

NGFN direkt: Artikel aus dem Newsletter „Nationales Genomforschungsnetz“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Juni 2003

GEN ENTDECKT! NA UND?

2001 wurde eine genetische Ursache des Morbus Crohn nachgewiesen. An diesem Erfolg hatten Forscher des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein maßgeblichen Anteil. Die Fachwelt war begeistert. Aber welche Konsequenzen hat die Entdeckung gehabt? Können Ärzte den Patienten jetzt besser helfen? Ein Bericht aus Kiel.

Am Anfang war es nur eine Vermutung. Der Morbus Crohn, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, schien in einigen Familien besonders oft vorzukommen. Wird die Krankheit also vererbt? Statistische Erhebungen bestätigten den Verdacht: Das Erkrankungsrisiko ist für Geschwister eines Patienten mit Morbus Crohn bis zu 35-mal höher als für den Rest der Bevölkerung. Genforscher machten sich deshalb daran, mögliche Veränderungen im Erbgut der Betroffenen aufzuspüren. „Krankheitsgen für Morbus Crohn entdeckt!“, verkündeten sie schließlich im Jahr 2001. Ein erstes relevantes Gen war gefunden, und zwar von drei Forscherteams gleichzeitig: in Kiel, Paris und Chicago. Sie konnten zeigen, dass eine Mutation im NOD2-Gen (auch CARD15 genannt)* an den chronischen Entzündungsvorgängen in der Darmschleimhaut beteiligt ist. Die Experten feierten den Erfolg als Durchbruch. Zum ersten Mal war es bei einer solch komplexen entzündlichen Erkrankung gelungen, eine genetische Ursache nachzuweisen. NOD2 reguliert die Produktion eines Proteins, das in den Zellen der Darmschleimhaut die Barriere gegen Bakterien aufrechterhält. Ist NOD2 verändert, so können Keime leichter in die Darmschleimhaut eindringen und dort eine chronische Entzündung hervorrufen.



Stefan Schreiber
Foto: privat

Mutationen schon immer – Crohn erst seit 1920

Davon, dass Genforscher wissen, welche Rolle NOD2 im Krankheitsprozess spielt, wird natürlich noch niemand gesund. Das ist auch den Entdeckern des Gens klar. Außerdem „spielen Veränderungen von NOD2 nicht bei allen Patienten eine Rolle. Sie sind nur für eine bestimmte, sehr aggressive Form der Erkrankung relevant“, erklärt Professor Stefan Schreiber, einer der Kieler Wissenschaftler, die NOD2 zuerst beschrieben. „Darüber hinaus gibt es Mutationen des Gens mit Sicherheit schon seit tausenden von Jahren. Morbus Crohn tritt aber erst seit Anfang des letzten Jahrhunderts häufiger auf und fast ausschließlich in den westlichen Industrienationen. Das heißt, dass neben den genetischen Faktoren auch die Lebensumstände eine Rolle spielen“, ergänzt er. „Man muss sich überlegen, dass wir in den letzten 100 Jahren unsere Ernährung, die Hygiene und die Lebensgewohnheiten völlig verändert haben. Wahrscheinlich haben wir uns dadurch eine neue Bakterienflora im Darm herangezüchtet.“ Was das mit der Genforschung zu tun hat? „Ohne Mutation macht uns diese neue Flora nichts aus. Mit Mutation ist die Schleimhautbarriere des Darms so geschwächt, dass eine chronische Entzündung entstehen kann.“

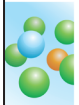
Profitieren wird der Patient

Der Morbus Crohn beruht also auf einem Wechselspiel zwischen Genen und Umweltfaktoren. Forscher sind sich sicher, dass außer NOD2 noch eine Reihe anderer krankheitsrelevanter Gene existieren. Schreiber geht davon aus, noch in diesem Jahrzehnt weitere genetische Komponenten des Morbus Crohn zu finden. Die Patienten werden seinen Worten zufolge von dem neuen Wissen auf jeden Fall profitieren. Zum einen kann der Nachweis einer Mutation anzeigen, bei welchen Betroffenen die Erkrankung sehr aggressiv verlaufen wird – in diesen Fällen sollten Ärzte frühzeitig eine intensiviertere Behandlung mit entzündungshemmenden Medikamenten erwägen. „Aber es wird in Zukunft auch Therapien geben, die NOD2 direkt beeinflussen“, ergänzt der Wissenschaftler. „Weil jeder Mensch jedes Gen in zwei Versionen besitzt, von denen oft nur eine defekt ist, kann ein Weg zur Heilung darin bestehen, die Leistung der gesunden NOD2-Variante anzukurbeln“, erläutert er. Die Kieler Forscher beginnen jetzt eine erste klinische Studie, mit der sie die Möglichkeiten dieser Therapieoption untersuchen.

Auf dem Weg zu einer Vorsorgeuntersuchung

Wenn Erbgutveränderungen den Morbus Crohn verursachen, müssten Ärzte schon vor Ausbruch der Krankheit anhand genetischer Analysen vorhersagen können, welche Personen besonders gefährdet sind. Lässt sich das nicht für Vorsorgeuntersuchungen nutzen? Könnten diese Menschen durch eine besondere Art der Lebensführung verhindern, dass die Erkrankung ausbricht? „Das ist die absolute Hoffnung, die wir haben“, sagt Schreiber. „Aber breit angelegte Vorsorgeuntersuchungen sind nur sinnvoll, wenn wir auch wissen, wie wir vorbeugen können. Eine gezielte Prophylaxe, die sich wahrscheinlich auf eine Veränderung der Ernährung stützen wird, muss noch entwickelt werden. Außerdem sollten wir dazu noch weitere Krankheitsgene kennen, sonst ist die Vorsorge nicht effektiv genug. Ich glaube daran, dass sich die Genomforschung in eine Ära der gezielten und damit effektiven Vorbeugung umsetzen lassen wird.“

*Ergänzung Dezember 2007



Newsletter

Thema | Nationales Genomforschungsnetz
Juni 2003

Gesundheitsforschung:
Forschung für den Menschen

Inhalt

Genomforschung in der Medizin: Krankheiten verstehen und heilen	2
Genetik von Afrika	3
„Ohne Chief und Kistenrat läuft gar nichts“ <small>Interview mit Dr. Jochen Haas, Molekularbiologe</small>	5
Von Mäusen und Menschen	6
Epilepsie: zu wenig gehemmt oder zu stark erregt?	8
„Ich fühle mich dann wie unter einer Glasglocke“ <small>Interview mit Dr. Ingrid Isenhardt</small>	9
Gen entdeckt! Na und?	10

www.gesundheitsforschung-bmbf.de

Genetische Diskriminierung ausschließen

In Kiel laufen die Folgeprojekte zu NOD2 auf Hochtouren. Viele von ihnen werden im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und des Kompetenznetzes Chronisch entzündliche Darmerkrankungen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Mithilfe extrem leistungsfähiger gentechnischer Verfahren, den Hochdurchsatzanalysen, können Schreiber und seine Mitarbeiter täglich das Erbgut von etwa 5.000 Patienten auf Veränderungen untersuchen, die möglicherweise mit dem Morbus Crohn und anderen Erkrankungen in Zusammenhang stehen. 5.000 Genomanalysen pro Tag – die Zahl beeindruckt. Das Erbgut zu analysieren und auf Krankheitsrisiken zu untersuchen, klingt aber immer auch nach gläsernem Menschen. Was, wenn in Zukunft vor Abschluss einer Krankenversicherung eine Genomanalyse verlangt wird? Müssen dann diejenigen, die ein erbliches Risiko tragen, mehr bezahlen? „Nur in Einzelfällen wird und muss eine individuelle Genomanalyse kommen, wenn wir Krankheiten wie Morbus Crohn eines Tages wirklich heilen oder besser noch ihnen vorbeugen wollen“, erklärt Schreiber. „Aber es geht darum, wie wir mit dem neuen Wissen umgehen. Das ist eine Frage an die gesamte Solidargemeinschaft, die man sich rechtzeitig stellen muss. Wir müssen extrem vorsichtig sein. Eine genetische Diskriminierung ist das Allerletzte was wir wollen und gebrauchen können.“