

Genetik entzündlicher Pankreaserkrankungen

Joachim Mössner, Jonas Rosendahl

H. G. Beger et al. (Hrsg.), *Erkrankungen des Pankreas*,
DOI 10.1007/978-3-642-37964-2_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

In den letzten Jahren hat unser Wissen über genetische Ursachen entzündlicher Pankreaserkrankungen deutlich zugenommen. Vor allem bei der CP konnten zahlreiche genetische Assoziationen beschrieben werden. Dieses Wissen hat insofern eine Relevanz für unseren klinischen Alltag, da wir Patienten mit einer positiven Familienanamnese und jungen Patienten mit einer CP ungeklärter Ätiologie nach entsprechender Aufklärung eine genetische Untersuchung des PRSS1-Gens anbieten können. Eine prädiktive Testung oder auch eine vorgeburtliche Testung ist nicht durchzuführen. Aufgrund der komplexen genetischen Assoziationen bei CP sollten Patienten vor und nach einer genetischen Untersuchung in einem Zentrum mit entsprechender Expertise vorgestellt werden. Bei der AP ist neben der SPINK1-Variante p.N34S keine valide genetische Assoziation beschrieben. Eine genetische Testung bei Patienten mit einer AP ist nicht indiziert.

Im Jahr 1996 konnte erstmalig eine genetische Veränderung beschrieben werden, welche für die Pathogenese der chronischen Pankreatitis (CP) verantwortlich ist (Whitcomb et al. 1996a). In den letzten Jahren wurden sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Pankreatitis zahlreiche Gene untersucht, die für die Krankheitsentstehung von Bedeutung sein könnten. Hierbei konnten für die CP weitere bedeutsame genetische Veränderungen identifiziert werden, wohingegen bei der akuten Pankreatitis (AP) die meisten beschriebenen Assoziationen schwach und gar in einigen Fällen fraglich sind. In dem folgenden Kapitel werden die aktuellen genetischen Erkenntnisse entzündlicher Pankreaserkrankungen zusammengefasst.

2.1 Chronische Pankreatitis

Vor über 100 Jahren formulierte Hans Chiari die Hypothese, die CP könnte die Folge einer Selbstverdauung des Organs sein (Chiari 1896). Betrachtet man die bis zum heutigen Zeitpunkt beschriebenen genetischen Assoziationen, scheint tatsächlich ein Ungleichgewicht zwischen

Proteasen und Anti-Proteasen, die Bestandteil der Verdauungsenzymkaskade sind, von Bedeutung zu sein. Ob dieses Ungleichgewicht intraazinar oder erst intraduktal die Entstehung einer CP bedingt, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Dass genetische Veränderungen der CP zugrunde liegen könnten, zeigte die Beschreibung einer familiären Häufung der Erkrankung mit einem autosomal-dominanten Erbgang erstmalig 1952 (Comfort u. Steinberg 1952). Nach der Erstbeschreibung einer familiären Häufung der Erkrankung vergingen 44 Jahre, bis über Kopplungsanalysen eine Region auf dem Chromosom 7 identifiziert werden konnte (Whitcomb et al. 1996b). Im selben Jahr wurde wenig später eine Mutation des kationischen Trypsinogens (PRSS1) als Ursache der CP in einigen Familien beschrieben (Whitcomb et al. 1996a).

2.1.1 Kationisches Trypsinogen (PRSS1), Serin-Protease-Inhibitor, Kazal Typ 1 (SPINK1) und Chymotrypsinogen C (CTRC)

Mit der p.R122H-Variante des kationischen Trypsinogens (PRSS1) konnte 1996 die Ursache der CP in einigen Familien mit positiver Familienanamnese (Hereditäre CP, OMIM #167800) identifiziert werden (Whitcomb et al. 1996a). Seltener, aber mit einem ähnlichen Phänotyp wurde die p.N29I-Variante als Ursache der CP in anderen Familien erkannt (Teich et al. 2006). Bei beiden Varianten scheint eine vermehrte intrapankreatische Trypsinaktivität zur Ausbildung einer CP zu führen. Neben den beiden am häufigsten zu findenden Varianten wurden in einigen französischen Familien eine Triplikation und eine Duplikation des PRSS1-Lokus beschrieben, welche über einen sogenannten »Gene-Dosage«-Effekt zur Entstehung einer CP führen könnte (Le Marechal et al. 2006; Masson et al. 2008). Da weitere seltene Varianten des PRSS1 bei einzelnen Patienten beschrieben werden konnten, ist in manchen Fällen ein Verständnis über die Bedeutung der Varianten schwierig. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die Patienten in entsprechenden Zentren vorzustellen. Infor-

mationen über die Bedeutung einzelner PRSS1-Varianten sind auf der Internetseite <http://www.pancreasgenetics.org> hinterlegt.

Auch wenn genetische Studien die Assoziation von PRSS1-Varianten mit der CP eindeutig belegen, gibt es bisher wenig In-vivo-Daten, die den Einfluss der Varianten in genetisch veränderten Tiermodellen untersucht haben. In einem Modell konnte für die p.R122H-Variante eine attenuierte Pankreatitis nach Caerulein-Induktion gesehen werden (Archer et al. 2006). Dieser Effekt wurde von einer weiteren Studie weitestgehend unterstützt (Selig et al. 2006). Gegensätzliche Ergebnisse erzielte ein Modell, in dem eine vermehrte intrapankreatische Trypsinaktivität generiert wurde. Hier zeigte sich eine vermehrte Apoptose, wohingegen keine CP nachgewiesen werden konnte (Gaiser et al. 2011). Somit zeigen die bisher veröffentlichten Arbeiten, dass verschiedene genetische Assoziationen von PRSS1-Varianten mit der CP bestehen, deren pathophysiologische Konsequenz aber bei weitem nicht vollständig verstanden ist.

Als Schutzmechanismus gegen eine frühzeitige Aktivierung von Trypsinogen innerhalb des Pankreas fungieren unter anderem SPINK1 und CTSC. In den beiden kodierenden Genen (SPINK1 und CTSC) konnten ebenfalls Varianten vermehrt bei CP-Patienten nachgewiesen werden (Witt et al. 2000; Rosendahl et al. 2008). Die häufigste SPINK1-Variante (SPINK1; OMIM *167790) ist p.N34S, die wahrscheinlich zu einem Funktionsverlust von SPINK1 führt, auch wenn die funktionellen Analysen dies bis dato nicht eindeutig belegen (Kuwata et al. 2002). Möglicherweise ist die p.N34S-Variante lediglich ein Marker für eine funktionell relevante Variante, welche bisher noch nicht identifiziert wurde. In der kaukasischen Bevölkerung sind vornehmlich zwei CTSC-Varianten (p.K247_R254del, p.R254W; CTSC; OMIM *601405) zu finden, die zu einer verminderten Expression und/oder Aktivität des CTSC führen (Beer et al. 2012). Die funktionellen Konsequenzen der CTSC-Varianten können ebenfalls auf der Website <http://www.pancreasgenetics.org> eingesehen werden. Interessanterweise wurde auch bei der alkoholischen CP eine Assoziation zu Varianten des SPINK1 und des CTSC nachgewiesen (Rosendahl et al. 2008; Witt et al. 2001). Dies legt nahe, dass auch bei der alkoholischen CP weitere genetische Assoziationen in der Zukunft beschrieben werden können.

➤ **Bei einer CP ungeklärter Ätiologie mit einem frühen Krankheitsbeginn können genetische Ursachen in einigen Fällen identifiziert werden. Die am häufigsten gefundenen Varianten sind p.R122H und p.N29I des PRSS1 und die p.N34S-Variante des SPINK1.**

2.1.2 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)

Patienten mit einer zystischen Fibrose (CF) entwickeln in etwa 1–2 % der Fälle eine CP (Shwachman et al. 1975), wobei diese nur bei Patienten klinisch offensichtlich wird, die zumindest eine »milde« CFTR-Variante (CFTR, OMIM *602421) aufweisen (Ooi et al. 2011). Auch bei Patienten mit zwei schweren CFTR-Varianten kommt es zu einer Inflammation des Pankreasparenchyms. Diese wird bereits in utero vorliegen, sodass bei der Geburt das Pankreas atroph ist und keine klinisch manifeste CP entstehen kann. So verwundert es nicht, dass der größte Teil der CF-Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz keine CP aufweisen, wohingegen eine CP bei CF-Patienten ohne exokrine Pankreasinsuffizienz vorkommen kann, da diese noch funktionierende Azinuszellen nach der Geburt haben. Diese Tatsachen legen nahe, dass Patienten mit CP vornehmlich »milde« CFTR-Varianten aufweisen.

Eine Assoziation von CFTR-Varianten mit der CP wurde bereits 1998 von zwei Arbeitsgruppen beschrieben (Sharer et al. 1998; Cohn et al. 1998). Seither untersuchten viele weitere Studien die Bedeutung und die Häufigkeit des CFTR bei CP und bestätigten die Assoziation (Castellani et al. 2001; Audrezet et al. 2002). In kürzlich veröffentlichten Arbeiten wurde die Bedeutung von CFTR-Varianten für die Pathogenese der CP relativiert, und es scheint, dass der Einfluss von CFTR-Varianten für die Pathogenese der CP nicht so bedeutend ist wie bisher angenommen (Weiss et al. 2005; Rosendahl et al. 2013). Im Vergleich zu Varianten des PRSS1, SPINK1 und des CTSC (OR für PRSS1 nicht berechenbar; für SPINK1 15,6; für CTSC zwischen 4 und 5) liegt das Risiko für Träger von CFTR-Varianten mit einer OR von 2,6 unter dem aller anderen beschriebenen genetischen Assoziationen (Rosendahl et al. 2013).

Patienten mit zwei CFTR-Varianten und einer CP können in einigen Fällen als »CF-assoziierte« Erkrankung gewertet werden. Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte bei allen jüngeren Patienten (Alter < 30 Jahre) mit einer CP ohne bekannte Ursache eine CF ausgeschlossen werden. Auch wenn seit Kurzem interessante neue Therapiemöglichkeiten (z. B. Kalydeco®) der CF erhältlich sind, welche beim Vorliegen bestimmter Mutationen (z. B. p.G551D) den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können, scheinen diese Medikamente für die Therapie einer CP aufgrund des häufig schon fortgeschrittenen Organschadens nicht sinnvoll einsetzbar (Ramsey et al. 2011). Möglicherweise können diese Medikamente bei Patienten mit akut rezidivierenden Pankreatitisformen eingesetzt werden.

➤ **Auch wenn die Rolle von CFTR-Varianten für die Entstehung einer CP wahrscheinlich geringer ist als bisher angenommen, muss bei jedem**

Patienten mit einer idiopathischen CP und frühem Krankheitsbeginn eine CF ausgeschlossen werden.

2.1.3 Genetische Testung

Über einen längeren Zeitraum seit Beschreibung der ersten genetischen Assoziationen bei CP gab es keine Leitlinienempfehlung, wer, wie und wann auf genetische Veränderungen getestet werden sollte. Hinzu kommt, dass nach Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes dieses berücksichtigt werden muss. Vor kurzer Zeit ist die neue Leitlinie zur CP erschienen, die folgende Empfehlungen zur genetischen Testung gibt: Patienten mit einer CP und mit erkrankten Verwandten ersten und zweiten Grades sollte eine Testung von PRSS1-Mutationen angeboten werden. Ebenso sollte eine Analyse des PRSS1 bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese, zwei oder mehr Schüben einer akuten Pankreatitis ohne identifizierbare Ursache vor dem 25. Lebensjahr oder einer idiopathischen chronischen Pankreatitis mit ersten Symptomen vor dem 25. Lebensjahr erfolgen. Das SPINK1-, CFTR- und CTRC-Gen kann im Rahmen von Forschungsprojekten oder zur vertieften Ursachenabklärung untersucht werden (Hoffmeister et al. 2012).

Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie sollte die genetische Testung nur in den beschriebenen Konstellationen durchgeführt werden. Nicht betroffene Familienmitglieder sollten auf keinen Fall prädiktiv untersucht werden. Eine Testung anderer Gene oder genetischer Veränderungen über die von der Leitlinie empfohlenen hinaus sollte nur im Rahmen von Forschungsarbeiten durchgeführt werden. In Anbetracht der komplexen genetischen Konstellationen, die bei Patienten gefunden werden können, sollten Patienten mit genetischen Veränderungen in Zentren mit entsprechender Expertise zur Befundbesprechung vorgestellt werden. Ebenso wie eine prädiktive Diagnostik bei nicht betroffenen Familienmitgliedern nicht erfolgen soll, soll keine Diagnostik während einer Schwangerschaft erfolgen. Patienten mit nachgewiesenen CFTR-Varianten sollte bei Kinderwunsch eine Beratung bei einem erfahrenen Humangenetiker angeboten werden.

Wichtig für den klinischen Alltag ist das Wissen, dass sich bis zum jetzigen Zeitpunkt für die Behandlung der Patienten mit einer genetisch bedingten CP im klinischen Alltag keine Konsequenzen ergeben. Dennoch scheint einigen Patienten das Wissen um die Ursache ihrer Erkrankung im alltäglichen Leben und im Umgang mit der Erkrankung zu helfen.

➤ Die 2012 erschienene Leitlinie zur CP definiert, dass Patienten mit erkrankten Verwandten ersten und zweiten Grades, Patienten mit einer positiven Familienanamnese, zwei oder mehr Schüben einer akuten Pankreatitis ohne identifizierbare Ursache vor dem 25. Lebensjahr oder einer idiopathischen chronischen Pankreatitis mit ersten Symptomen vor dem 25. Lebensjahr eine Testung des PRSS1 angeboten werden sollte.

2.1.4 Chronische Pankreatitis – Ausblick

Mittels des Kandidatengenansatzes, bei dem biologisch plausible Gene ausgewählt werden, konnten in den letzten 15 Jahren zahlreiche genetische Assoziationen bei der CP beschrieben werden. Dieser »hypothesenbasierte« Ansatz wird auch in Zukunft weitere assoziierte Gene aufdecken. So scheinen beispielsweise Varianten der Carboxypeptidase A1 (CPA1) zu einer CP mit frühem Krankheitsbeginn zu prädisponieren (Witt et al., unpublizierte Daten). Dementsprechend könnte es in naher Zukunft zu einer Modifikation der zu testenden genetischen Veränderungen bei CP kommen. Auch der »hypothesenfreie« Ansatz, wie er beispielsweise bei genomweiten Assoziationsstudien eingesetzt wird, könnte in naher Zukunft neue Erkenntnisse zur Entstehung verschiedener Formen der CP beitragen. In einer ersten genomweiten Assoziationsstudie wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe eine Assoziation zu »single nucleotide polymorphisms« (SNPs) im PRSS1/PRSS2-Lokus und einem auf dem X-Chromosom gelegenen Lokus (CLDN2, Claudin 2) identifiziert (Whitcomb et al. 2012). Weitere Studien werden zeigen, ob diese Daten bestätigt werden können.

2.2 Akute Pankreatitis

Bei der akuten Pankreatitis (AP) bleiben die häufigsten Ursachen die biliäre und die alkoholische Genese. Eine vor Kurzem veröffentlichte Arbeit zeigte, dass Rauchen ebenfalls das Risiko, eine AP zu entwickeln, erhöht (Sadr-Azodi et al. 2012). Trotz der zahlreichen Erkenntnisse der genetischen Ursachen bei CP konnten bei AP kaum überzeugende Assoziationen beschrieben werden. Wahrscheinlich kann auch bei AP eine Anhäufung der SPINK1-Variante p.N34S bei Patienten gefunden werden, wobei diese Daten noch weiter repliziert werden sollten (O'Reilly et al. 2008). Andere genetische Untersuchungen konzentrierten sich auf Bestandteile von Inflammationswegen. Genetisch wurden meist SNPs untersucht und gegensätzliche Ergebnisse veröffentlicht. Beispielsweise wurde für

den humanen »Toll like receptor 4« von einigen Gruppen eine Assoziation beschrieben, bis diese in einer großen Kohorte endgültig ausgeräumt wurde (Hofner et al. 2006; Guenther et al. 2010). Zusammengefasst lässt sich sagen, dass bis dato neben der p.N34S-Variante keine zuverlässige Assoziation zur AP beschrieben ist und dass weitere Ansätze (z. B. eine genomweite Assoziationsstudie) in verschiedenen AP-Formen notwendig sind, um eine (eventuell vorhandene) genetische Ursache zu erkennen.

➤ **Im Gegensatz zur CP gibt es bei der AP neben der p.N34S SPINK1-Variante bisher keine gesicherte genetische Assoziation.**

Literatur

- Archer H, Jura N, Keller J et al (2006) A mouse model of hereditary pancreatitis generated by transgenic expression of R122H trypsinogen. *Gastroenterology* 131: 1844–1855
- Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C et al (2002) Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 10: 100–106
- Beer S, Zhou J, Szabó A et al (2012) Comprehensive functional analysis of chymotrypsin C (CTRC) variants reveals distinct loss-of-function mechanisms associated with pancreatitis risk. *Gut* [Epub ahead of print]
- Castellani C, Gomez Lira M, Frulloni L et al (2001) Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in idiopathic pancreatitis. *Hum Mutat* 18: 166
- Chiari H (1896) Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Zeitschrift für Heilkunde* 17: 69–96
- Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al (1998) Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 339: 653–658
- Comfort MW, Steinberg AG (1952) Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 21: 54–63
- Gaiser S, Daniluk J, Liu Y et al (2011) Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis. *Gut* 60: 1379–1388
- Guenther A, Aghdassi A, Muddana V et al (2010) Toll-like receptor 4 polymorphisms in German and US patients are not associated with occurrence or severity of acute pancreatitis. *Gut* 59: 1154–1155
- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al (2012) S3-Consensus Guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 50: 1176–1224
- Hofner P, Balog A, Gyulai Z et al (2006) Polymorphism in the IL-8 gene, but not in the TLR4 gene, increases the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 6: 542–548
- Kuwata K, Hirota M, Shimizu H et al (2002) Functional analysis of recombinant pancreatic secretory trypsin inhibitor protein with amino-acid substitution. *J Gastroenterol* 37: 928–934
- Le Marechal C, Masson E, Chen JM et al (2006) Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus. *Nat Genet* 38: 1372–1374
- Masson E, Le Marechal C, Chandak GR et al (2008) Trypsinogen copy number mutations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 82–88
- Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M et al (2011) Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 140: 153–161
- O'Reilly DA, Witt H, Rahman SH et al (2008) The SPINK1 N34S variant is associated with acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20: 726–731
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al (2011) A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 365: 1663–1672
- Rosendahl J, Landt O, Bernadova J et al (2013) CFTR, SPINK1, CTSC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut* 62: 582–592
- Rosendahl J, Witt H, Szmola R et al (2008) Chymotrypsin C (CTSC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 40: 78–82
- Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N et al (2012) Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* 61: 262–267
- Selig L, Sack U, Gaiser S et al (2006) Characterisation of a transgenic mouse expressing R122H human cationic trypsinogen. *BMC Gastroenterol* 6: 30
- Sharer N, Schwarz M, Malone G et al (1998) Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 339: 645–652
- Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT (1975) Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 55: 86–95
- Teich N, Rosendahl J, Toth M et al (2006) Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat* 27: 721–730
- Weiss FU, Simon P, Bogdanova N et al (2005) Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut* 54: 1456–1460
- Whitcomb DC, Gorro MC, Preston RA et al (1996a) Hereditary pancreatitis-a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141–145
- Whitcomb DC, Larusch J, Krasinskas AM et al (2012) Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* [Epub ahead of print]
- Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE et al (1996b) A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 110: 1975–1980
- Witt H, Luck W, Becker M et al (2001) Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 285: 2716–2717
- Witt H, Luck W, Hennies HC et al (2000) Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 25: 213–216

Erkrankungen des Pankreas

Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf

Beger, H.G.; Büchler, M.W.; Dralle, H.; Lerch, M.M.;

Malfertheiner, P.; Mössner, J.; Riemann, J.F. (Hrsg.)

2013, XXVI, 500 S. 200 Abb., 70 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-642-37963-5