

David Simon Benedict Lamerz  
Dr. med.

## **Auswirkungen der Gen-Polymorphismen von NOD2, IL23R, PTPN2 und ATG16L1 auf den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Annika Gauss

Genetische Einflüsse in der Entstehung und Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) spielen eine zunehmend wichtige Rolle. Durch die hohe individuelle Variabilität von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen lässt sich bisher kein standardisiertes Therapieregime etablieren. Dank der steigenden Anzahl an therapeutischen Möglichkeiten steigt das Interesse an geeigneten genetischen Markern, um Patienten mit Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf frühzeitig zu identifizieren und zu therapieren, und potentiell nebenwirkungsbehaftete Übertherapien zu vermeiden.

In der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie konnten 379 Patienten mit Morbus Crohn und 172 Patienten mit Colitis ulcerosa der Spezialambulanz für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Universitätsklinik Heidelberg eingeschlossen werden. Es wurden für Morbus Crohn die Prävalenzen der Gen-SNPs NOD2 rs2066844, NOD2 rs2066845, NOD2 rs2066847, IL23R rs11209026, PTPN2 rs2542151, PTPN2 rs7234029, ATG16L1 rs2241880, und für Colitis ulcerosa die Prävalenzen der Gen-SNPs PTPN2 rs2542151, PTPN2 rs7234029 und ATG16L1 rs2241880 untersucht. Wir analysierten die genannten Gen-SNPs anschließend auf eine mögliche Korrelation mit dem Krankheitsverlauf und dem medikamentösen Therapieansprechen.

Die erhobenen Prävalenzen der einzelnen Gen-SNPs für CED entsprachen im Wesentlichen den in der Literatur vorbeschriebenen Prävalenzen. In unserem Morbus Crohn- Kollektiv war das interessanteste Ergebnis ein vermindertes Ansprechen von PTPN2 rs7234029 Risikoallelträgern auf eine Therapie mit Anti-Interleukin-12/23 (89,9 % vs. 67,6 %,  $p = 0,005$ ), sowie weniger Operationen pro Erkrankungsjahr (0,045 vs. 0,061,  $p = 0,048$ ) bei Risikoallelträgern. Die Risikovariante von NOD2 rs2066844 war mit einer positiven Familienanamnese für Kolonkarzinome bei erstgradig Verwandten assoziiert (12,7 % vs. 4,7 %,  $p = 0,02$ ). Das Risikoallel von NOD2 rs2066847 war mit einem jüngeren Alter bei Erstdiagnose gemäß Montreal-Klassifikation ( $p = 0,035$ ) und das Risikoallel von ATG16L1 rs2241880 mit einer ilealen Manifestation assoziiert ( $p = 0,027$ ). Außerdem konnte für das Risikoallel von IL23R rs11209026 eine höhere Anzahl an CED-assoziierten Operationen pro Erkrankungsjahr (0,08 vs. 0,03,  $p = 0,025$ ) festgestellt werden. Bei den Patienten mit Colitis ulcerosa war das Risikoallel von PTPN2 rs2542151 mit einem ausgeprägteren Befallsmuster (Linksseitenkolitis und Pankolitis vs. Proktitis,  $p = 0,049$ ) assoziiert. Colitis ulcerosa-Patienten mit PTPN2 rs7234029 Risikoallel zeigten einen späteren Krankheitsbeginn (34,9 Jahre versus 29,6 Jahre,  $p = 0,029$ ), sowie eine Häufung von CED-assoziierten Darmoperationen insgesamt (15,9 % vs. 6,5 %,  $p = 0,050$ ) und CED-assoziierten Darmoperationen pro Erkrankungsjahr (0,028 vs. 0,005,  $p = 0,047$ ).

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von genetischen Einflüssen auf den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen bei CED. Auch wenn die einzelnen Risikovarianten der untersuchten Gen-SNPs mit bestimmten Merkmalen assoziiert werden konnten, lassen sich die Ergebnisse noch nicht auf den klinischen Alltag übertragen. Dies liegt einerseits am bis dato unklaren Zusammenspiel einzelner Gen-Polymorphismen bei äußerst komplexen intestinalen Immunvorgängen und andererseits an dem nicht zu unterschätzenden

Einfluss externer Umweltfaktoren. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse, insbesondere das verminderte Ansprechen auf eine Anti-Interleukin-12/23-Therapie bei Morbus Crohn Patienten mit PTPN2 rs7234029 Risikoallel, dass auch nicht gänzlich verstandene Mechanismen in naher Zukunft einen Stellenwert in der klinischen Routine erhalten könnten. Dies wäre ein großer Schritt in Richtung einer personalisierten Medizin.