



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Morbus Crohn (Enterocolitis regionalis)

(Analyse eines von Exon 9 des ATG16L1-Gens kodierten T300A-Austausches)

Der M. Crohn ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch Bakterien, Viren und/oder Parasiten hervorgerufen wird, die in die Darmwand eindringen und infolge einer gestörten angeborenen Immunantwort zu einer chronischen Entzündung der Darmwand führen. In etwa der Hälfte der Fälle sind die betroffenen Patienten infolge von Mutationen genetisch prädisponiert. Darüber hinaus spielen der sogenannte westliche Lebensstil und das Rauchen eine wichtige Rolle in der drastischen Zunahme des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa während der letzten 100 Jahre. Der bedeutendste heute bekannte genetische Risikofaktor für einen M. Crohn sind Mutationen des NOD2-Proteins. NOD2 oder "nucleotide-binding oligomerization domain protein 2" ist ein intrazellulärer "pattern recognition"-Rezeptor (PRR), der in die Darmwand eingedrungene Gram-positive und Gram-negative Bakterien sowie Mykobakterien anhand der Muramylpeptid (MDP)-Struktur ihrer Zellwände erkennt und daraufhin die Transkription proinflammatorisch wirkender Zytokine und antimikrobieller Proteine steigert. Des Weiteren wird NOD2 durch bestimmte Viren (z. B. Noroviren) aktiviert. Mutationen des NOD2-Proteins führen einerseits zu einer verminderten Zytokin-Sekretion und damit einer Abwehrschwäche und andererseits zu einem Verlust der Immuntoleranz infolge der Unfähigkeit, im Falle einer chronischen Infektion die eigene Expression auch wieder herunter zu regulieren. Untersuchungen aus dem Jahre 2010 (Travassos et al. Nat. Immunol. 11: 55-62; Homer et al. Gastroenterology 139: 1630-1641) haben einen weiteren, pathophysiologisch mindestens ebenso wichtigen Stoffwechselweg identifiziert, der infolge von NOD2-Mutationen gestört ist. Die Autoren konnten zeigen, dass NOD1 und NOD2 ein Protein namens ATG16L1 zu der Eintrittsstelle des Bakteriums in der Plasmamembran der Zelle dirigieren. Das 588 Aminosäuren lange ATG16L1 bildet zusammen mit ATG5 und ATG12 einen Proteinkomplex, der für die initiale Ausbildung isolierender Membranen (sogenannter Phagophoren) verantwortlich ist. Diese dienen dazu, das eingedrungene Bakterium zu umhüllen und ein Doppelmembran-Autophagosom auszubilden, das mit einem Lysosom zu einem Autophagolysosom fusioniert, um die Mikrobe zu zerstören. Den ganzen Prozess bezeichnet man als Autophagie, wenn damit z. B. langlebige körpereigene Proteine oder beschädigte Zellorganellen abgebaut werden, und als Xenophagie, wenn damit körperfremde Mikroben unschädlich gemacht werden. Mutationen des NOD2-Proteins führen zu einer gestörten Induktion der Xenophagie, weil das mutierte NOD2 unfähig ist, das ATG16L1 zur Phagophoren-Bildungsstelle zu lenken. Dadurch wird das Einwickeln des Bakteriums und die Bildung des Autophagolysosoms sowie die Antigen-Prozessierung und nachfolgende Antigen-Präsentation durch den "major histocompatibility complex" (MHC) beeinträchtigt. Aber nicht nur Mutationen des NOD2, sondern auch des ATG16L1 resultieren in einer gestörten Autophagosom-Bildung. Gleichzeitig ist die Synthese der proinflammatorisch wirkenden Zytokine IL-1 β und IL-6 gesteigert (Plantinga et al. 2011. Gut 60: 1229-1235). In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) identifizierten Hampe et al. (Nat. Genet. 39: 207-211) bereits 2007 einen von Exon 9 des ATG16L1-Gens kodierten, in der carboxylterminalen WD40-Region gelegenen Threonin300 (ACT)→Alanin (GCT)-/p.Thr300Ala-/T300A-Austausch als unabhängigen genetischen Risikofaktor für einen M. Crohn. Dieses Ergebnis wurde mehrfach repliziert. Eine im Jahre 2010 publizierte Meta-Analyse von 25 Studien zeigte, dass das Risiko, an einem M. Crohn oder einer Colitis ulcerosa zu erkranken, um 32 % bzw. 6 % erhöht ist, wenn das mutierte G-Allel vorhanden ist (Cheng et al. World. J. Gastroenterol. 16: 1258-1266). Die Kombination eines und/oder zweier NOD2- und ATG16L1-Risikoallele führt dementsprechend synergistisch zu einer weiteren Erhöhung des Risikos.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird das Exon 9 des ATG16L1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und das Produkt sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen