

Laborärzte Singen

Prof. Dr. med. J. Blessing

Dr. med. F. Blessing

Dr. med. L. Hehmann und Kollegen

Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft für
Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektions-
epidemiologie, Immunologie und Molekulare Genetik

Virchowstraße 10c; 78224 Singen; Telefon 07731 – 9956 0; Telefax 07731 – 98268 31



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

Hereditäre Pankreatitis (MIM ID #167800) infolge einer Mutation im CPA1-Gen (MIM ID #114850)

Die wichtigste Ursache der chronischen Pankreatitis ist der Alkoholabusus, es sind aber auch verschiedene genetische Assoziationen beschrieben. Diese hereditären Pankreatitiden sind seltene Erkrankungen, bei denen oft, aber nicht immer, eine positive Familienanamnese vorliegt. Die Ursache der Erkrankungen ist in den meisten Fällen eine Mutation im kationischen Trypsinogen (PRSS1)-Gen. Neben diesem wurden aber auch genetische Veränderungen im SPINK1-, CTSC- und im CFTR-Gen mit chronischen Pankreatitiden in Verbindung gebracht (Untersuchungen separat anforderbar). Die Penetranz der genetischen Veränderungen ist sehr variabel, d.h. der klinische Verlauf der Erkrankung kann sehr unterschiedlich sein, selbst wenn die gleiche genetische Konstellation vorliegt.

Da bei vielen Patienten mit einer nicht-alkoholischen chronischen Pankreatitis keine Mutation nachweisbar war, wurde angenommen, dass weitere Gene eine Rolle in der Krankheitsgenese spielen. Witt und Mitarbeiter fanden 2013 auf der Suche nach bis dato unidentifizierten Risikogenen autosomal dominant vererbte Mutationen im Gen der Carboxypeptidase A1 (CPA1 auf Chromosom 7q32.2; Nat. Genet. 45: 1216-1220). Das als inaktive Procarboxypeptidase im Pankreas gebildete Verdauungsenzym wird durch das sequenzielle Abtrennen des 16 Aminosäuren langen sekretorischen Signalpeptides und des 94 Aminosäuren langen Propeptides aktiviert. Man vermutet, dass das mutierte Protein im Endoplasmatischen Retikulum (ER) der synthetisierenden Zelle falsch gefaltet wird, sich dort ansammelt und auf diese Weise letztendlich den programmierten Zelltod auslöst.

Es zeigte sich in der oben erwähnten Studie aber auch, dass Patienten, die eine Mutation im CPA1-Gen trugen, im Schnitt deutlich jünger waren als Patienten bei denen keine Veränderung in diesem Gen nachweisbar war. Die Autoren gehen daher davon aus, dass CPA1-Mutationen vor allem in der Genese der früh einsetzenden („early-onset“) Pankreatitiden einen wichtigen Anteil haben.

Material: 0,5 – 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Durchführung: Nach Isolation der genomischen DNA werden zunächst die am häufigsten veränderten Exons 7, 8 und 10 des CPA1-Gens amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, werden auch die übrigen proteinkodierenden Exons untersucht.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen (die Kosten für diese humangenetische Untersuchung ist budgetfrei)