Molekulare Diagnostik und Therapie bei gastrointestinalen Erkrankungen

Neben der Grundlagenforschung finden molekulargenetische Aspekte zunehmend Eingang auch in Klinik und Praxis. So erlauben molekulare Analysen ein zunehmendes Verständnis der molekularen Pathogenese von gastrointestinalen Erkrankungen und ihrer Diagnose. Neben den im Beitrag von W. Stremmel und Mitarbeitern detailliert dargestellten hereditären Lebererkrankungen gibt es eine Vielzahl von gastrointestinalen Erkrankungen, wie z. B. die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) oder das hereditäre Kolonkarzinom (CRC), die sich im Einzelfall präsymptomatisch diagnostizieren lassen. Durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) können heute darüber hinaus „Single-Nucleotide-Polymorphismen“ (SNPs) nachgewiesen werden, die mit Persönlichkeitsmerkmalen (z. B. Körpergröße, Haarfarbe) bzw. mit individuellen Krankheitsanlagen assoziiert sind und dann für die Krankheitsprävention bzw. Früherkennung klinisch relevant sein können. Diese Einzelgenanalysen werden komplementiert durch die Array-Diagnostik, durch die Zehntausende von Genen (Genomics) bzw. deren Expressionsprodukte (Transkriptomik und Proteomik) sowie Metaboliten (Metabolomics) simultan analysiert werden können und eine krankheitsspezifische Signatur definieren lassen.

Die verschiedenen molekularen Analysen können jedoch nicht nur diagnostisch, sondern auch prognostisch und therapeutisch relevant sein. So lässt sich durch molekulare Analysen z. B. das Ansprechen einer Erkrankung auf eine bestimmte Therapie voraussagen. Ein aktu-

elles klinisches Beispiel hierfür ist der Beitrag von I. Mederacke und T. von Hahn zur Hepatitis-C-Virus-Infektion. Weitere Beispiele sind das CRC und dessen Ansprechen auf Chemotherapeutika bzw. monoklonale Antikörper. So ist zu erwarten, dass durch molekulargenetische Analysen immer mehr Krankheits- bzw. Patientensubgruppen definiert werden können, die prognostisch und im Hinblick auf das optimale therapeutische Vorgehen unterschiedlich sind.

➤ Aus der prinzipiellen Reversibilität epigenetischer Modifikationen ergeben sich vielversprechende therapeutische Perspektiven

Neben der Genetik und der molekulargenetischen Diagnostik ist die Epigenetik eines der aktuellsten Gebiete der biomedizinischen Forschung. Anders als die Genetik, die z. B. DNA-Mutationen und SNPs analysiert, befasst sich die Epigenetik mit kovalenten Modifikationen von DNA (Methylierung) und von Histonen (Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinierung) sowie der Positionierung von Nukleosomen, die u. a. für die Regulation der Genexpression durch nicht-kodierende Mikro-RNA-Spezies (miRNA) kritisch ist. So werden aberrante epigenetische Modifikationen zunehmend auch als krankheitsrelevant erkannt, beispielsweise für das hepatozelluläre Karzinom. Aus der prinzipiellen Reversibilität epigenetischer Modifikationen ergeben sich vielversprechende therapeutische Perspektiven, vor allem für maligne Erkrankungen.

Perspektivisch ist zu erwarten, dass genetische und epigenetische Analysen in zunehmendem Maße nicht nur in die Diagnostik und Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen, sondern z. B. durch GWAS auch in die präsymptomatische Abschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos Eingang finden werden.

H.E. Blum

M.P. Manns

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.E. Blum

Abteilung Innere Medizin II,
 Medizinische Universitäts-
 klinik Freiburg
 Hugstetter Strasse 55,
 79106 Freiburg
 hubert.blum@
 uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. M.P. Manns

Klinik für Gastroenterologie,
 Hepatologie und Endokrinologie,
 Medizinische Hochschule
 Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1,
 30623 Hannover
 Manns.michael@
 mh-hannover.de