



**Studie zur Genetik von  
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa**

Liebes DCCV-Mitglied,

die Forschung zu vererbaren Anteilen an der Entstehung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Ein erstes Gen, das mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Morbus Crohn einhergeht, wurde gefunden – nicht zuletzt durch die Beteiligung der DCCV Mitglieder.

Um zu erfahren, wie DCCV-Mitglieder der Genforschung gegenüberstehen, hat die DCCV im Rahmen des EU Projektes zur Genetik bei CED vor kurzem eine Befragung durchgeführt. Dabei sagte eine große Mehrheit der Teilnehmer (83%), dass sie Hoffnungen mit der Genforschung verbinden und 89 % der Teilnehmer möchten, dass die DCCV auch weiterhin die Forschung im Bereich der Genetik unterstützt. Dies hat uns ermutigt Sie jetzt erneut anzuschreiben.

Vor sechs Jahren hat die DCCV bereits eine Studie der Berliner Arbeitsgruppe Mucosaimmunologie unter Leitung von Professor Schreiber unterstützt, die genetische Ursachen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersuchen wollte. Durch die Mithilfe der DCCV und durch die Bereitschaft vieler Betroffener zur Spende einer Blutprobe war eine Untersuchung in großem Umfang möglich. Ein erstes Krankheitsgen für Morbus Crohn konnte in der deutschen Bevölkerung entdeckt werden und die komplizierte Frage nach der konkreten, alltäglichen Bedeutung der Gene für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird nun schrittweise angegangen.

Mittlerweile ist die Forschungsgruppe von Herrn Prof. Schreiber an die Universitätsklinik Kiel umgezogen und hat dort, unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, ein Forschungslabor aufbauen können, das ein wichtiger Baustein im Kompetenznetz Darmerkrankungen, im Nationalen Genomforschungsnetz und im europäischen Verbund „Genomics of IBD“ geworden ist.

Um die genetischen Anteile von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa weiter zu untersuchen, und auch, um eine Aussage über einen vermuteten Zusammenhang zu anderen entzündlichen Erkrankungen wie Sarkoidose, Schuppenflechte, Asthma oder Parodontitis treffen zu können, ist eine erneute Sammlung von Daten und Blutproben notwendig. Für die Methoden der Vererbungsforschung ist es dabei hilfreich, gleichzeitig auch Blut von Ihren Eltern zu untersuchen, egal ob diese selbst betroffen sind oder nicht. Betroffene Geschwister oder andere selbst betroffene Verwandte dürfen gerne ebenfalls teilnehmen. Alle Proben und Fragebögen werden unter Aufsicht des Datenschutzes und der Ethikkommission anonym behandelt, das heißt, alle Informationen zur Person werden gelöscht, bevor mit der eigentlichen Arbeit begonnen wird.

Wenn Sie den beiliegenden Antwortbrief mit der Post oder per Fax zurücksenden, werden Ihnen weitere Informationen, die Blutentnahmeröhrchen und Freiumschläge für die Rücksendung zugeschickt. Die Blutentnahme kann beim Hausarzt erfolgen.

Bitte erwägen Sie eine Teilnahme an dieser für alle Erkrankten wichtigen Untersuchung. Bei Fragen können Sie unter Tel.: 0431 – 597 4138 Mitarbeiter der Kieler Arbeitsgruppe erreichen.

Mit freundlichen Grüßen

28. Oktober 2003

*Birgit Kaltz*

*Gudrun Möller*

Birgit Kaltz  
stellvertretende Vorsitzende der DCCV

Gudrun Möller  
Vorsitzende der DCCV

# **Informationsblatt zu den Studien zur Vererbung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Rahmen des EU-Projektes "Genomics of IBD"**

**Sehr geehrte Betroffene,**

Wir haben bereits vor etwa fünf Jahren ein Forschungsprojekt zur Entstehung und zu den vererbaren (genetischen) Grundlagen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa begonnen. Nur durch die Unterstützung der DCCV und die Bereitschaft sehr vieler Betroffener, an diesem Projekt durch eine Blutentnahme teilzunehmen, hatten wir die Möglichkeit, eine fundierte genetische Analyse durchzuführen. Wir möchten Ihnen heute einen kurzen Überblick darüber geben, wie wir die Blutproben bisher untersucht haben und welche neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse gewonnen werden konnten.

## **Warum Genetik?**

Unser Startpunkt war die Beobachtung, dass Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in manchen Familien gehäuft auftreten. Das Vorliegen eines vererbaren („genetischen“) Faktors konnte daher angenommen werden. Allerdings zeigt sich aus dem Vererbungsmuster auch, dass die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen keine „einfachen“ Erbkrankheiten mit einem einzelnen Krankheitsgen sind, sondern wahrscheinlich zahlreiche genetische Risikofaktoren gemeinsam mit den individuellen Lebensbedingungen zum Auftreten einer Krankheit führen.

## **Was ist bei der Untersuchung herausgekommen ?**

Mit der großen Patientengruppe und mit Hilfe modernster Analysetechniken ist es uns zeitgleich mit zwei anderen Gruppen von Wissenschaftlern aus Paris und Chicago gelungen, ein erstes Risikogen für den Morbus Crohn zu identifizieren. Dieses Gen trägt den Namen „NOD2“ und liegt auf dem Chromosom 16. Das Gen ist an der Aktivierung von Entzündungsreaktionen als Antwort auf Bakterien im Darm beteiligt. Die Kenntnis von genetischen Variationen dieses Gens, die zum M. Crohn führen, wird daher helfen, neue Erkenntnisse über die Wechselwirkung zwischen bakterieller Flora im Darm und unserem Immunsystem zu finden.

Eine der zu beobachtenden Veränderungen des NOD2-Gens hat zur Folge, dass ein unvollständiges, defektes Eiweißmolekül beim Ablesen der Erbinformation hergestellt wird, welches seine Regulationsfunktion bei Entzündungsprozessen nicht mehr fehlerfrei ausführen kann.

Jedes Gen ist beim Menschen in zwei Kopien vorhanden. Aus unseren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Menschen, die eine defekte Kopie von NOD2 haben und eine intakte (sogenannte „heterozygote Träger der Mutation“), ein etwa 2,5-faches Risiko tragen, an Morbus Crohn zu erkranken. Für Menschen mit zwei mutierten Kopien („homozygote Träger“), ist das Risiko für einen Morbus Crohn etwa 100fach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Man schätzt, dass durch das Gen NOD2 etwa  $\frac{1}{4}$  der gesamten genetischen Veranlagung für Morbus Crohn erklärt wird. Wir werden jetzt daran arbeiten, die übrigen genetischen Faktoren zu finden.

### **Ist das erste Krankheitsgen auch für die Colitis ulcerosa wichtig?**

Bei keinem der untersuchten Patienten mit Colitis ulcerosa konnte ein Zusammenhang zwischen Krankheit und einer der NOD2 Mutationen gefunden werden. Das ist ein Zeichen dafür, dass Colitis ulcerosa und Morbus Crohn genetisch sehr unterschiedliche Krankheiten sind. Gerade deswegen darf die Erforschung der genetischen Ursachen der Colitis ulcerosa nicht zu kurz kommen.

### **Welche Vorteile ergeben sich aus dieser Erkenntnis für meine eigene Behandlung?**

Die Mutation im NOD2-Gen scheint einen bestimmten Krankheitsverlauf bei Morbus Crohn zu begünstigen. Betroffene mit einer bestimmten Variante im NOD2 Gen bekommen offenbar häufiger Fisteln und entwickeln häufiger einen Befall des terminalen Ileums. Dies muss jedoch noch in einer größeren Untersuchung bestätigt werden. Der nächste Schritt wäre dann, aus diesen Erkenntnissen auch neue Behandlungsstrategien (z.B. zur Vermeidung einer Fistelentstehung) zu entwickeln. Aus den uns zur Verfügung stehenden Proben lassen sich zur Zeit keine Rückschlüsse ableiten, die unmittelbaren Einfluss auf Ihre persönliche Behandlung haben werden.

Alle Proben werden anonymisiert bearbeitet und wir haben keine Möglichkeit, die Resultate mit Ihren persönlichen Daten zusammenzuführen. Dies dient dem Datenschutz für die Studienteilnehmer.

### **Wie geht es weiter?**

Die Erforschung zusätzlicher Krankheitsgene des Morbus Crohn und auch der Colitis ulcerosa steht im Vordergrund. Weiterhin wollen wir, wie oben beschrieben, die genetischen Erkenntnisse in neue Verfahren zur Behandlung einbringen. Außerdem möchten wir den Zusammenhang zwischen den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und häufig gleichzeitig auftretenden anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel Sarkoidose, Parodontitis, Psoriasis und Allergien, untersuchen. Auch dies wird nur durch Studien möglich sein.

Die nun folgenden Untersuchungen werden immer komplizierter und aufwändiger. Ohne die Teilnahme weiterer Patienten werden wir nicht weiterkommen können. Daher möchten wir Sie und Ihre Familie bitten, an der Studie teilzunehmen. Wenn Sie uns per Brief oder FAX antworten, dann schicken wir Ihnen weitere Informationen, Unterlagen, frankierte Rückumschläge und Blutentnahmesets zu, mit denen Sie dann an Ihren Arzt oder Ihre Ärztin wenden können. Wenn Ihre Eltern und vielleicht weitere selbst betroffene Verwandte bereit sind, an der Studie teilzunehmen, dann hilft uns das sehr und wir schicken Ihnen gerne eine entsprechende Anzahl von „Teilnahmepäckchen“ zu.

Prof. Dr. S. Schreiber

Kontaktadresse:

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, FG Mucosa  
Birte Köpke  
Schittenhelmstr. 12  
24105 Kiel  
Tel: 0431 597 4138  
Fax: 0431 597 1842  
e-Mail: b.koepke@mucosa.de

Birte Köpke  
Arbeitsgruppe Mucosaimmunologie  
I. Medizinische Klinik  
Universitätsklinikum Kiel  
Schittenhelmstr. 12  
24105 Kiel

Ich möchte an der Untersuchung zur Erforschung der Erbfaktoren bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa teilnehmen. Bitte senden Sie mir die erforderlichen Informationen, Unterlagen und Blutentnahmesets zu.

Folgende Familienmitglieder nehmen an der Studie teil (diese Information ist wichtig, damit wir wissen, wieviele Blutentnahmesets und Fragebögen verschickt werden müssen):

**Teilnahme:**

- |                          |                  |           |                             |                               |
|--------------------------|------------------|-----------|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | ich selbst       | erkrankt? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> | Mutter           | erkrankt? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> | Vater            | erkrankt? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> | Schwester/Bruder | erkrankt? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> | Schwester/Bruder | erkrankt? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> | andere:          | _____     |                             |                               |
|                          |                  | _____     |                             |                               |

**Mein Geburtsdatum:** \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**Anschrift:** Name \_\_\_\_\_  
Straße \_\_\_\_\_  
PLZ Ort \_\_\_\_\_

**Mein Telefon:** \_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Mitwirkung!  
Alle Daten werden vertraulich behandelt.

Bei Rückfragen melden sie sich bitte unter 0431 - 597 4138 (Frau Köpke)



## Vererbung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (08/2004)

**Die Ansprechpartnerin dieser Studie hat gewechselt. Bitte wenden Sie sich nun an:**

**Kontakt:**

Frau Kathrin Dümichen  
[duemichen@popgen.de](mailto:duemichen@popgen.de)  
0431/597-2237 (-1084)

Aktualisiert am 18.05.2009