

– Arzt-Patienten-Seminar 2019 –

Genetische Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Was gibt es Neues zur Genetik der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Frank Ulrich Weiss

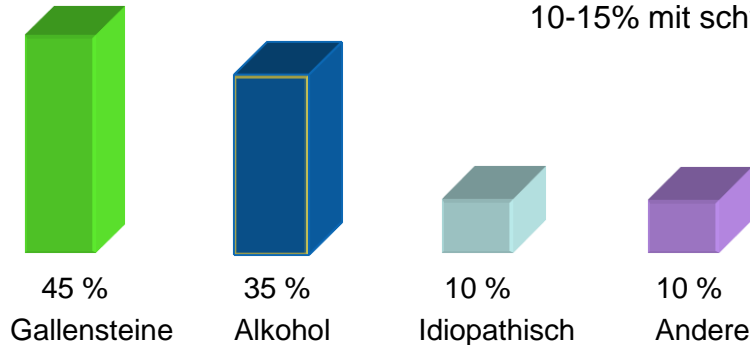
Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Innere Medizin A



Pankreatitis - Ursachen

Akute Pankreatitis

Häufigkeit: 10-46 / 100.000
10-15% mit schwerem Verlauf

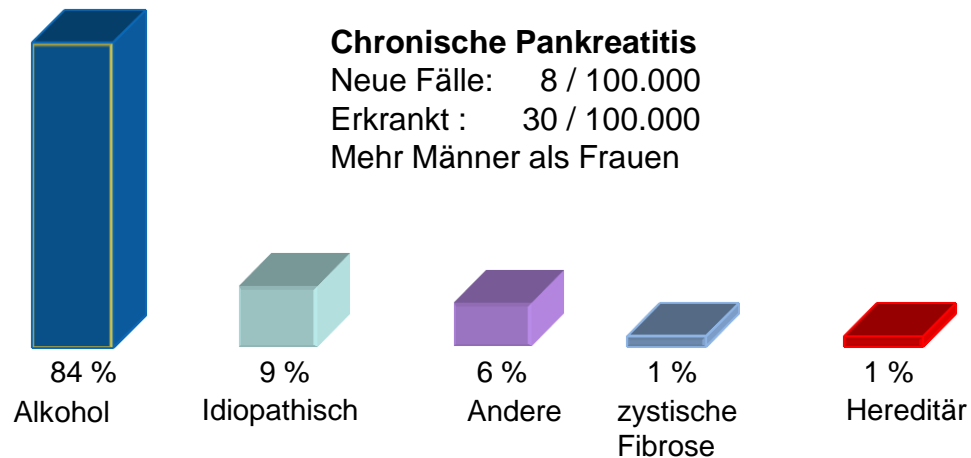


Hyperlipidämie
Hyperkalzämie
Medikamente, Toxine
Trauma
chirurg. Eingriffe
Post-ERCP
Infektionen
Autoimmun-Pankreatitis

Lankisch et al. 2009. Int. J. Pancreatology 26 (2) 55.

Chronische Pankreatitis

Neue Fälle: 8 / 100.000
Erkrankt : 30 / 100.000
Mehr Männer als Frauen



Pankreas divisum
Hyperlipasämie
Hyperkalzämie
Autoimmun-Pankreatitis

Levy et al. 2006 Gastroenterol Clin Biol. 30(6-7):838-44.

Pankreatitis: akut-rekurrierend-chronisch

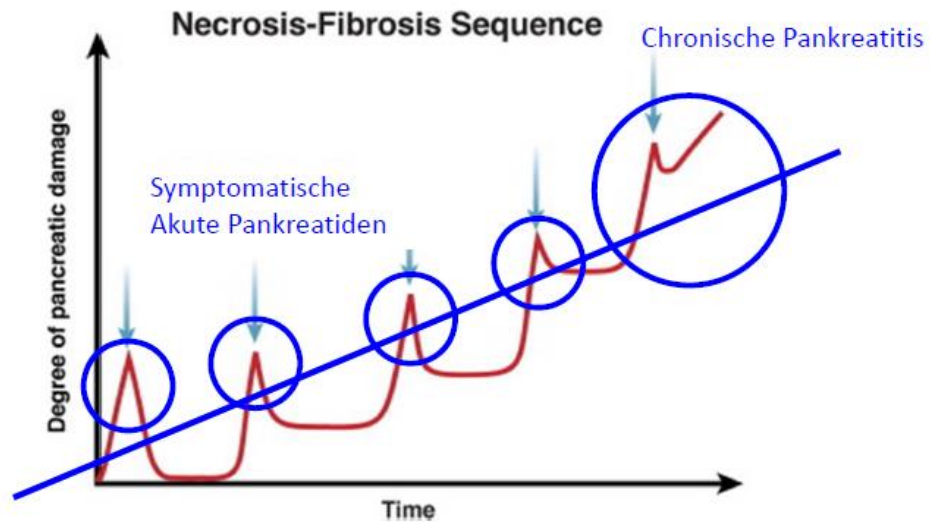
- Akute Pankreatitis (**AP**)
- Rekurrend akute Pankreatitis (**RAP**) und
- Chronische Pankreatitis (**CP**)

sind unterschiedliche Stadien/Ausprägungen derselben zugrundeliegenden Erkrankung.

Das Fortschreiten von einer ersten Episode (AP) zu wiederkehrenden Schüben (RAP) oder einer chronischen Erkrankung (CP) wird meist durch Alkohol oder genetische Faktoren beeinflusst.

Pathogenese der chronischen Pankreatitis

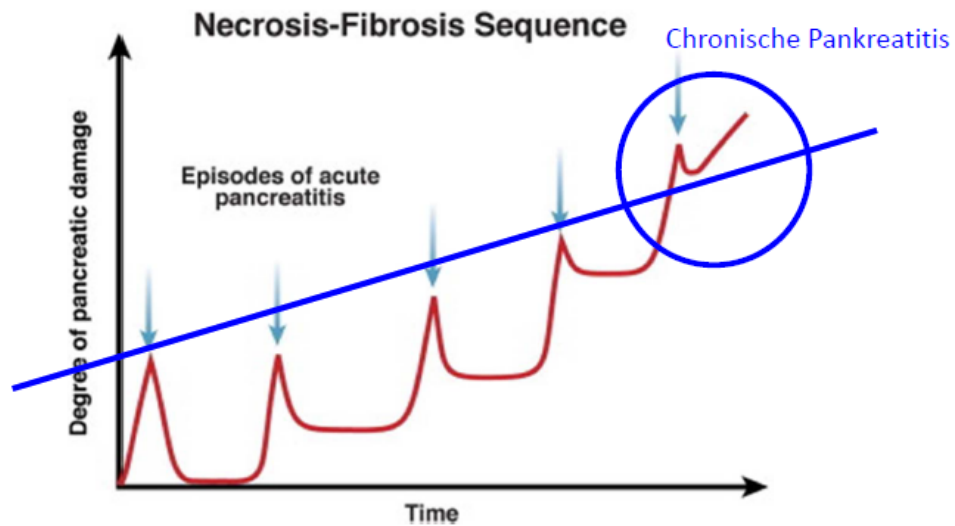
Klinisch evidenter Verlauf:



© Witt H et al.: ChronicPancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. Gastroenterology 2007;132:1557-73.

Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Subklinischer Verlauf:



© Witt H et al.: ChronicPancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. Gastroenterology 2007;132:1557-73.

Alkohol und Pankreatitis

Historisch wurde in Industrieländern Alkoholmissbrauch als wichtigster Faktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis (60-90%) vermutet.

Ein Dosis-abhängiger Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und CP-Risiko wurde nachgewiesen:

- RR of 1.8 und 3.2 fach bei täglichem Konsum von 50g und 100g. [Corrao et al. Prev Med 2004;38:613e9.](#)
- RR of 2.5 bei tägl. Konsum von >48g. [Irving et al. JOP. ;10\(4\): 387–392.](#)
- OR of 3.1 bei täglichem Konsum von ≥ 60 g. [Yadav et al. Arch Intern Med 2009;169:1035e45.](#)

Alkoholkonsum ist oft begleitet mit dem Konsum von Zigaretten/Tabak, einem weiteren bekannten Risikofaktor für CP [Yadav et al. Arch Intern Med 2009;169:1035e45.](#)

Alkohol/Rauchen	Raucher <35pY	Sehr starke Raucher
Abstinent	2.3	2.3
wenig Alkohol	2.3	3.3
moderat Alkohol	2.2	7.6
viel Alkohol	4.5	13.5

Starke Raucher sind oft auch starke Trinker !

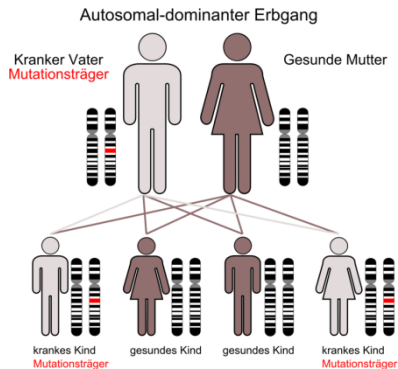
Rauchen ist (auch ohne Alkohol) ein signifikanter Risikofaktor für die Pankreatitis

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen liegt der Anteil von starken Trinkern bei Patienten mit CP bei nur 38.4% für Männer und bei 11% für Frauen.

Identifizierung des“Pankreatitis Gens”

Whitcomb et al. Nature Genetics 1996

1. Familien



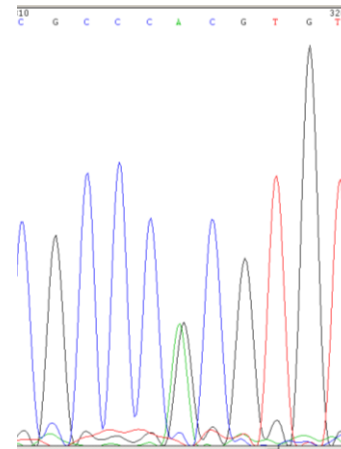
2. Genetischer Locus

7q34



Chromosom 7

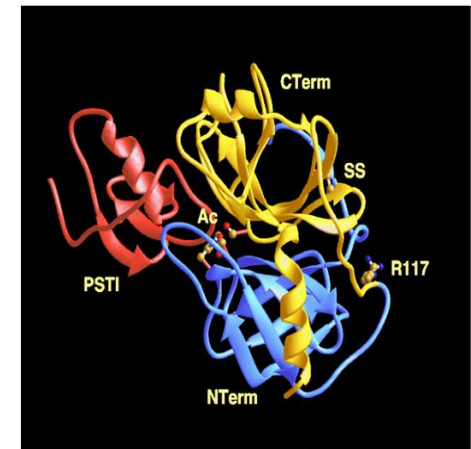
3. Mutation



ccc[G/A]cgtgt

Mutation im
PRSS1 Gen

4. Mechanismus



Funktion ?

Funktion des exokrinen Pankreas

Sekretion von Verdauungsenzym zum Nahrungsaufschluss



1. Glykosidasen: α -Amylase



Polysaccharide \rightarrow Saccharide

2. Lipasen:

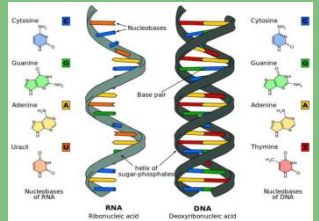
Pankreatische Lipase
Phospholipase
CEL (Carboxylesterlipase)



Fette \rightarrow Fettsäuren

3. Nucleasen:

DNAse
RNAse



DNA/RNA \rightarrow Nucleotide

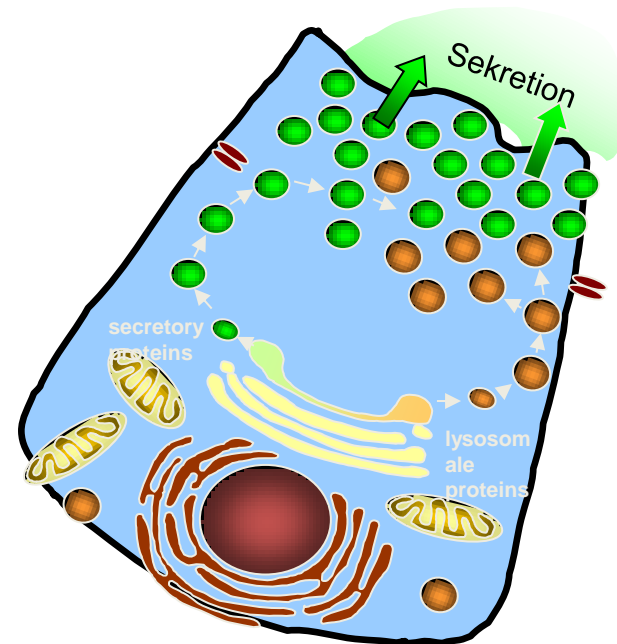
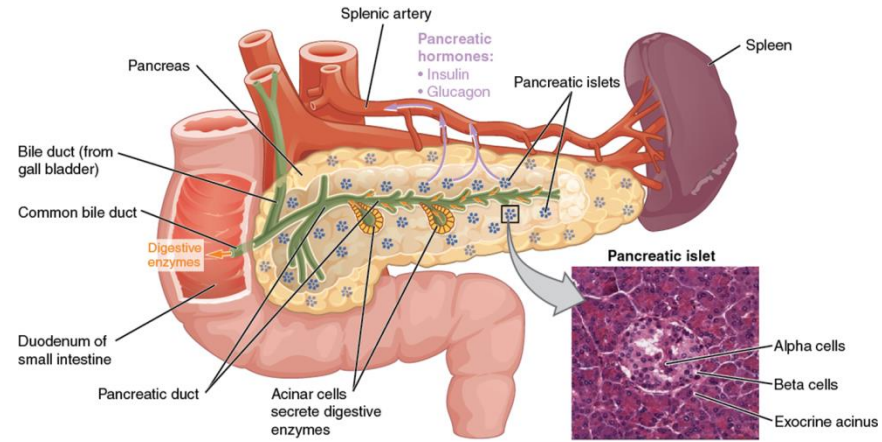
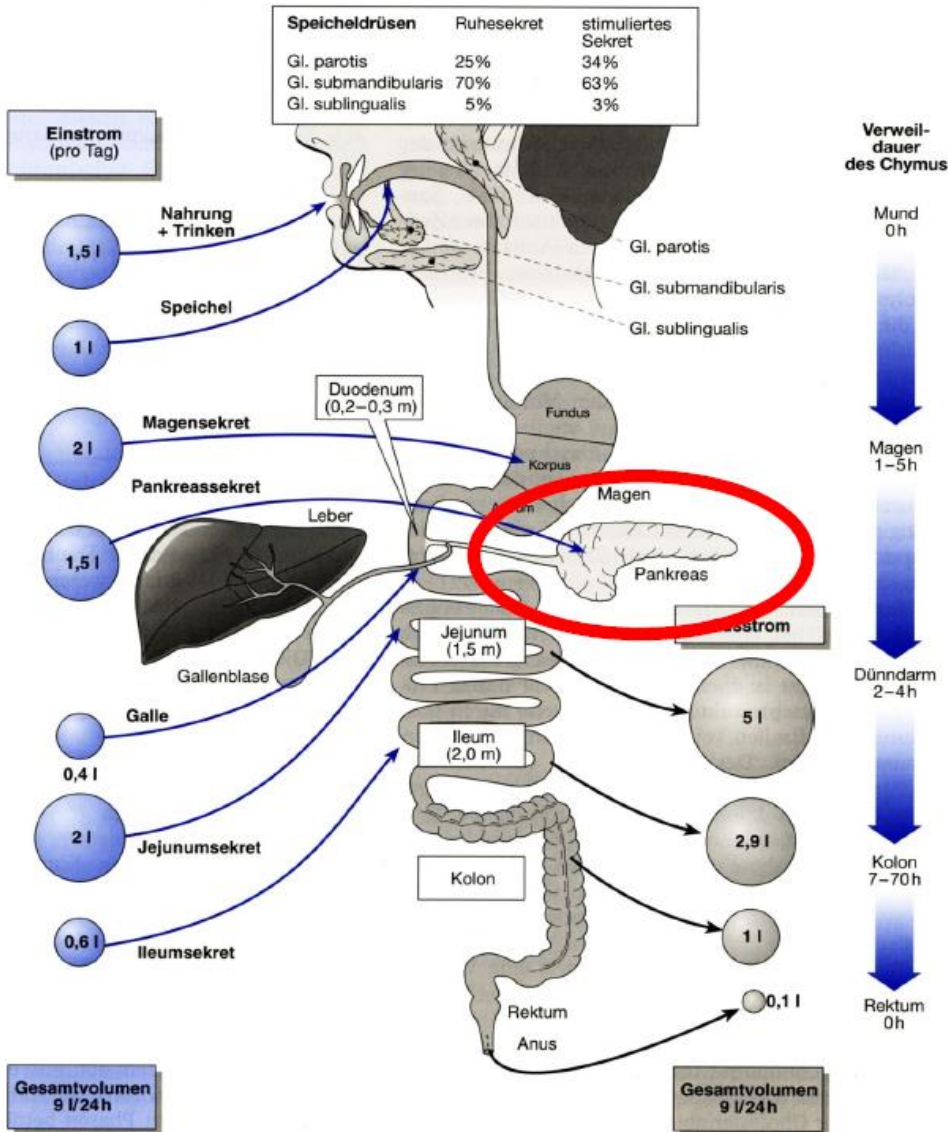
4. Proteasen:

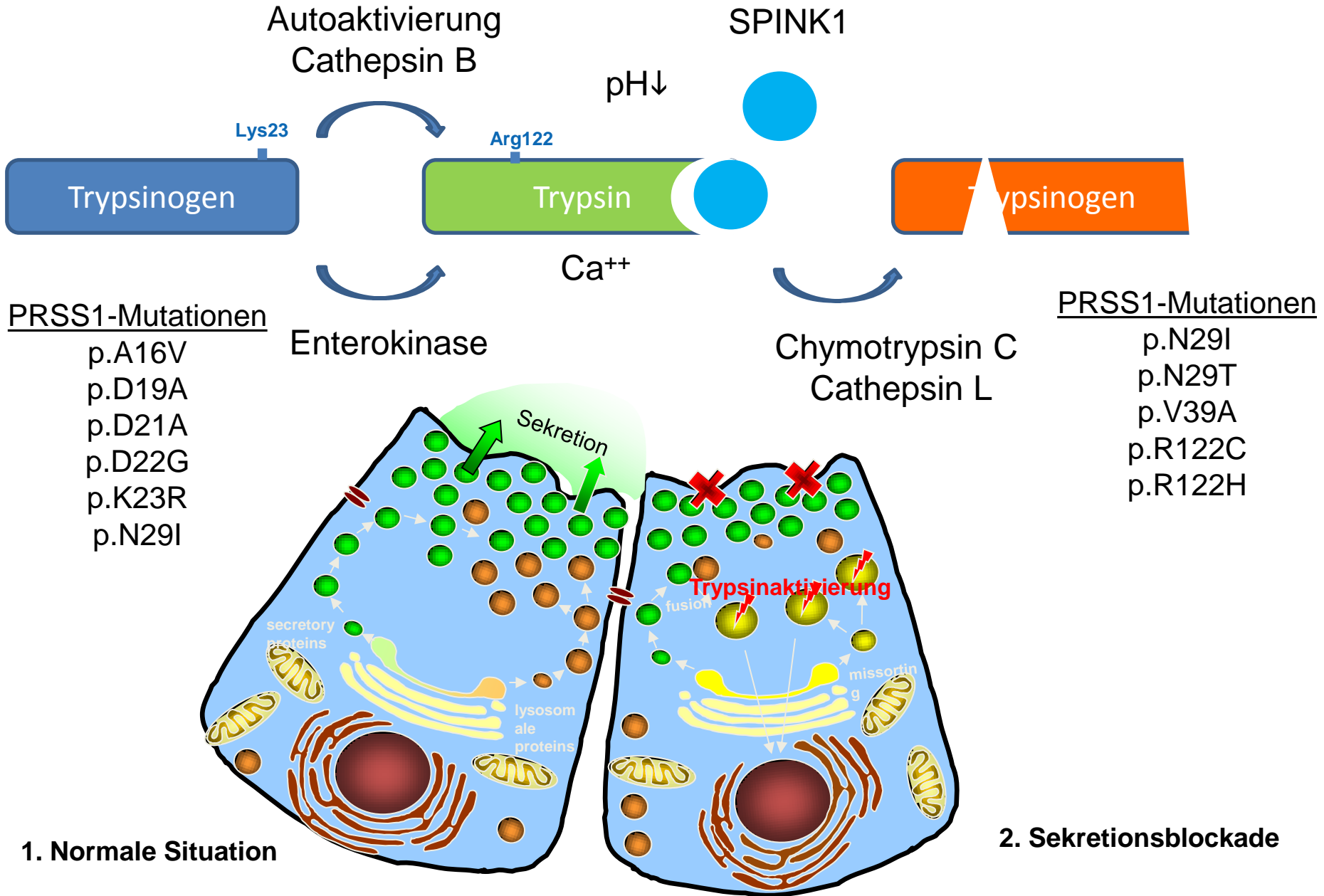
Trypsin
Elastase
Chymotrypsin
Carboxypeptidase



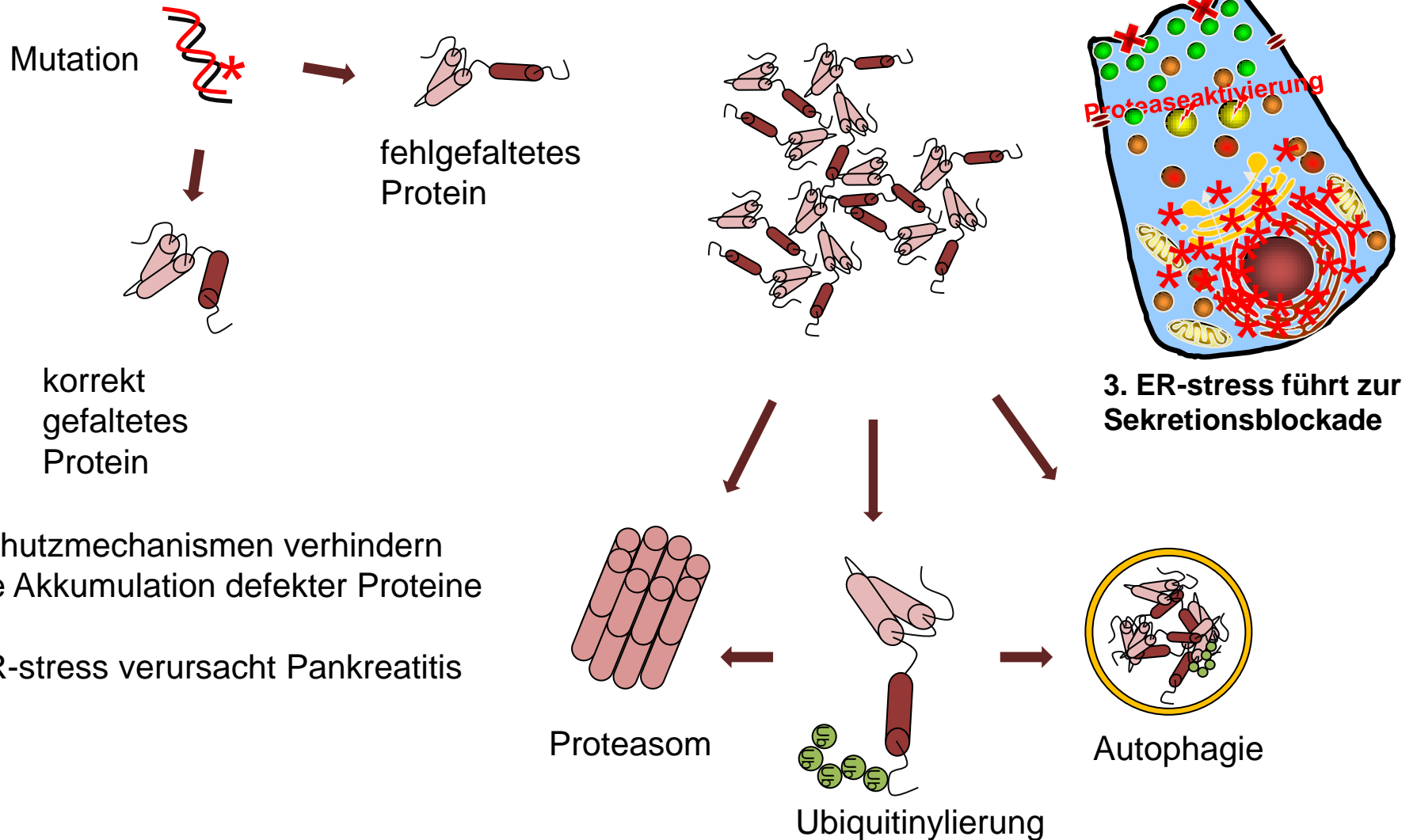
Proteine \rightarrow Peptide
Aminosäuren

Pankreasfunktion: Verdauung und Absorption





Mutationen in den Genen sekretorischer Proteine führen zu **ER-Stress**



Begriffserklärungen

Hereditäre Pankreatitis (familiäre oder genetische Pankreatitis) ist eine seltene familiär auftretende Bauchspeicheldrüsenentzündung, die charakterisiert ist durch frühes Auftreten schon in jugendlichem Alter, wiederholte akute Schübe, die Entwicklung einer chronischen Verlaufsform.

dominante Mutationen im PRSS1-Gen

Idiopathische Pankreatitis

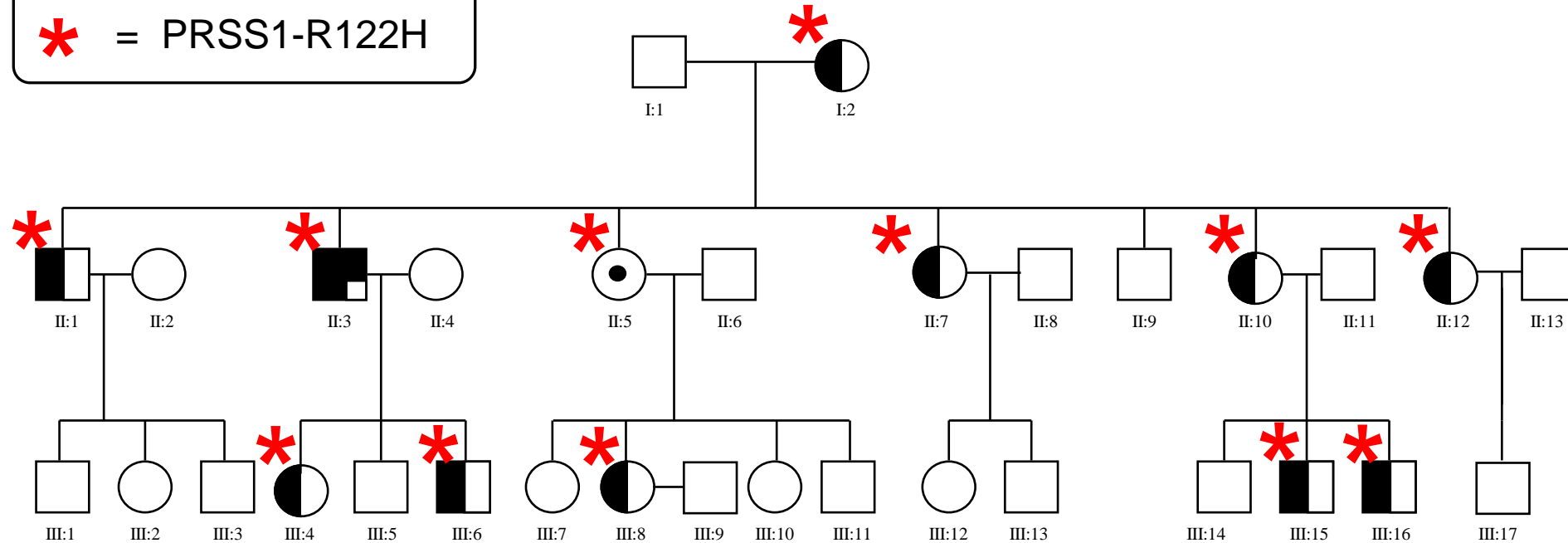
von altgriechisch ἴδιος *ídios*, deutsch ‚eigen‘ sowie πάθος *páthos*, deutsch ‚Leiden‘) wird in Verbindung mit Krankheiten benutzt, die ohne eine fassbare Ursache entstehen. Oft sind genetische Risikofaktoren Ursache an der Erkrankung beteiligt.

Mutationen in SPINK1, CTSC, CPA1 u.a.

Chronische Pankreatitis – Risikogene

- 1996 **PRSS1** Kationisches Trypsinogen (Whitcomb et al. *Nat Gen* 1996)
- 1998 **CFTR** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Cohn et al, Sharer et al, *New Engl J Med* 1998)
- 2000 **SPINK1** Serine Protease Inhibitor Kazal type -1 (Witt et al., *Nat Gen* 2000)
- 2003 **CASR** Calcium sensing receptor (Felderbauer et al. *BMC Gastroenterol.* 2003)
- 2005 **UBR1** E3 ubiquitin-protein-ligase bei Johanson-Blizzard-Syndrome (Zenker et al. *Nat Genet.* 2005)
- 2006 **PRSS2** Anionisches Trypsinogen (Witt et al. *Nat Genet.* 2006)
- 2008 **CTRC** Chymotrypsin C (Rosendahl et al. *Nat Genet.* 2008)
- 2014 **CPA1** Carboxy-Peptidase A1 (Witt et al. *Nat Gen* 2014)
- 2015 **CEL-CELP** hybrid Carboxyl Ester Lipase (Fjeld et al. *Nat. Genet.* 2015)
- 2016 **ABO-B** Blutgruppe B (Weiss et al. *Gut* 2016)
- 2016 **FUT2** Fucosyltransferase 2 non-secretor Status (Weiss et al. *Gut* 2016)
- 2017 **CTRB1-CTRB2** Chymotrypsin B1/2 Inversion (Rosendahl et al. *Gut* 2017)

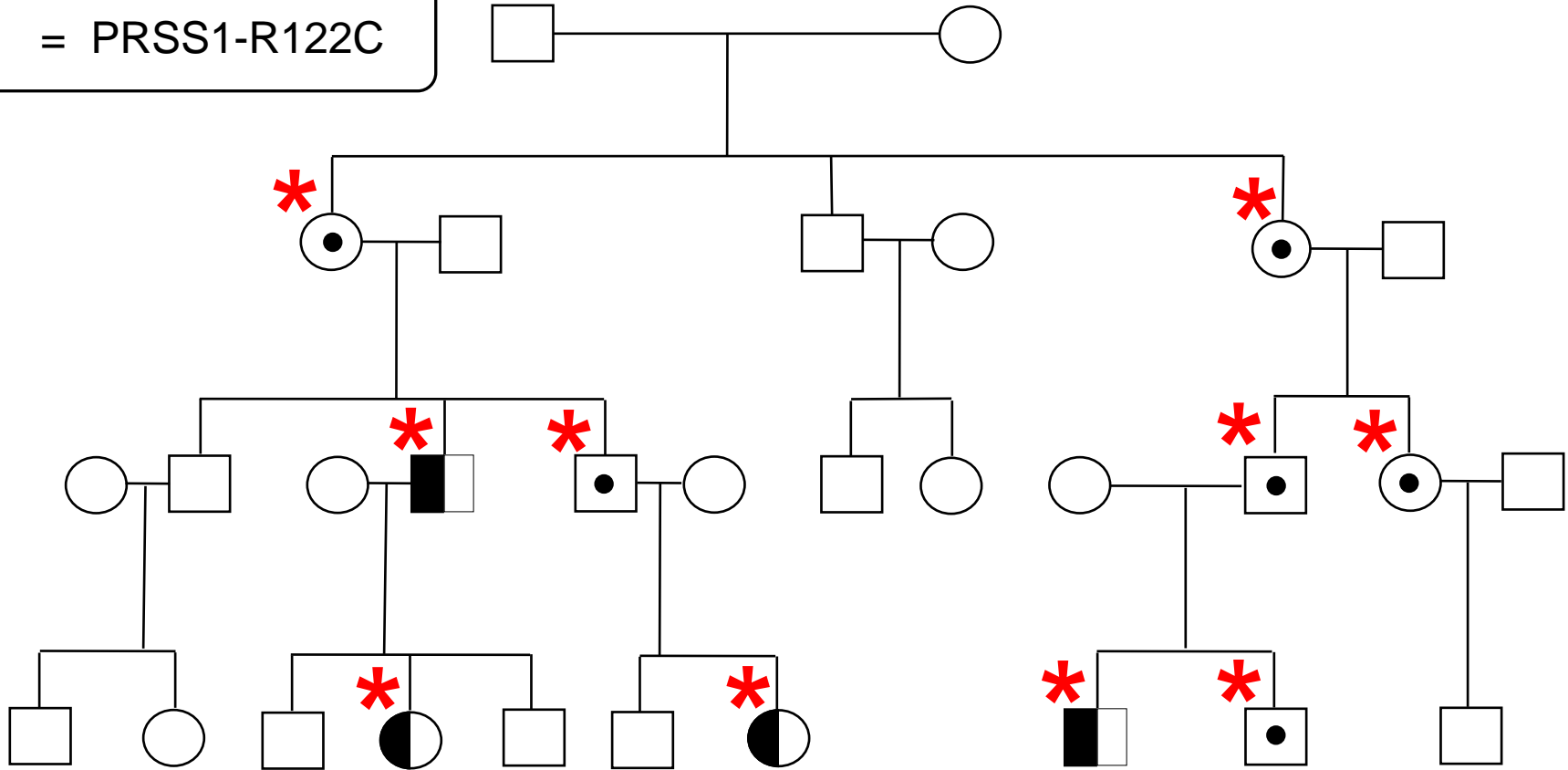
* = PRSS1-R122H



Asymptomatische Mutationsträger : Unvollständige Penetranz

Bei R122H/N29I ca. 80%-ige Penetranz

* = PRSS1-R122C



R122C ca. 45%-ige Penetranz

Panel der häufigsten mit Pankreatitis assoziierten Sequenzvarianten

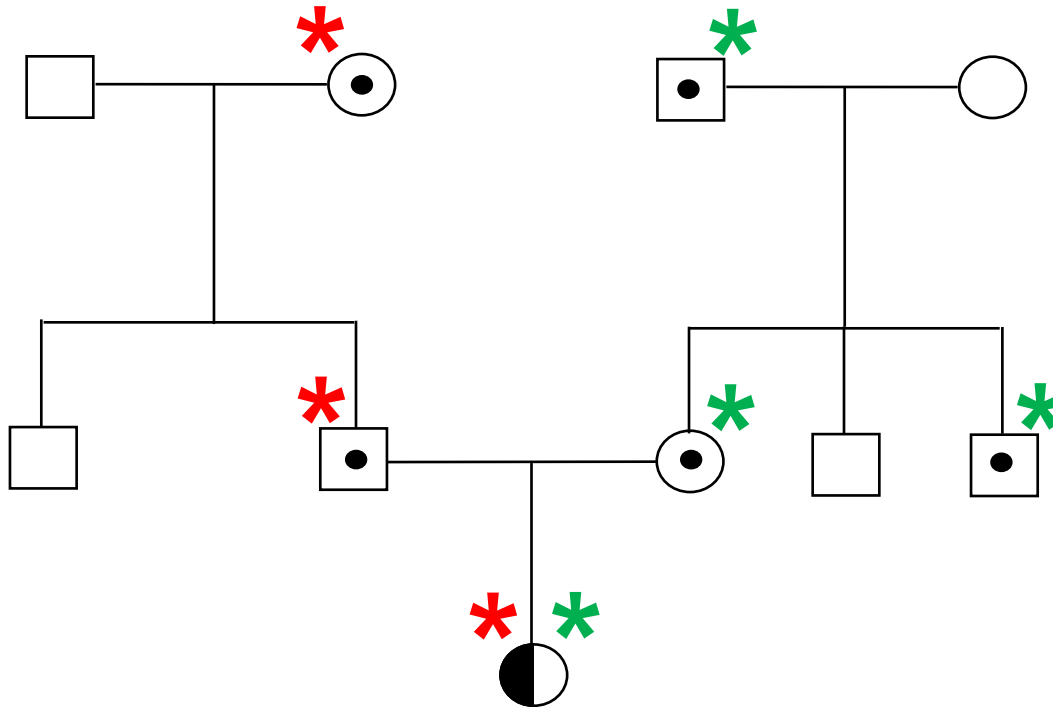
Gen	Region	Nucleotid Austausch	Aminosäure Austausch	CP Träger Anzahl	nicht-CP Träger Anzahl	Klinische Bedeutung	OR	OR (hm)
PRSS1	Exon 2	c.47C>T	p.A16V	43	24	Pathogen	79	
PRSS1	Exon 2	c.86A>T	p.N29I	294	18	Pathogen	46	
PRSS1	Exon 3	c.364C>T	p.R122C	36	25	Pathogen	30	
PRSS1	Exon 3	c.365G>A	p.R122H	819	69	Pathogen	141	
SPINK1	Exon 3	c.101A>G	p.N34S	1285 (189 hm)	411 (11 hm)	Assoz. Pathogen	11	96
SPINK1	Intron 3	c.194+2T>C	Splice site	228 (30 hm)	11	Pathogen	13	64
CTRC	Exon 3	c.180C>T	p.G60=		Polymorphismus?	Verm. Pathogen	1,4	10
CTRC	Exon 7	c.703G>A	p.V235I	31	7	Pathogen	5,2	
CTRC	Exon 7	c.738_761del24	p.K247_R254del	15	5	Pathogen	6,4	
CTRC	Exon 7	c.760C>T	p.R254W	43	24	Pathogen	3,6	
CFTR	Exon 11	c.1520_1522delTCT	F508del	n984; 6,9%	n1224; 3,1%	CF	2,3	
CFTR	Exon 17	c.2900T>C	L967S	n984; 1,1%	n1224; 0,2%	Bicarbonat defekt	6,9	
CFTR	Exon 22	c.3705T>G	S1235R	n984; 2,4%	n1224; 1,4%	Bicarbonat defekt	1,7	
CPA1	alle Exons	Varianten mit Aktivität<20% Rekombination mit Pseudogen	various			Pathogen	25	
CEL	intergenic	Pseudogen	Hybrid-Allel			Pathogen	5,2	
CTRB1- CTRB2	intergenic	Gen-Inversion				Pathogen	1,35	
CASR	Exon 7	c.2968A>G	p.G990R				2	
ABO		-	Blutgruppe B		9%		1,7	
FUT2	Exon 2	c.461G>A	p.W154X		20%			1,6

Transheterozygotität bei Pankreatitis Patienten

	PRSS1	SPINK1	CTRC	CFTR
Patient 1	R122C	N34S	-	-
Patient 2	R122C	-	G60G +/-	-
Patient 3	R122H	R65Q	-	-
Patient 4	A121T	-	R254W	-
Patient 5	-	N34S	-	F508del
Patient 6	-	N34S	V235I	-
Patient 7	-	-	R254W /G60G	S1235R
Patient 8	-	IVS3+2T>C	K247_254del	-
Patient 9	-	N34S	G60G +/-	-
Patient 10	-	IVS3+2T>C	G60G	-

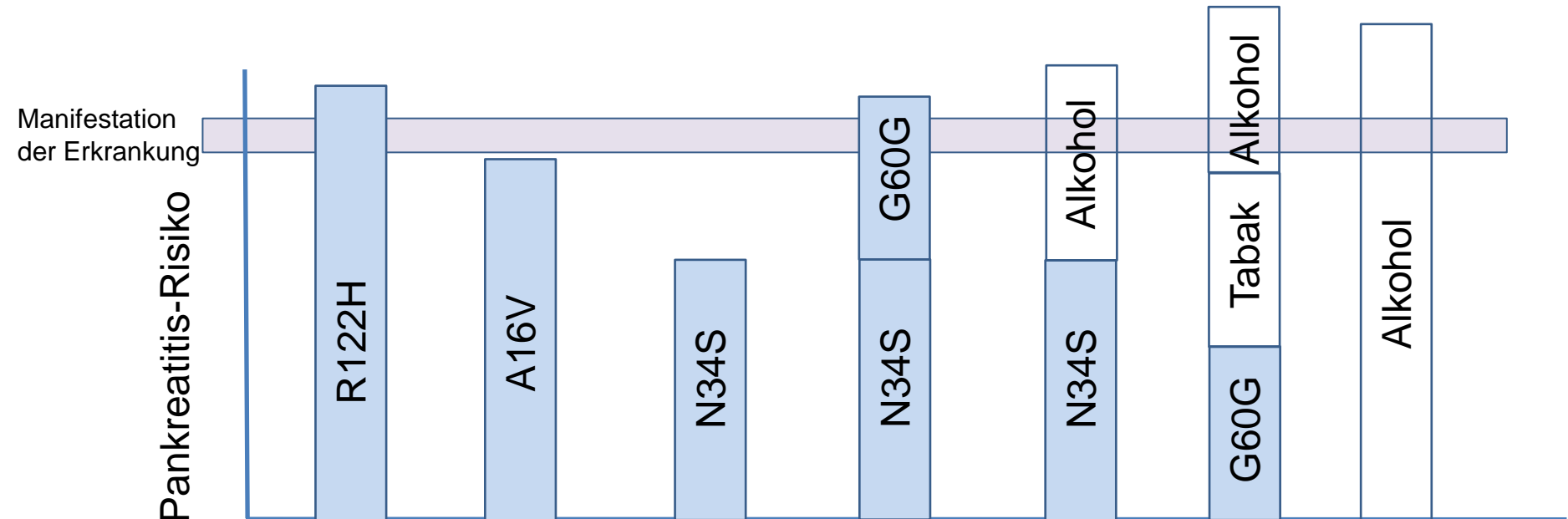
* = SPINK1-N34S

* = CTRC-K247_R254del



Individuelle Zusammensetzung des Erkrankungsrisikos

Komplexe genetische Erkrankungen werden sowohl durch Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren beeinflusst, wobei – im Unterschied zu monogenen Erkrankungen – in der Regel mehrere Gene an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.



Zusammenfassung

- Der Krankheitsverlauf/-fortschritt von der akuten zur chronischen Pankreatitis wird durch Umweltfaktoren und genetische Faktoren gesteuert
- Hereditäre Pankreatitis ist selten und eine Folge dominanter Trypsinogen-Mutationen (PRSS1-Gen)
- Bei der Idiopathischen CP spielen häufig genetische Faktoren eine Rolle (komplexe genetische Erkrankung/ Transheterozygotie)
- Pankreatitis - Pathomechanismen: Trypsin/SPINK1, Ca^{++} , Viskosität des Pankreassekretes, ER-Stress

Acknowledgements

University Medicine Greifswald , Germany

Department of Medicine

Markus M. Lerch
Julia Mayerle
Peter Simon
Eckhard Weber
Lena Bronk

Department of Functional Genomics

Georg Homuth
Stefan Weiss
Alexander Teumer
Uwe Völker

Institute for Community Medicine

Henry Völzke
Dörte Radke

Institute of Immunology and Transfusion

Andreas Greinacher

University of Pittsburgh, USA

Department of Medicine,
David Whitcomb
Venkata Muddana
Georgios I. Papachristou

University of Halle

Department of Medicine I
Jonas Rosendahl
Patrick Michl

University Magdeburg, Germany

Department of Surgery
Hans-Ulrich Schulz

Department of Genetics
Martin Zenker

University Medical Center Utrecht, Department of Surgery, The Netherlands

Rian M. Nijmeijer
Hjalmar C van Santvoort