

STARKE DARMBARRIERE SENKT RISIKO FÜR MORBUS CROHN



Kurz und knapp

Auf der Suche nach besseren Behandlungsmöglichkeiten für die chronisch entzündliche Darmerkrankung werden deren genetischen Ursachen weiterhin intensiv erforscht. Dabei haben Kieler Wissenschaftler des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) eine neue genetische Variante identifiziert. Eine Mutation im Gen ATG16L1 erhöht das Risiko deutlich, an Morbus Crohn zu erkranken. Das Gen enthält den Bauplan für ein Protein, das zu einem zellulären Zerstörungssystem gegen eingedrungene Bakterien gehört. Dabei schleusen Zellen den Eindringling in ihren internen, sehr sauren Abbauapparat ein. Die jetzt entdeckte genetische Veränderung führt zu einem Funktionsfehler, der dieses Verteidigungssystem der Zellen wahrscheinlich schwächt. Wie das Team um Professor Stefan Schreiber an der Universität Kiel feststellte, ist die identifizierte krankheitsrelevante Variante die einzige im ATG16L1-Gen, die das Risiko für Morbus Crohn erhöht. Die Ergebnisse aus dem NGFN liefern wertvolle Informationen, um neue Strategien zur Behandlung von Morbus Crohn zu etablieren. Gelingt es,

Wirkstoffe zu entwickeln, mit deren Hilfe die gestörte Barrierefunktion der Zellen im Darm wieder gestärkt wird, könnte sich ein ganz neuartiger, effektiver Therapieansatz bei Morbus Crohn ergeben.

Forschungsdetails

Vernetzt zum Erfolg

Im Rahmen ihrer Forschungen untersuchten die Kieler Wissenschaftler bei 735 Morbus-Crohn-Patienten und 368 gesunden Kontrollpersonen 19.779 genetische Varianten, die sich nur in einem DNA-Baustein unterscheiden. Diese Mutationen werden single nucleotide polymorphisms (SNP) genannt. Auf das Team an der Universität Kiel brach – wie sich angesichts der vielen Mutationen vermuten lässt – eine wahre Datenflut herein. „Bei deren Analyse haben wir sehr vom Nationalen Genomforschungsnetz profitiert. Es ermöglichte uns, diese Datenmengen, die für den Wettbewerb an der vordersten Wissenschaftsfront nötig sind, zu erzeugen“, berichtet Professor Stefan Schreiber, der die Arbeiten in Kiel leitete. Nach seinen Worten können durch solche Vernetzungsprojekte wissenschaftliche Ressourcen optimal genutzt werden: „Das ist eine absolut notwendige Voraussetzung für erfolgreiche biomedizinische Forschung.“ Die Ergebnisse aus Kiel liefern bedeutende Grundlagen für die Entwicklung neuer Therapien gegen Morbus Crohn.

Im Trio noch gefährlicher

Der entdeckte Austausch des DNA-Bausteins ist die einzige Mutation in dem Gen ATG16L1, die das Risiko erhöht, an Morbus Crohn zu erkranken. Darüber hinaus ist diese Variante spezifisch für Morbus Crohn, denn bei der chronisch entzündlichen Dickdarmerkrankung Colitis ulcerosa konnte kein Zusammenhang zwischen dieser Mutation und dem Auftreten der Erkrankung festgestellt werden. Schon im Jahr 2001 hatten die Kieler Wissenschaftler einen Beweis für ihre These gefunden, dass die chronisch entzündliche Darmerkrankung auch eine erbliche Komponente hat. Damals entdeckten sie das erste Krankheitsgen für Morbus Crohn, genannt CARD15. Tritt die jetzt identifizierte Mutation gemeinsam mit der CARD15-Variante auf, klettert das Risiko zu erkranken noch weiter in die Höhe. Damit nicht genug: Vor zwei Jahren entdeckten die NGFN-Forscher noch einen weiteren riskanten Gendefekt. Er bewirkt, dass die Deckzellen des Darms mechanisch nicht mehr stabil zusammenhalten. Alle drei Gene schützen den menschlichen Körper normalerweise davor, dass Bakterien über die Schleimhaut des Darms eindringen. Sind die Gene verändert, ist der zelluläre Schutzschild im Darm beeinträchtigt. Das Immunsystem kämpft gegen die eingedrungenen Bakterien an, womit es dem Körper allerdings mehr schadet als nützt, denn dabei greift es das körpereigene Darmgewebe an: Schmerzen, Durchfall und Geschwüre sind die Folgen.

Hintergrund-Info

Multiple Entzündungen

Morbus Crohn ist eine chronische, schubweise verlaufende Entzündung in den Schichten der Darmwand. Davon können alle Bereiche des Verdauungstrakts betroffen sein. Die Lebensqualität von Menschen mit Morbus Crohn ist erheblich eingeschränkt. Schwere krampfartige Bauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust, dauerhafte Müdigkeit, Antriebs- und Appetitlosigkeit machen ihnen schwer zu schaffen. Bei der Mehrzahl der Betroffenen kommt es nach langjährigem Krankheitsverlauf zu Komplikationen wie Fistelbildung, Abszessen oder Darmverschluss, die dann oftmals eine Operation erforderlich machen.

Bis heute ist Morbus Crohn nicht heilbar, die Beschwerden lassen sich allenfalls lindern. Dabei richtet sich die Behandlung nach dem Schweregrad der Erkrankung: Das Spektrum reicht von Kortison und anderen entzündungshemmenden und immunsuppressiven Mitteln bis hin zur Operation. Meist tritt Morbus Crohn schon bei jungen Erwachsenen zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr erstmals auf – bei Männern und Frauen gleich häufig. Die Zahl der Krankheitsfälle hat allerdings in den letzten beiden Jahrzehnten zugenommen. Laut der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten leiden inzwischen etwa 100.000 bis 165.000 Bundesbürger an Morbus Crohn. Die Entdeckungen des NGFN bedeuten für die Behandlung die Abkehr von der Immunsuppression hin zu Ansätzen, welche die Barrierefunktion im Darm stärken können. Hier arbeitet das Team von Schreiber intensiv mit dem ebenfalls von Kiel aus koordinierten Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen zusammen.