

Chronische Candida- und Herpesinfektionen

Welche Rolle spielt die Immungenetik ?

Dr. Sabine Schütt

Ätiologie und Pathogenese

- Hefepilze der Gattung *Candida* kommen regelhaft als **Kommensale** auf Haut und Schleimhäuten vor

- ca. 350 bekannte *Candida*-Arten, aber nur wenige gelten als Infektionserreger beim Menschen:
 - C. albicans*** (verantwortlich für 60 % der Candidosen)
 - C. parapsilosis*
 - C. glabrata*
 - C. tropicalis*
 - C. krusei*

Ätiologie und Pathogenese

➤ Hefepilze sind eukaryote Organismen:

Zellkern

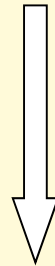
→ DNA

Zellmembran

→ wichtigstes Lipid = Ergosterol

Zellwand

→ Glukan, Mannan, Mannoproteine



**Ziele der
immunologischen Reaktion
und
antimykotischen Therapeutika**

Gesunde, immunkompetente Menschen sind in der Regel von Hefepilzinfektionen nicht betroffen.

- mechanische Barrieren wie Haut und Schleimhaut
- intakte Mikroflora
- kompetentes Immunsystem

Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen

Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

Infektionen durch Candida-Arten sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Letalität abwehrgeschwächter und hospitalisierter Patienten. Die vorliegende Arbeit enthält die gemeinsamen Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Sektion Antimykotische Chemotherapie (PEG-SAC) zu Diagnose und Behandlung invasiver und oberflächlicher Candida-Infektionen. Sie basieren auf publizierten klinischen Studien, Fallserien und Expertenbeurteilung

Rückbildung aller infektionsassoziierten Befunde. Vor Beendigung der antimykotischen Chemotherapie wird eine Fundoskopie zum Ausschluss einer Endophthalmitis oder Chorioretinitis empfohlen. Über diese Kernaussagen hinaus enthält die Arbeit detaillierte Empfehlungen zu speziellen Organ- und Systeminfektionen, zur antimykotischen Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten sowie eine ausführliche Diskussion von Epidemiologie, Klinik und

Infektionen durch Candida-Arten sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Letalität **abwehrgeschwächter und hospitalisierter Patienten.**

Risikofaktoren

Geschwächtes Immunsystem

Immunsuppression durch Kortikoide/Zytostatika

Diabetes mellitus

Granulozytopenie u.a. bei onkologischen Patienten

Haut- oder Schleimhautveränderungen

Zahnprothesen

Antibiotikagabe

Störung der Darmflora

Okklusion („Handschuhträger“)

Kosmetikamißbrauch

Risikofaktoren

Stationärer Aufenthalt und intensivmedizinische Maßnahmen

Ausmaß an Erregerkonfrontation
mechanische Barrieren zerstört

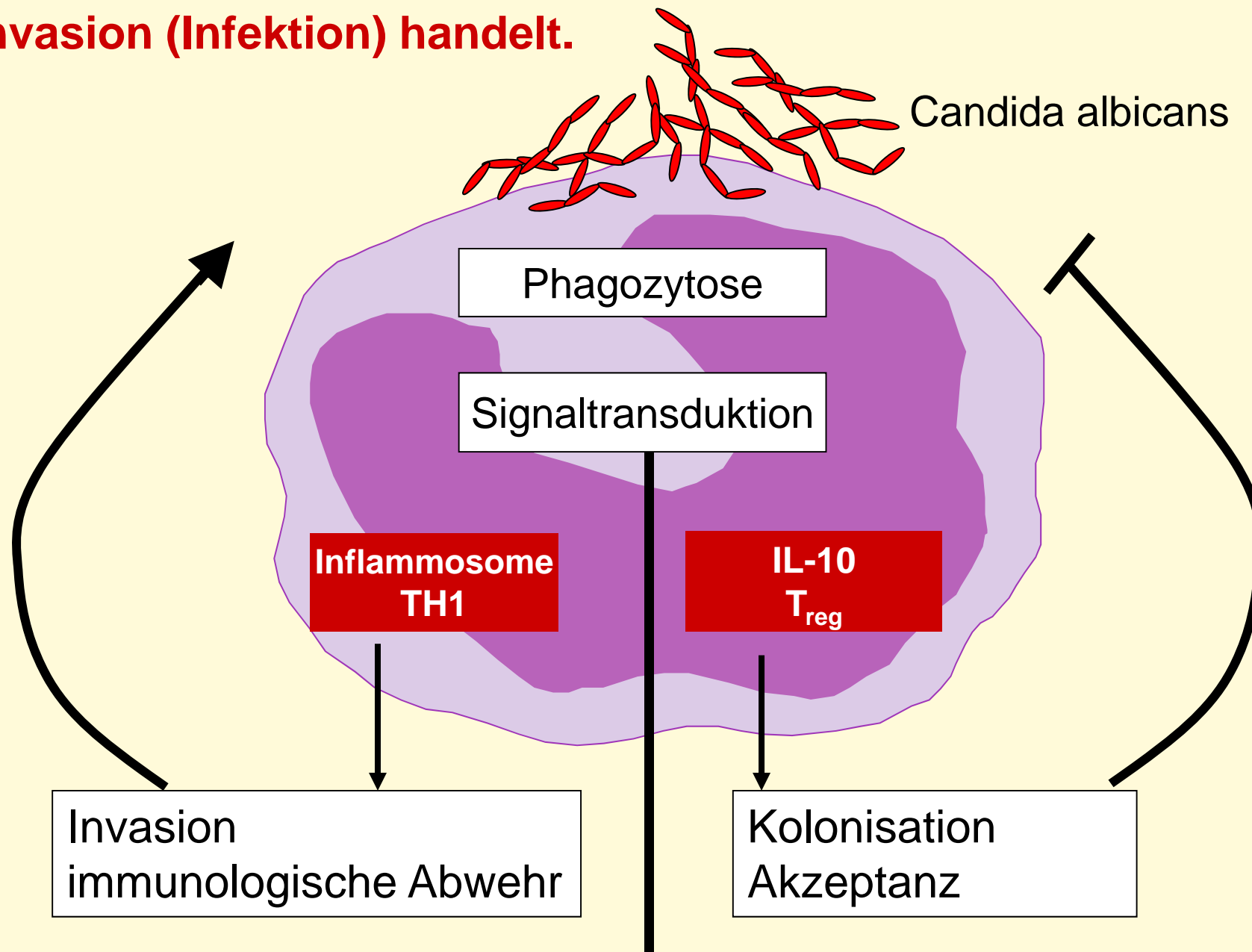
Candida-Biofilmbildung

Katheterbesiedlung, parenterale Ernährung

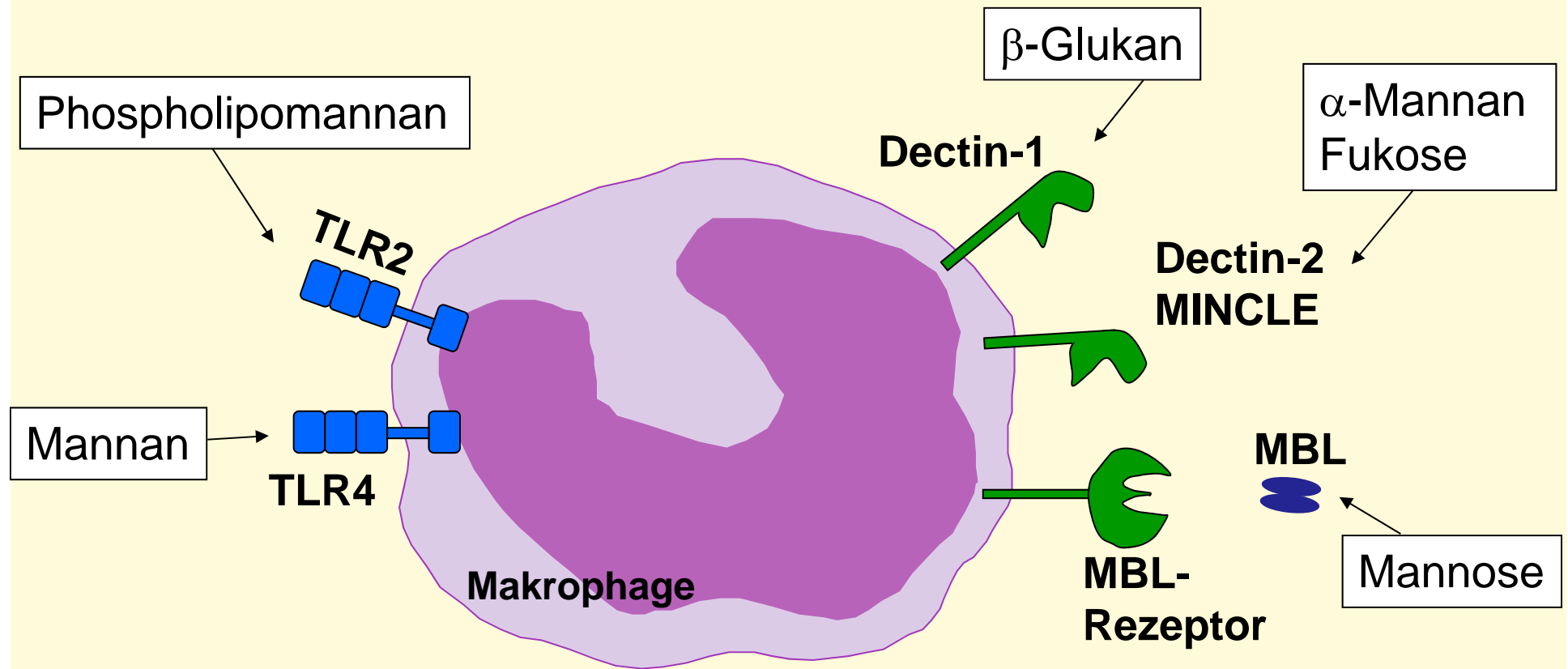
Genetische Faktoren

mono- oder polygen

Das Immunsystem muss bei *C.albicans* permanent entscheiden, ob es sich um einen harmlosen Kommensalen oder um eine Invasion (Infektion) handelt.

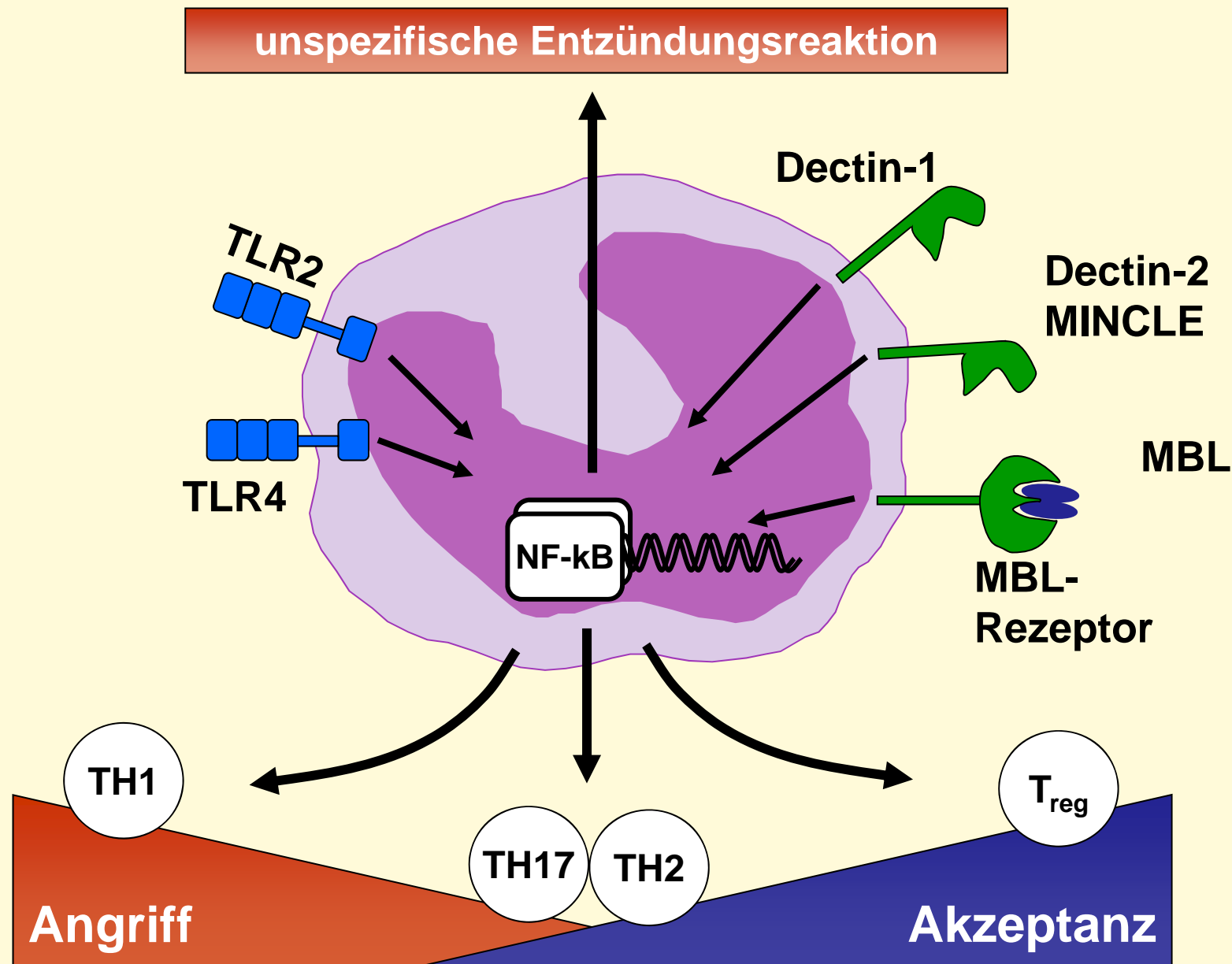


Spezielle Oberflächenrezeptoren auf den Makrophagen erkennen Candida-Bestandteile.

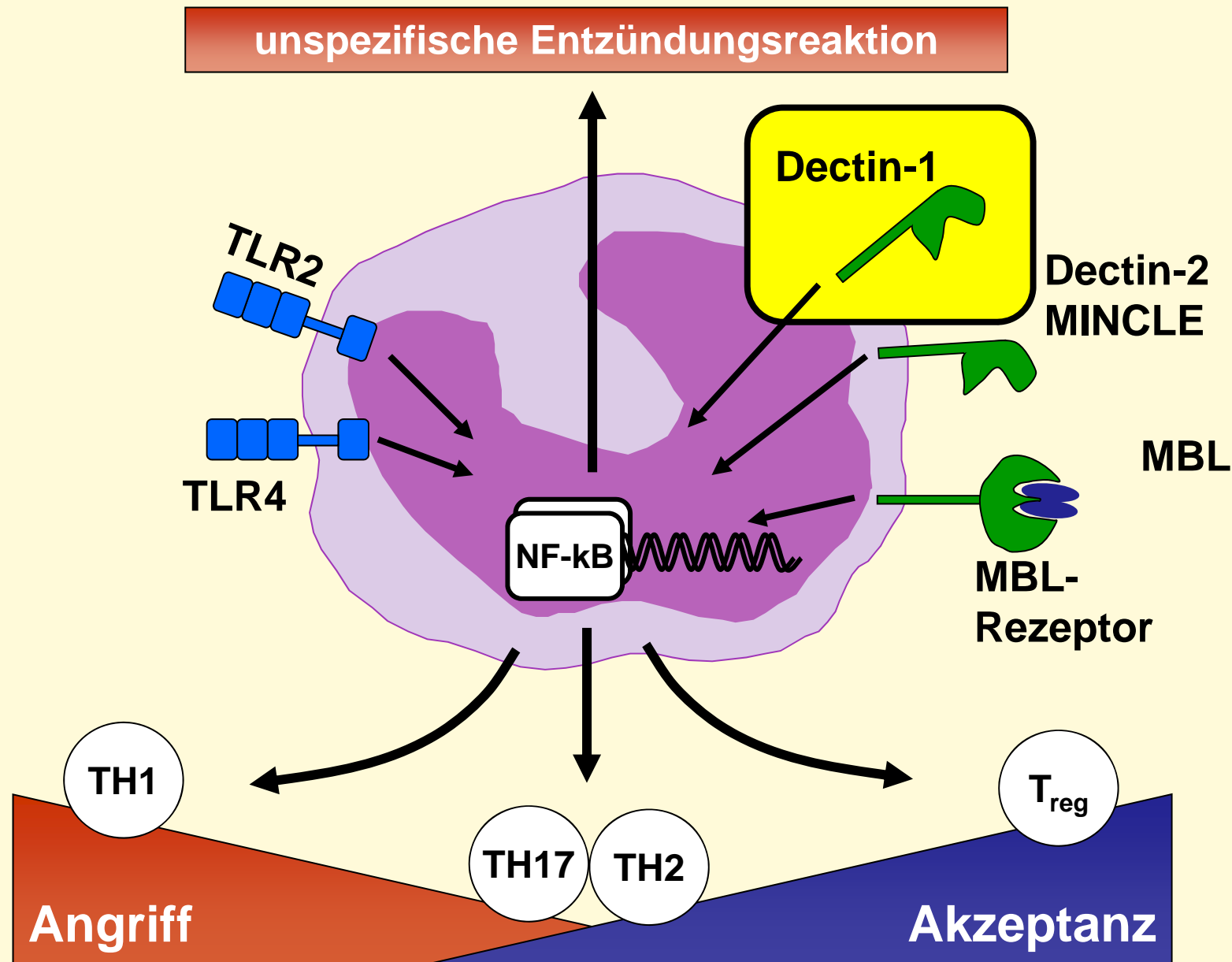


- TLR - Toll-like-Rezeptoren
- CLR - C-type Lektin-Rezeptoren
- MBL - Mannose-bindendes Lektin

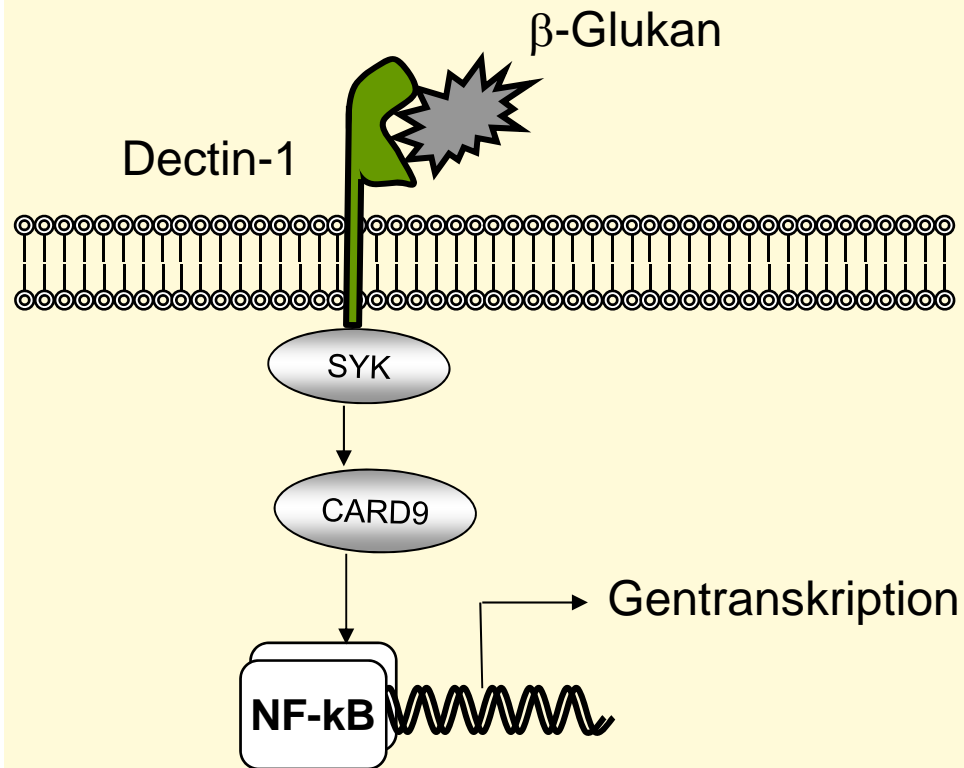
Nach Rezeptorbindung wird über Signalkaskaden via NF-kB-Aktivierung eine Immunantwort induziert.



Nach Rezeptorbindung wird über Signalkaskaden via NF-kB-Aktivierung eine Immunantwort induziert.



Dectin-1 ist ein Rezeptor für die β -Glukane der Zellwand von Hefepilzen.



- Induktion der Phagozytose
- Ausreifung Dendritischer Zellen
- Respiratory Burst
- Chemokinfreisetzung
- Zytokinfreisetzung:

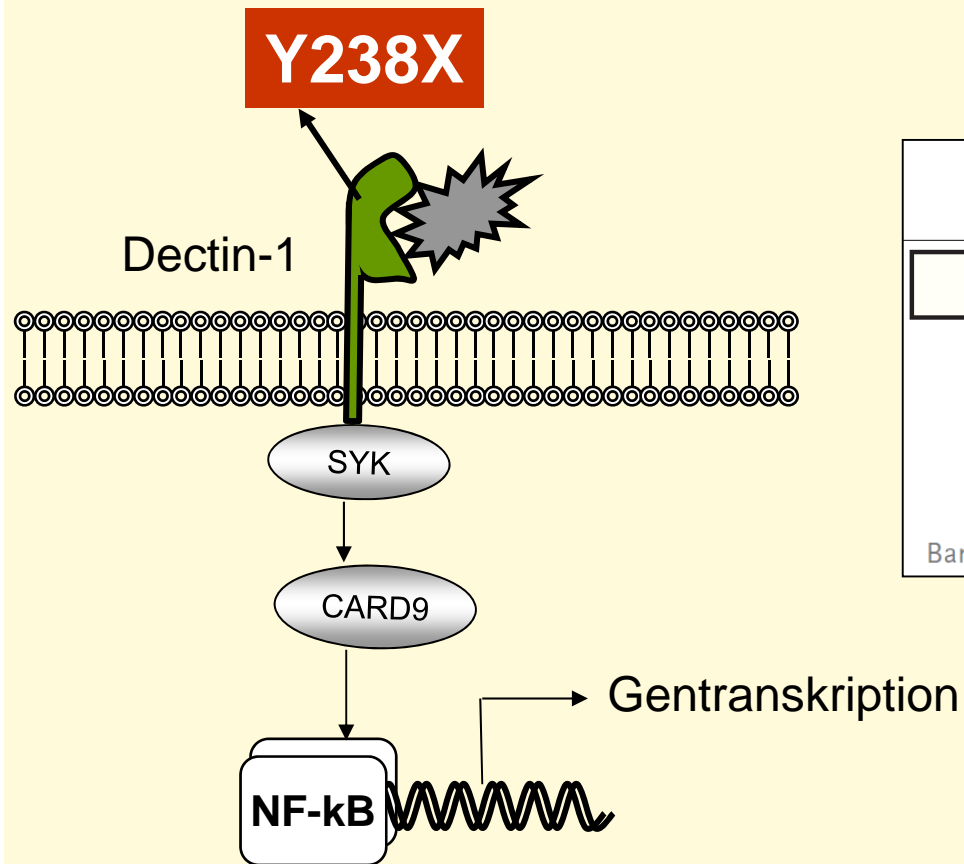
IL-1, TNF α , IL-2, IL-23, IL-6, IL-10

proinflammatorisch antiinflammatorisch
Host-protectiv Induktion long-term
immunity

SYK – syk family kinase

CARD9 – caspase recruitment domain-containing protein 9

Der Polymorphismus Y238X im Dectin-1-Gen ist mit mukosaler Candidiasis assoziiert.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Human Dectin-1 Deficiency
and Mucocutaneous Fungal Infections

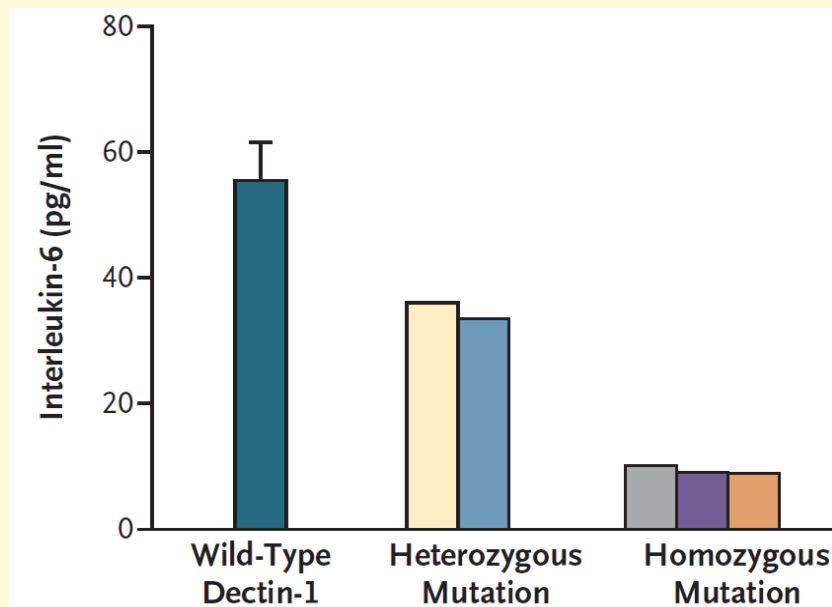
Bart Ferwerda, Ph.D., Gerben Ferwerda, Ph.D., M.D., Theo S. Plantinga, M.S.,

SYK – syk family kinase

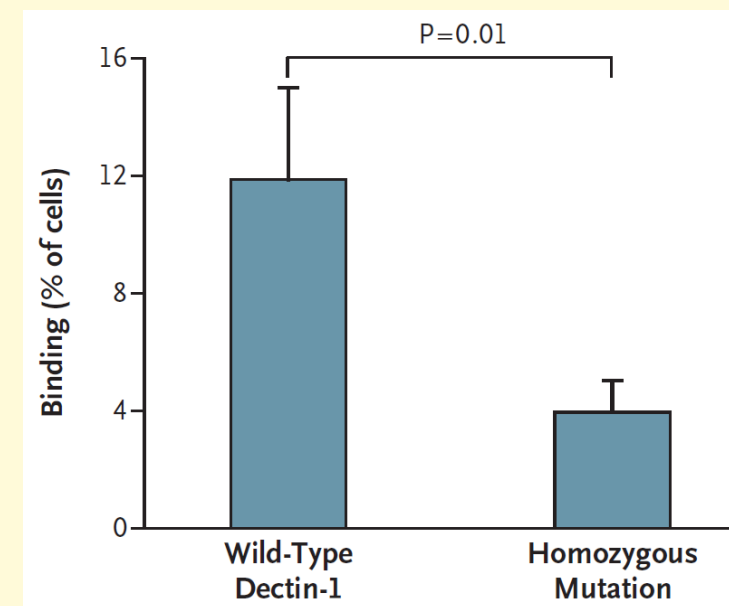
CARD9 – caspase recruitment domain-containing protein 9

Der Polymorphismus Y238X geht mit einer erniedrigten IL-6-Freisetzung und einer uneffektiveren Candida-Erkennung einher.

IL-6-Produktion nach β -Glukanstimulation:



Candida-Bindung:



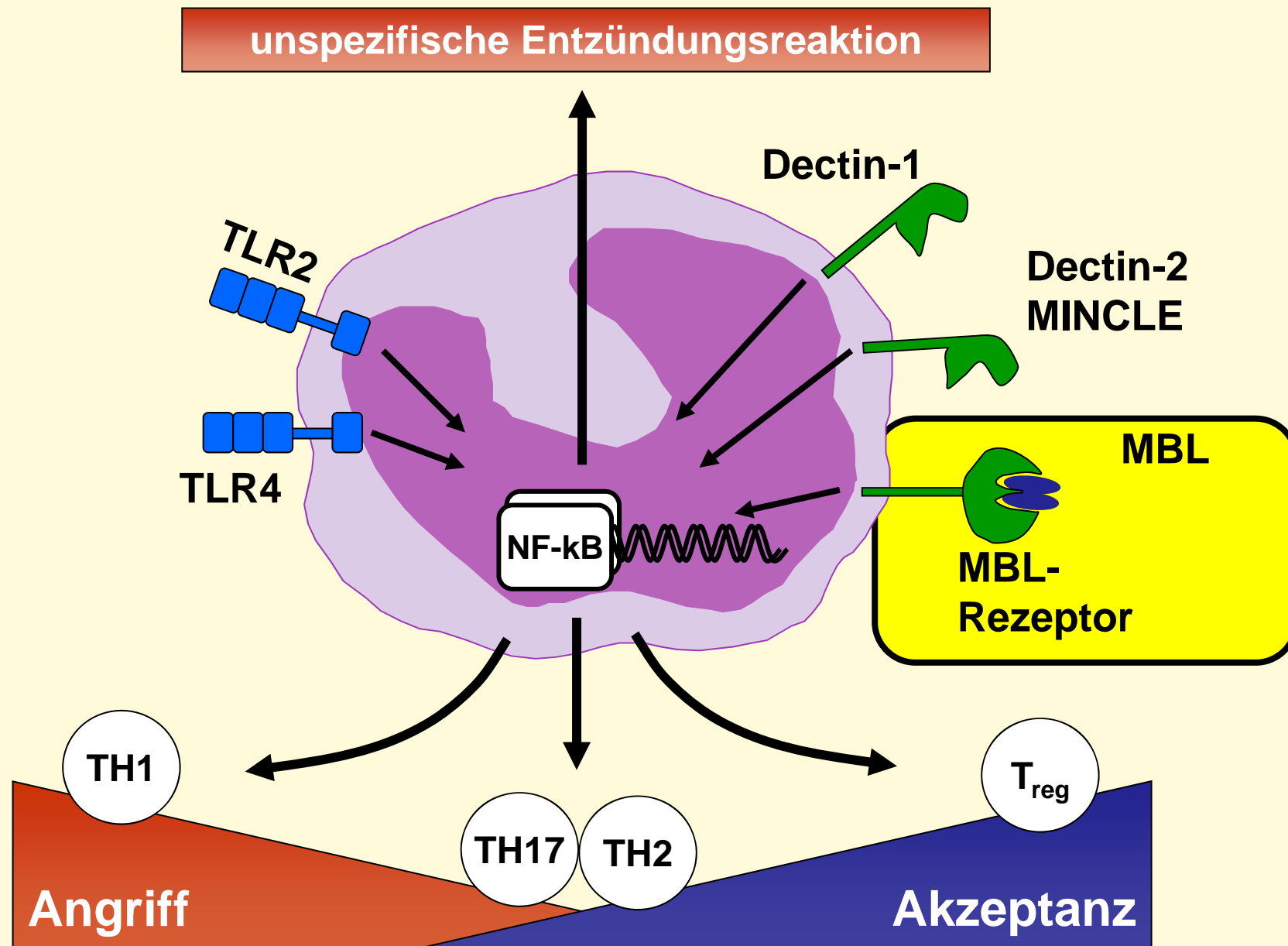
Molekulardiagnostik/-Genetik

Dectin-1 T714G-Genotyp (PCR)

GG

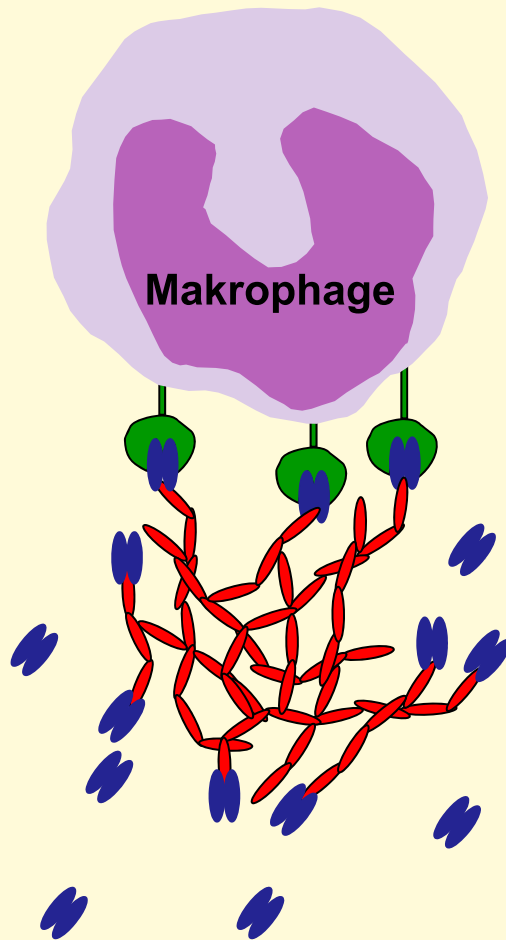
Der Patient ist homozygoter Träger der T714G-Mutation (Y238X).
Dieses stellt eine Prädisposition für rezidivierende Infektionen
mit *Candida albicans* dar.

Nach Rezeptorbindung wird über Signalkaskaden via NF-kB-Aktivierung eine Immunantwort induziert.



Ein MBL-Mangel erschwert die Erregerphagozytose.

Normalzustand



Anlagerung von MBL
an Mannose-Strukturen
des Erregers

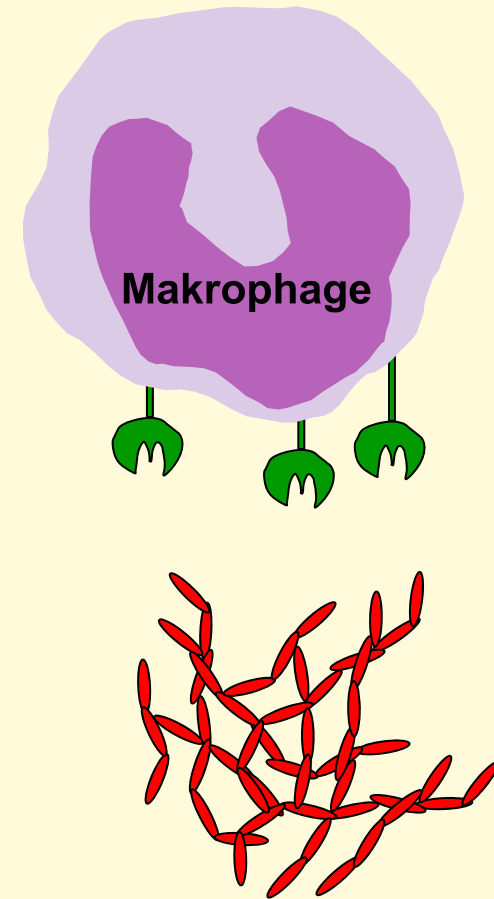


Andocken der Phagozyten
an den MBL/Mannose-
Komplex



Phagozytose und
Elimination
des Erregers

MBL-Mangel

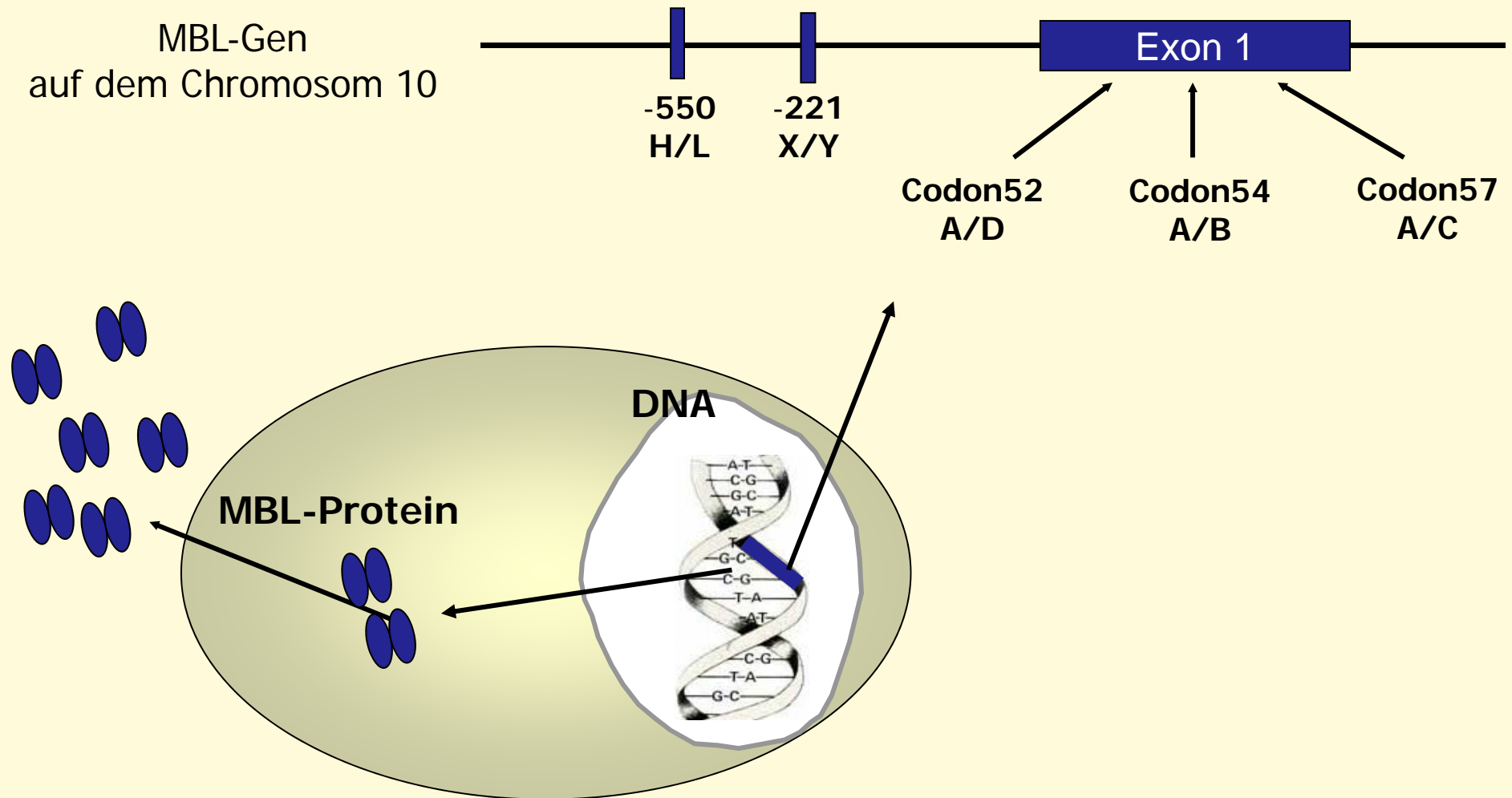


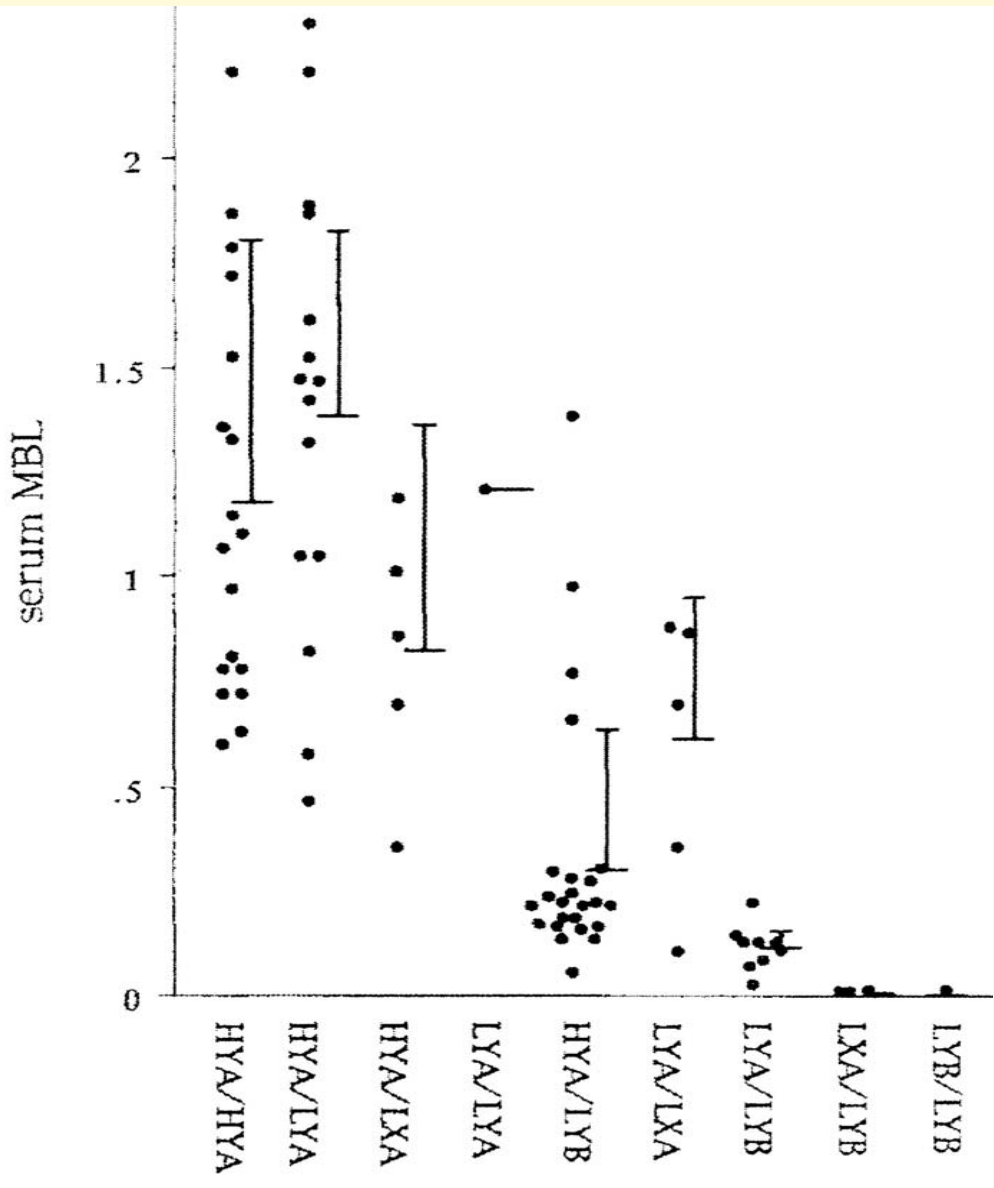
Ein MBL-Mangel bewirkt eine verminderte Immunabwehr.

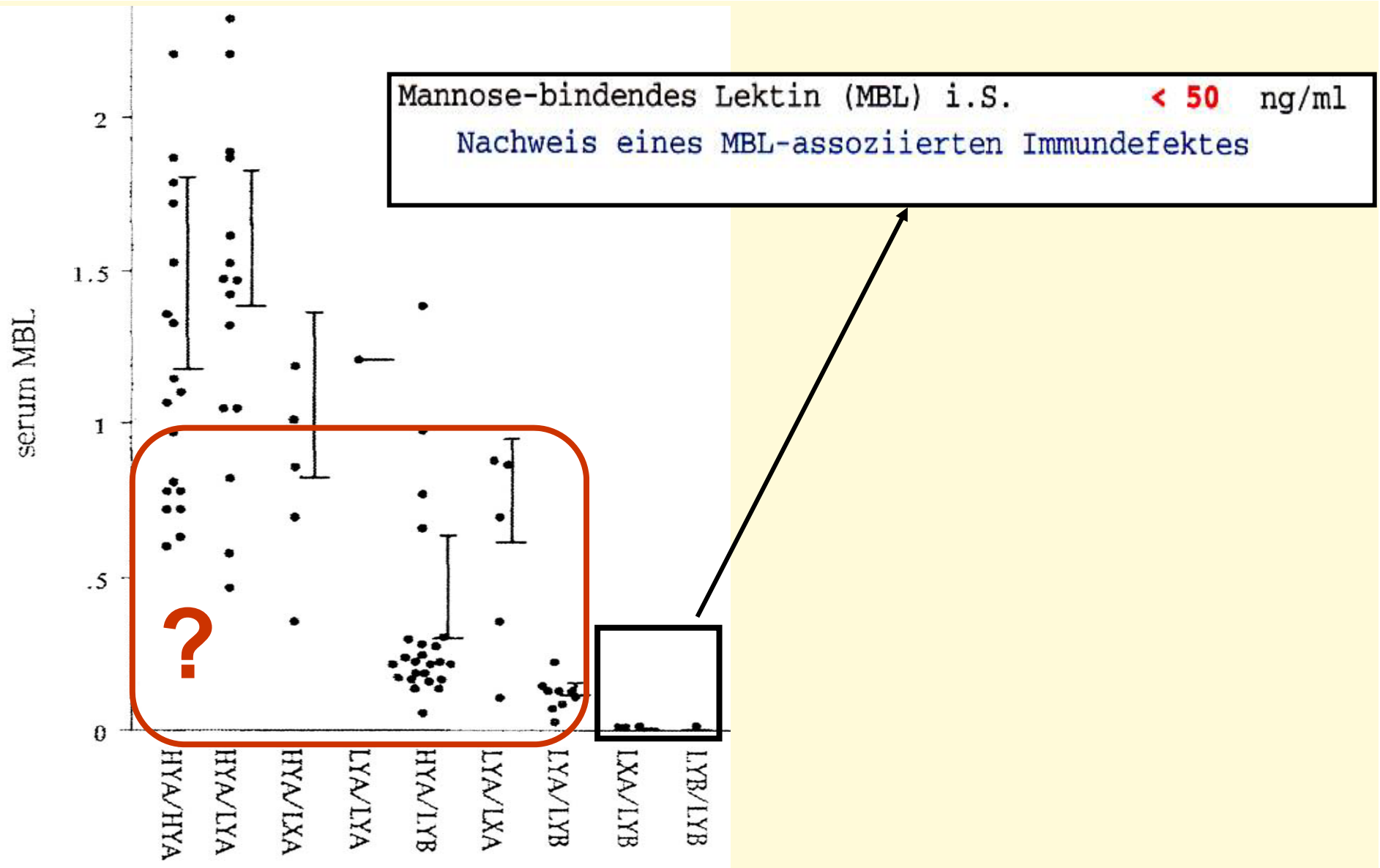
Prävalenz: 1 - 2 %

- Klinik:**
- erhöhte Anfälligkeit für mykotische Infektionen
 - schwerere Verläufe bakterieller Infektionen (Pneumonie)
 - schwerere Verläufe chronischer Parodontopathien
 - Wundheilungsstörungen

Polymorphismen im MBL-Gen determinieren die Menge an sezerniertem MBL.







MBL wird bei einer Infektion induziert.

Problem:

Sind Werte im unteren Normbereich bereits induzierte Werte ?

Nur die genetische Untersuchung kann klären, ob bei niedrig normalen MBL-Werten dennoch ein latenter MBL-assoziiertes Immundefekt vorliegt.

Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S. **575** ng/ml > 450

Molekulardiagnostik/-Genetik

Codon R52C (D): heterozygot (AD)
Codon G54D (B): Wildtyp (AA)
Codon G57E (C): Wildtyp (AA)

Promoterbereich

Codon -550 HL: heterozygot (HL)
Codon -221 XY: heterozygot (XY)

Interpretation

MBL-Serumspiegel normal, aber im unteren Normbereich. Die nachgewiesene genetische MBL-Konstellation lässt jedoch vermuten, dass es sich um einen induzierten Wert handelt. Der Patient trägt heterozygot das MBL-Allel D (Mutation R52C) und heterozygot die Promotervarianten HL und XY. Bei Trägern dieser genetischen Konstellation sind latente MBL-Spiegel unterhalb des Normbereiches beschrieben. Nicht induziert (im Infekt-freien Raum) ist daher ein latenter MBL-Mangel anzunehmen.

Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women.

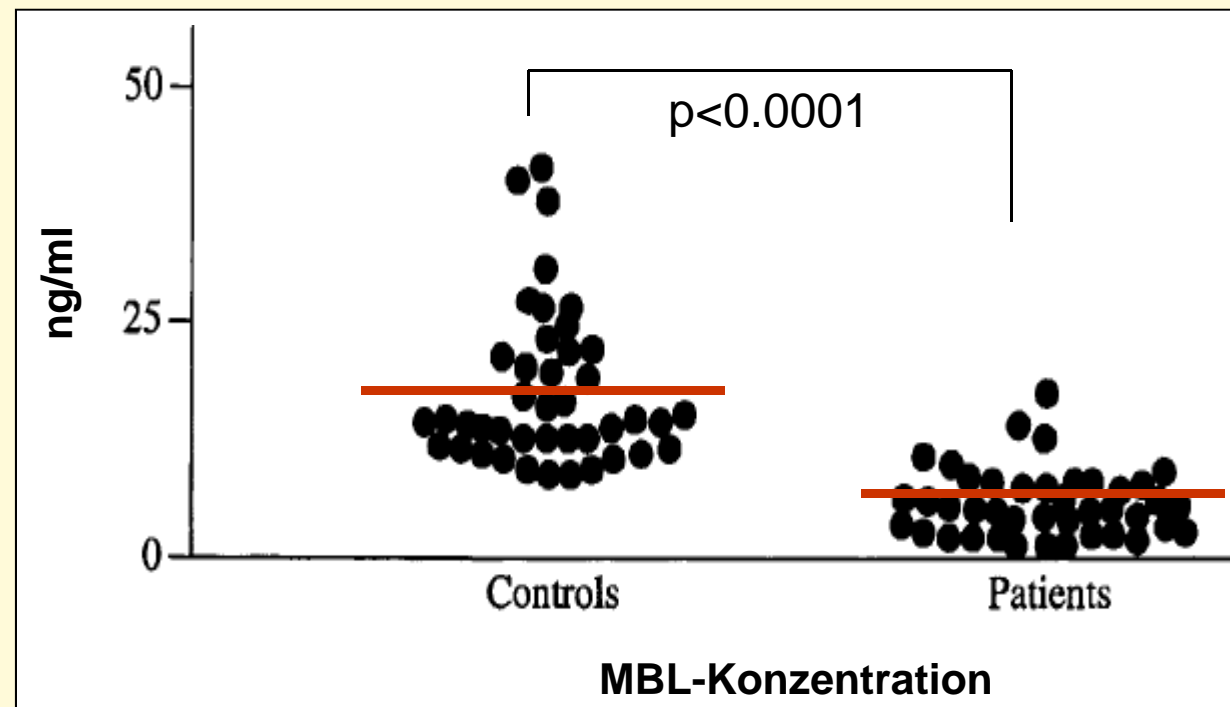
Abstract

Vaginal concentrations of mannose-binding lectin (MBL) and possession of a polymorphism in codon 54 of the MBL gene were determined in 42 women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) and 43 control subjects. Reduced vaginal MBL levels and an increased occurrence of the polymorphism were present in women with RVVC.

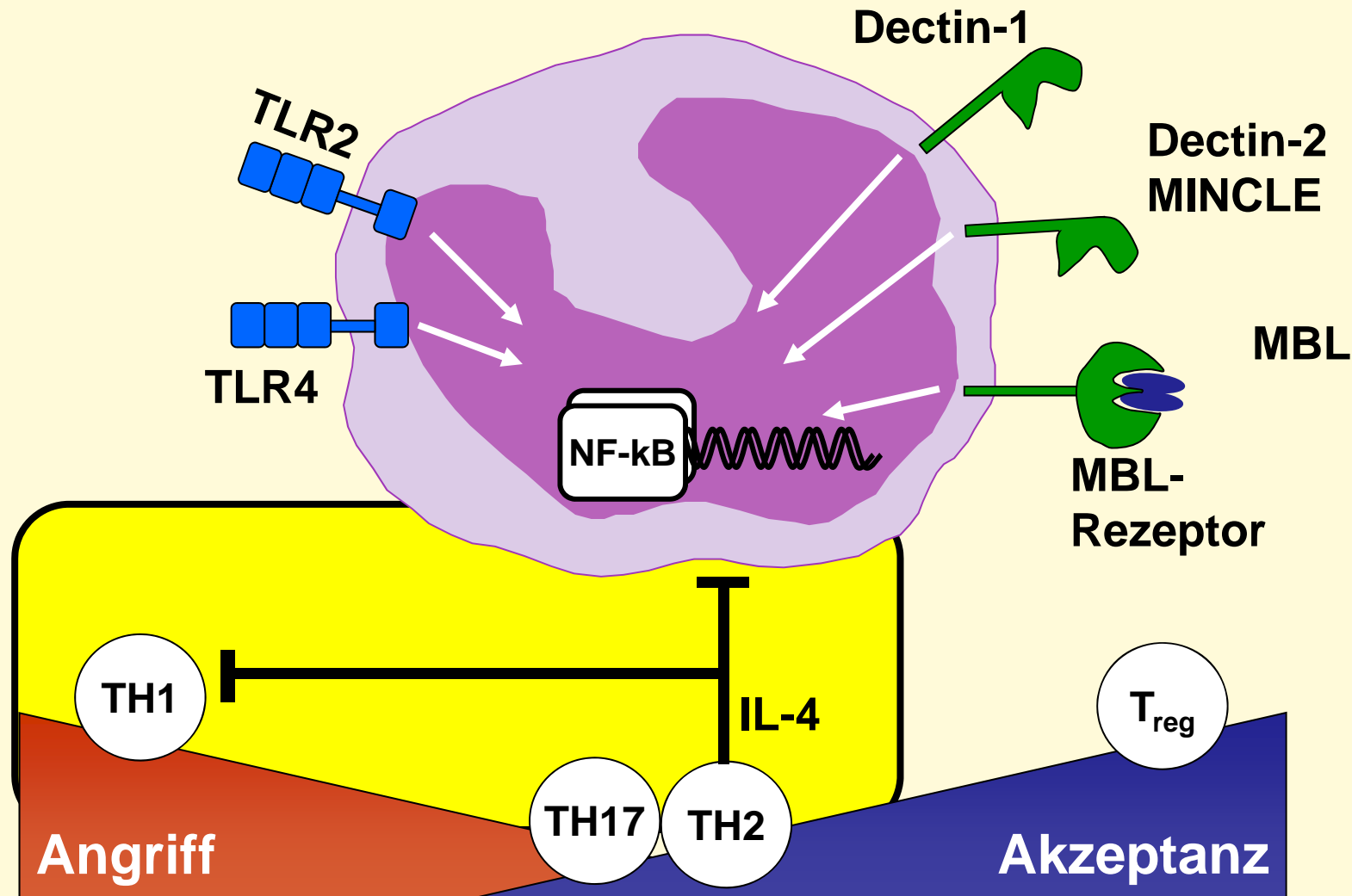
MBL-Polymorphismen und damit einhergehend erniedrigte MBL-Spiegel sind assoziiert mit **chronischer vaginaler Candidainfektionen.**

Der AB-Polymorphismus im MBL-Gen ist signifikant mit der rezidivierenden vaginalen Candidiasis (RVC) assoziiert.

MBL Genotyp	Gesunde n = 43	RVC n = 42	p-Wert
AA	90.7 %	31.0 %	< 0.0001
AB	9.3 %	61.9 %	< 0.0001
BB	0 %	7.1 %	



Auch die genetisch determinierte individuelle Zytokin-freisetzung beeinflusst die immunologische Reaktion auf Candida.



Frequency of Interleukin-4 (IL-4) –589 Gene Polymorphism and Vaginal Concentrations of IL-4, Nitric Oxide, and Mannose-Binding Lectin in Women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

Oksana Babula,^{1,2} Gunta Lazdāne,² Juta Kroiča,² Iara M. Linhares,¹ William J. Ledger,¹ and Steven S. Witkin¹

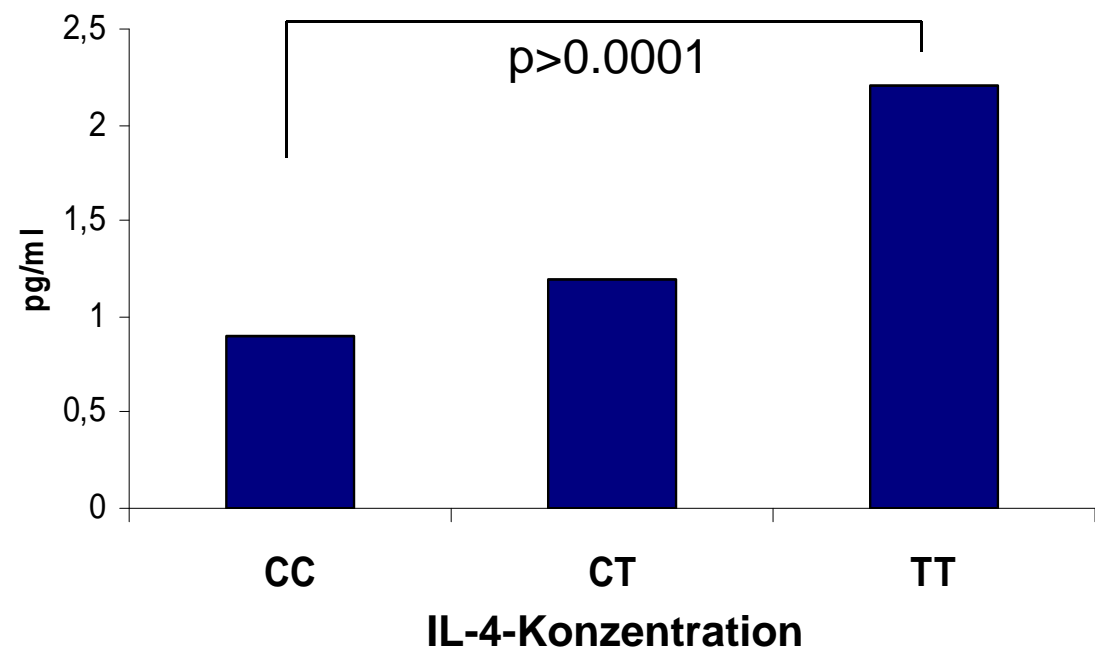
Results. *Candida albicans* was identified in 38 patients with RVVC; 3 others had infection due to *Candida tropicalis*, and 1 had infection due to *Candida krusei*. The IL-4 T,T genotype was detected in 59.5% of patients with RVVC and in 7.0% of control subjects ($P < .0001$). The frequency of IL-4**T* was 76.2% in patients with RVVC and 23.3% in control subjects ($P < .0001$). The median concentration of vaginal IL-4 was elevated in patients with RVVC, compared with control subjects ($P < .0001$). Conversely, vaginal concentrations of NO metabolites ($P = .02$) and MBL ($P < .0001$) were reduced in patients with RVVC. There was a positive association between IL-4**T* homozygosity and vaginal IL-4 levels ($P < .0001$) and negative associations between this genotype and vaginal NO ($P = .01$) and MBL ($P < .0001$) concentrations.

Conclusions. Reduced vaginal levels of anticandidal factors in IL-4**T* homozygotes may increase susceptibility to RVVC.

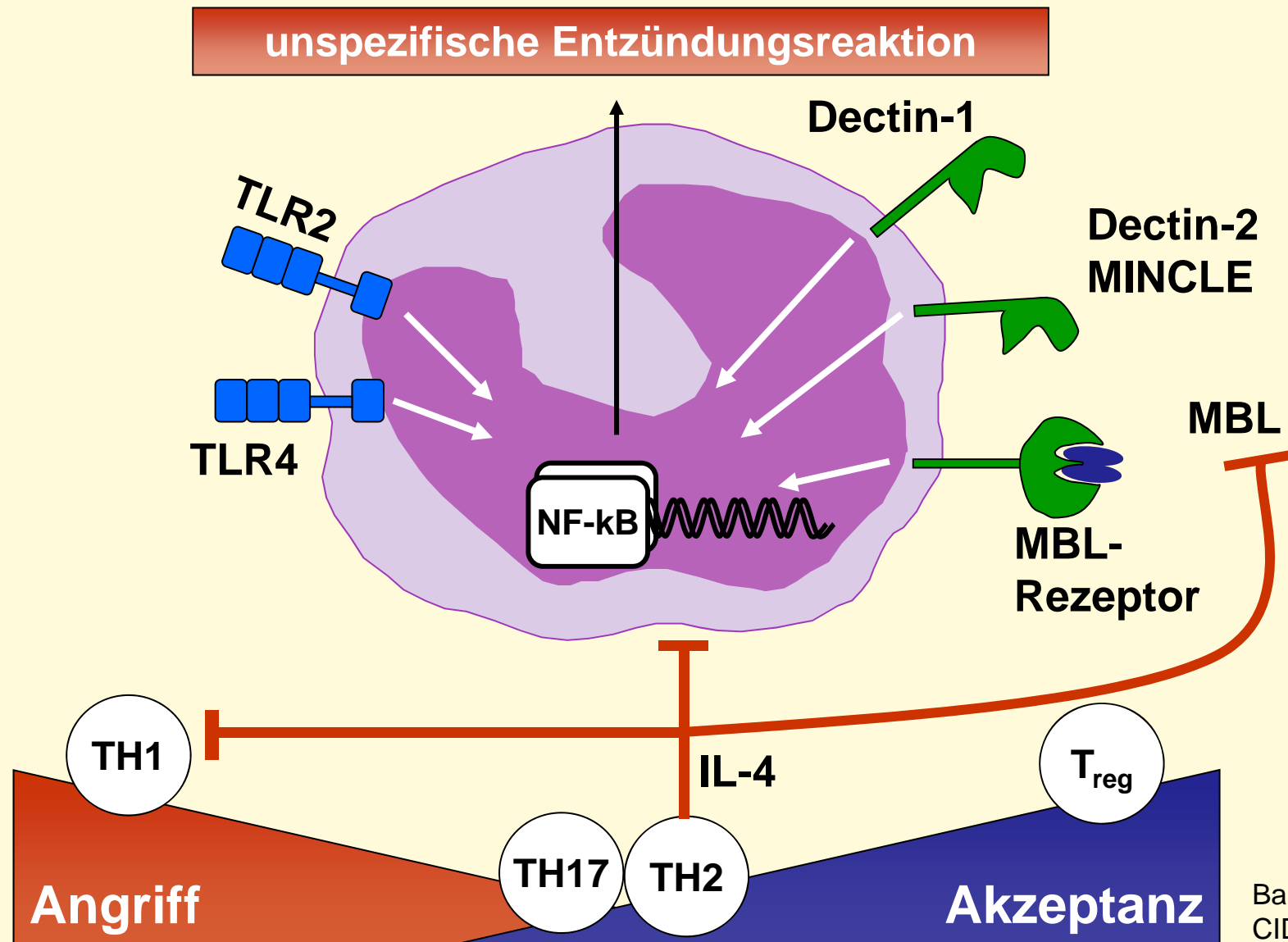
Der IL-4-Polymorphismus geht homozygot mit erhöhten IL-4-Spiegeln einher ($p < 0.0001$) und erhöht die Suszeptibilität für chronische vaginale Candidainfektionen.

Der C-589T-Polymorphismus im IL-4-Gen ist signifikant mit der rezidivierenden vaginalen Candidiasis (RVC) assoziiert.

IL-4 Genotyp	Gesunde n = 43	RVC n = 42	P-Wert
CC	60.5 %	7.1 %	< 0.0001
CT	32.6 %	33.3 %	
TT	7.0 %	59.5 %	< 0.0001



Genetisch bedingt erhöhte IL-4-Spiegel hemmen einerseits die TH1-Zellantwort und haben andererseits erniedrigte MBL-Spiegel zur Folge.



Chronische Herpesinfektionen

Welche Rolle spielt die Immungenetik ?

Herpes-Simplex-Virus

Definition

- DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren
- verursacht beim Menschen bläschenartige Haut- und Schleimhautausschläge

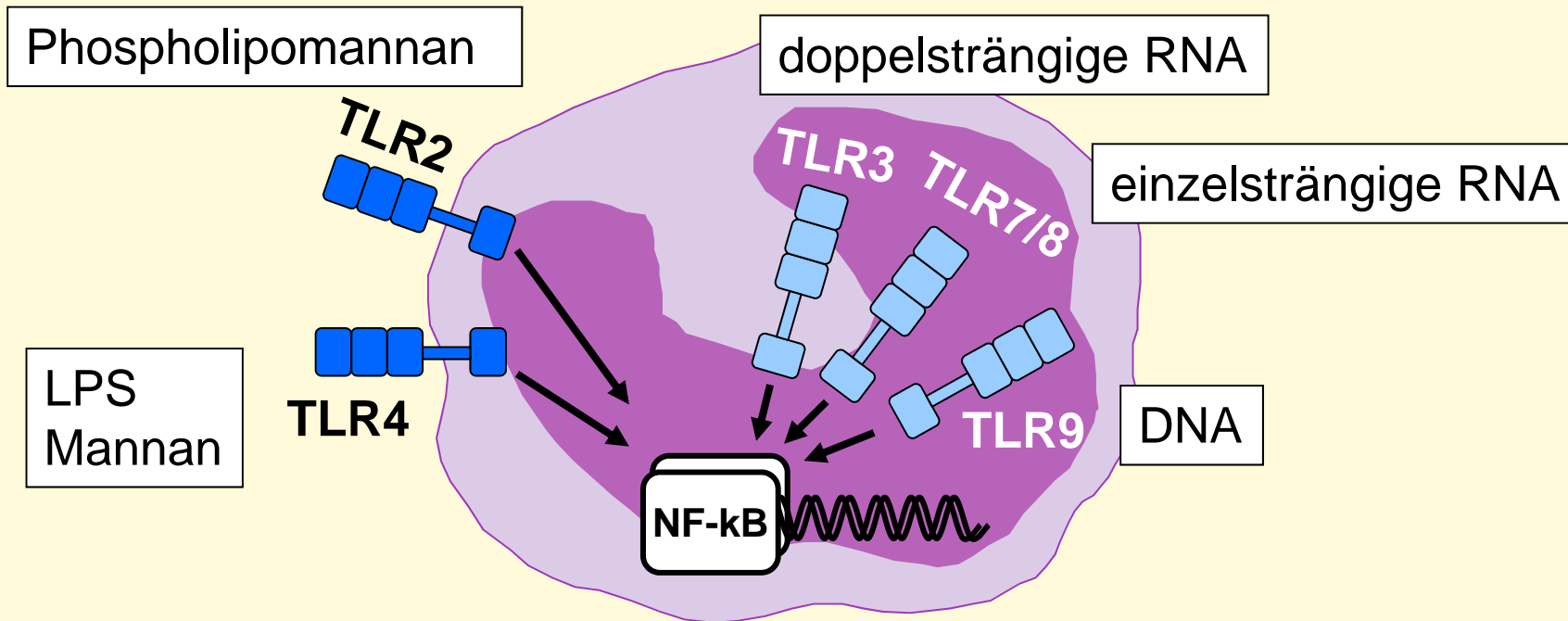
Einteilung

- HSV-1: "*oraler Stamm*", Bläschenbildung an den Lippen ist häufigste klinische Manifestation
- HSV-2: "*genitaler Stamm*", Genitalregion ist häufigste klinische Lokalisation

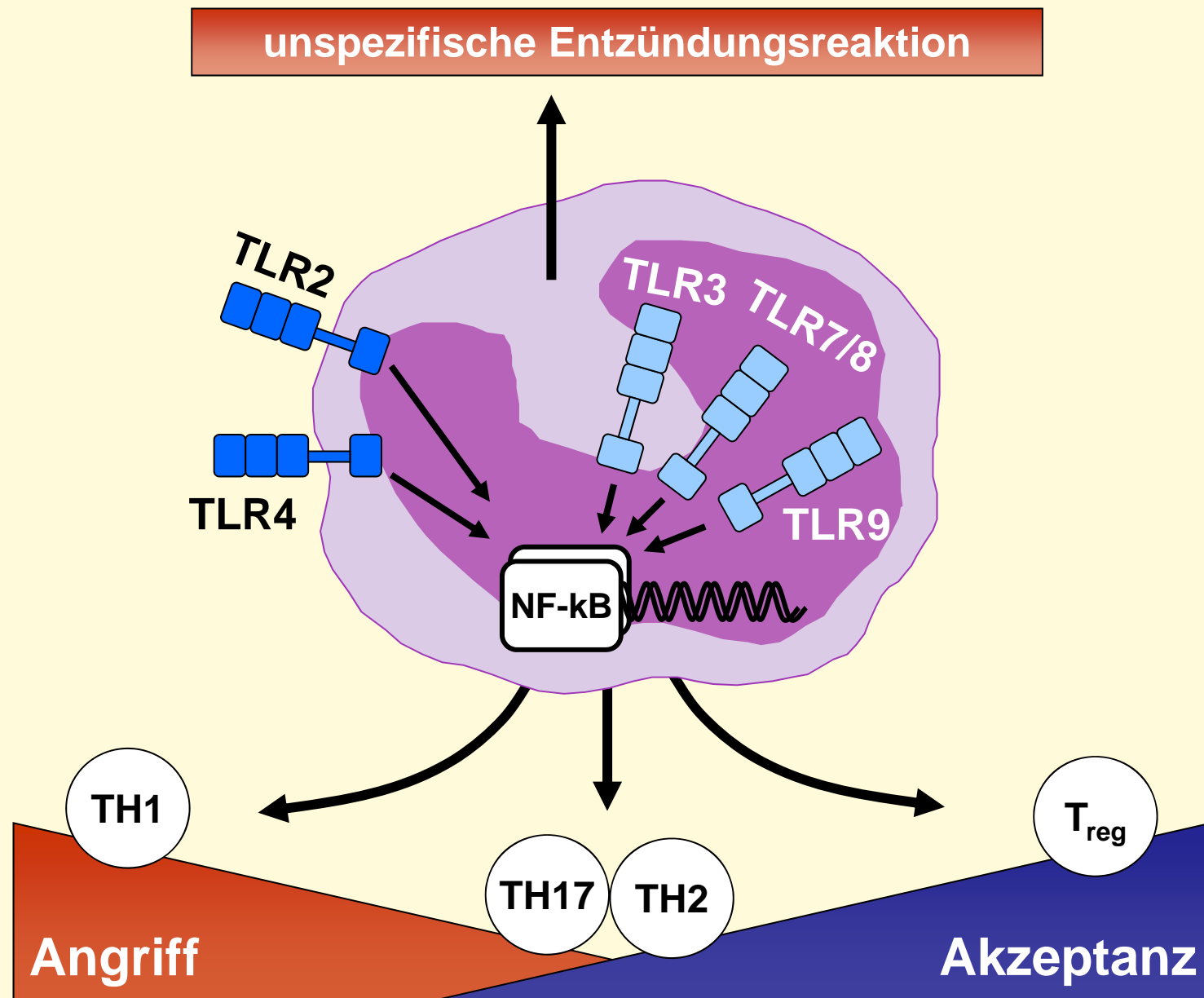
Verbreitung

- Primärinfektion meistens vor dem 5. Lebensjahr
- verläuft in 99 % der Fälle asymptomatisch
- etwa 85 – 90 % der Weltpopulation sind seropositiv

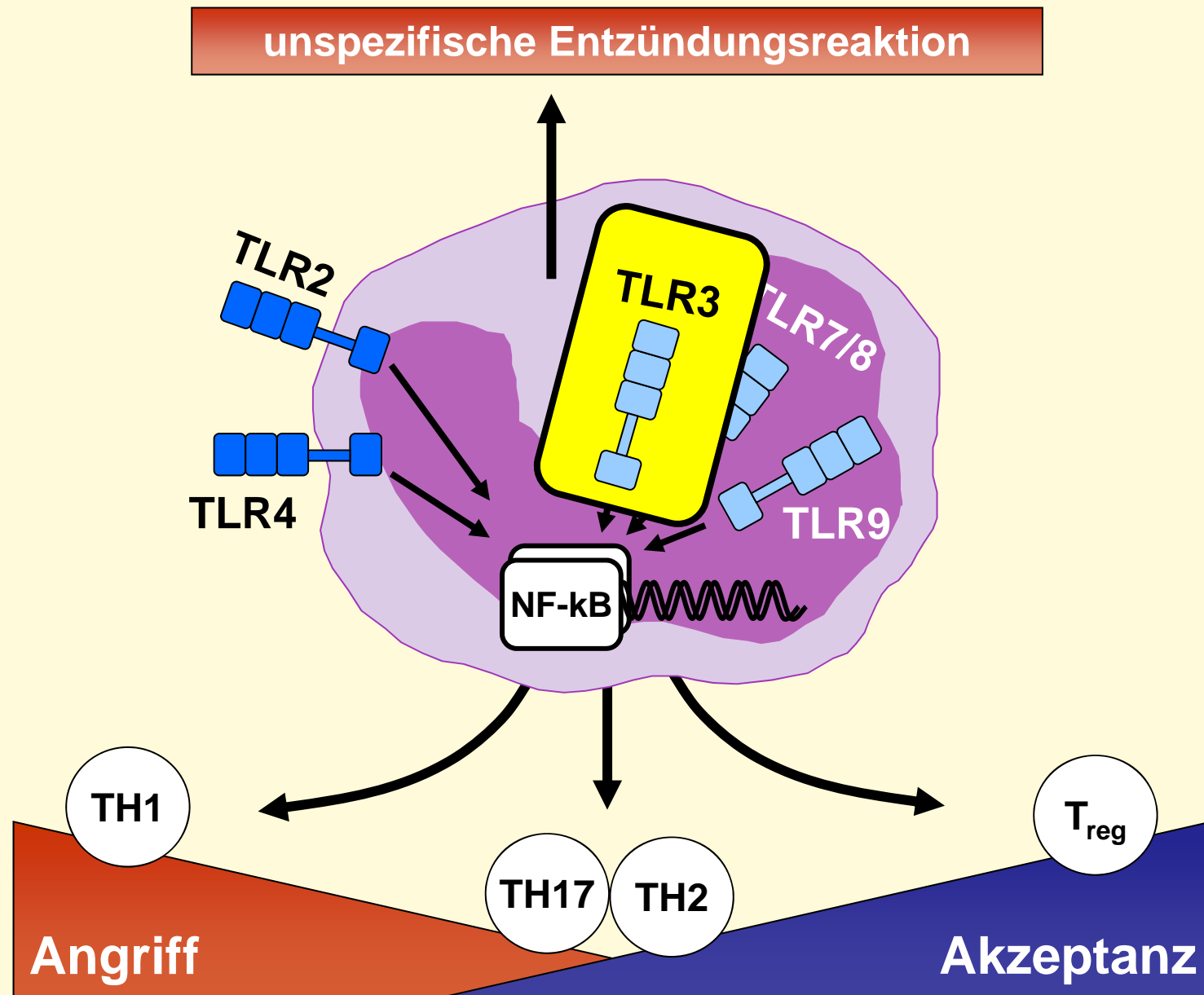
Toll-like-Reptoren in und auf den Makrophagen erkennen virale Strukturen.



Nach Rezeptorbindung wird über Signalkaskaden via NF-kB-Aktivierung eine Immunantwort induziert.



Nach Rezeptorbindung wird über Signalkaskaden via NF-kB-Aktivierung eine Immunantwort induziert.



Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis

Chin-An Yang^a, Martin J. Raftery^b, Lutz Hamann^c, Manuel Guerreiro^a, Gerald Grütz^a,

Table 1

Association of TLR3 L412F polymorphism with herpes labialis (HL).

TLR3 L412F	N	Variant allele A (%)	p-Value	Genotype (%)		
				L/L	L/F	F/F
HL	19	36.8	0.045	42.1	42.1	15.8
Control	18	16.7		66.7	33.3	0

HL – Patienten mit rezidivierenden Herpes labialis-Manifestationen
 Control – asymptomatische HSV-1-Träger

Rezeptor- und Zytokin-Gene sind aufgrund der biologischen Pathogenvielfalt polymorph. Abgesehen von seltenen monogenen Defekten können Polymorphismen latente Erreger-assoziierte Immundefekte bedingen.

Mutationen

Prävalenz < 1%



schwerwiegende Infektionen

**Primäre
Immundefizienz-Syndrome**

Sehr selten !
(hoher evolutiver Selektionsdruck)

Polymorphismen

Prävalenz > 1%



determinieren die individuelle
Immunantwort auf den Erreger



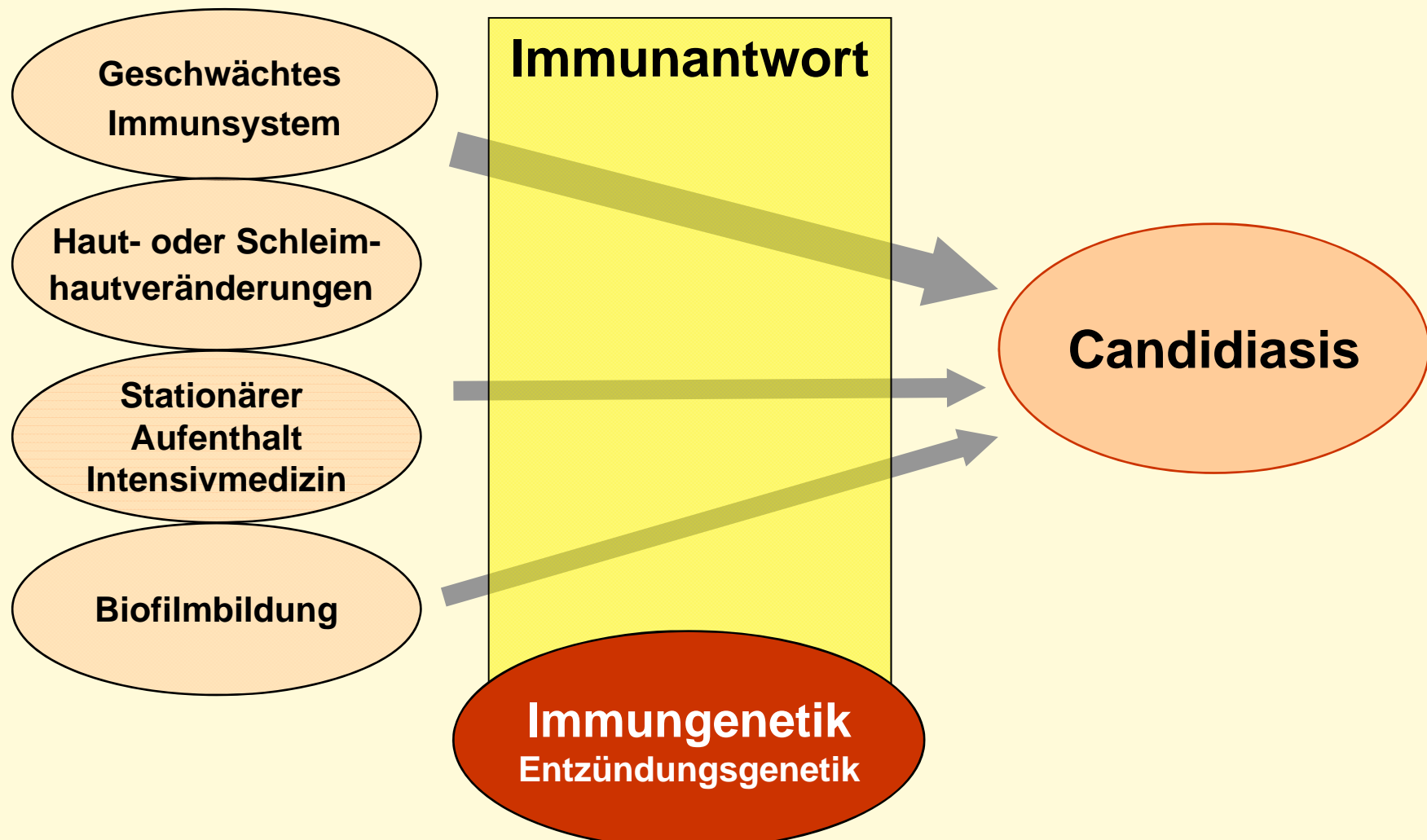
erhöhte Suszeptibilität
chronische / progressivere Verläufe

**Latente
Erreger-assoziierte Immundefekte**

häufig

FAZIT am Beispiel von Candida:

Chronische Candidainfektionen sind kein infektiologisches Problem, sondern eine geschwächte immunologische Reaktion auf den Erreger.



FAZIT

**Nicht der Erreger (Candida, Herpes) ist variabel,
sondern
die individuelle Immunantwort / Toleranz.**