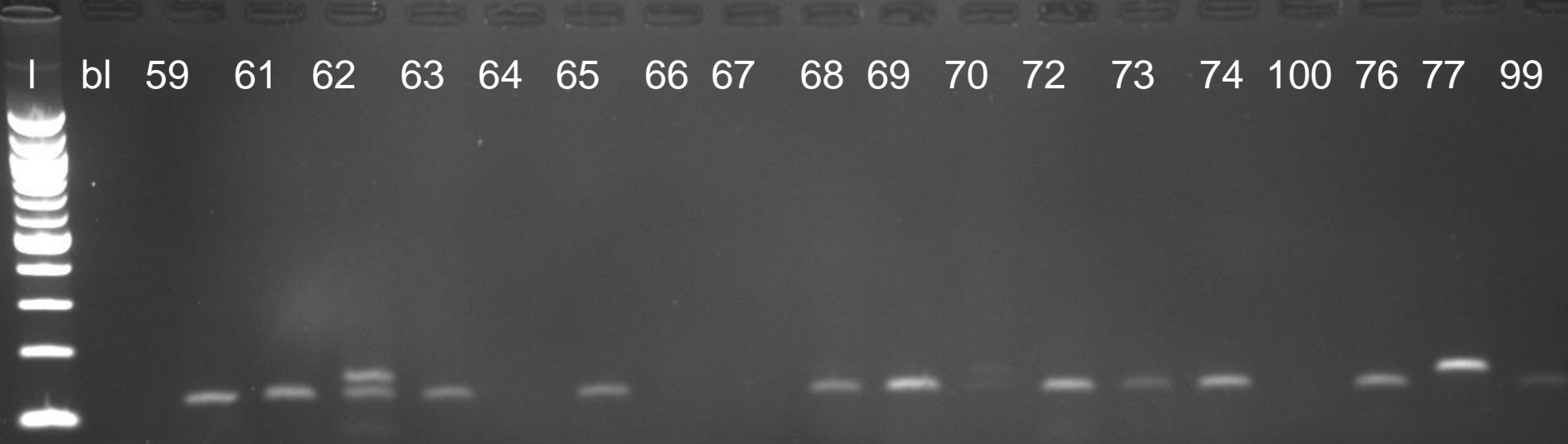


CUTTING
TNF-a 376

L bl 90 91 93 94 95 96 97 98 pctrl 99 100 101 102 103 104 \105



PCR



cutting 8-11-09

IL-10

- Κυρίαρχη αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη
- Εκκρίνεται αντιρροπιακά του TNF-α
- Αυξημένα επίπεδα της αποτελούν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα
- Το γονίδιό της εδράζει στο χρωμόσωμα 1q31-32
- -1082G/A, -819C/T, -592C/A
- ΣΕΛ,ΡΑ
- Στον πολυμορφισμό –1082G/A το αλληλίο G συνδέεται με αυξημένη παραγωγή IL-10, σοβαρότερη πνευμονιοκοκκική νόσο συνοδευόμενη με αυξημένη θνητότητα
- Παρ'όλα αυτά μετέπειτα μελέτες απέτυχαν να τον συνδέσουν με το σηπτικό σύνδρομο

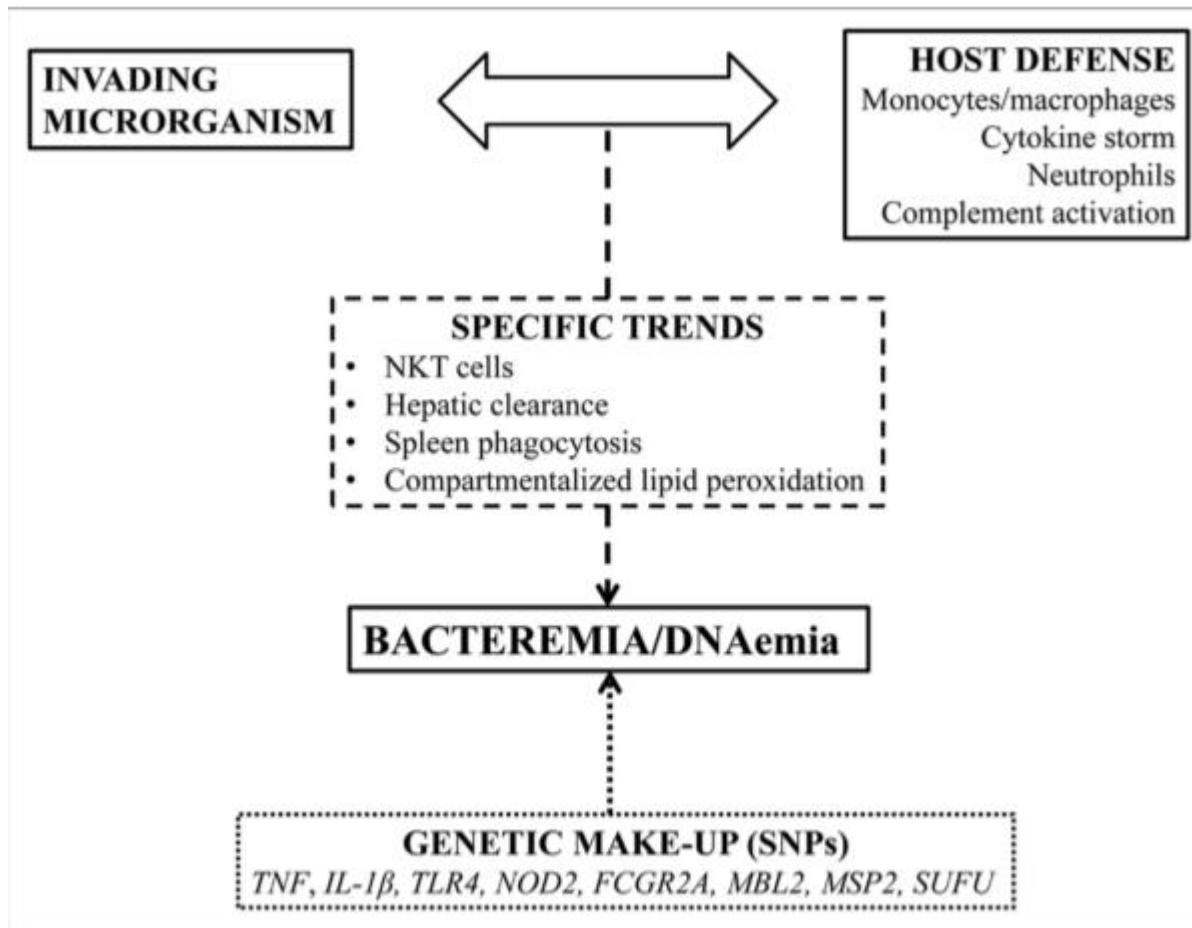


Figure 1. The complex interactions between the invading microorganism and the host defense mechanism ending in bacteremia. These interactions present some unique features in pathogenesis and they are under the influence of the genetic make-up of the host.

The complex pathogenesis of bacteremia: from antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host

Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees

T I Sørensen ¹, G G Nielsen, P K Andersen, T W Teasdale

Affiliations + expand

PMID: 3347221 DOI: [10.1056/NEJM198803243181202](https://doi.org/10.1056/NEJM198803243181202)

Abstract

To assess genetic and environmental influences on adult mortality, we followed 960 families that included children born during the period 1924 through 1926 who were placed early in life with adoptive parents unrelated to them. We evaluated the risks of dying from all causes or from specific groups of causes between the ages of 16 and 58 years for adoptees with a biologic or adoptive parent who died of the same cause before the age of either 50 or 70. We compared these risks with the adoptees' risk of dying from the same causes between the ages of 16 and 58 when either the biologic or adoptive parents were still alive at the ages of 50 and 70. The death of a biologic parent before the age of 50 resulted in relative risks of death in the adoptees of 1.71 (95 percent confidence interval, 1.14 to 2.57) for all causes, 1.98 (1.25 to 3.12) for natural causes, 5.81 (2.47 to 13.7) for infections, 4.52 (1.32 to 15.4) for cardiovascular and cerebrovascular causes, and 1.19 (0.16 to 8.99) for cancers. The death of an adoptive parent resulted in relative risks of death in the adoptees that were close to unity for all causes, natural causes, and infections, 3.02 (0.72 to 12.8) for vascular causes, and 5.16 (1.20 to 22.2) for cancers. A similar but weaker pattern was observed when either a biologic or adoptive parent died before the age of 70. We conclude that premature death in adults has a strong genetic background--especially death due to infections and vascular causes.(ABSTRACT TRUNCATED AT 250 WORDS)