



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Hereditäre Pankreatitis infolge einer Mutation im PRSS1-Gen**

Die hereditäre Pankreatitis ist eine wahrscheinlich seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer rund 80 %igen Penetranz und variabler phänotypischer Expression. Wichtigste anamnestische Kriterien sind das erste Auftreten von abdominellen Beschwerden meist vor dem 10. Lebensjahr, die familiäre Häufung betroffener Patienten und die sich mehrmals jährlich wiederholenden akuten Pankreatitiden, die meist fünf bis zehn Tage dauern und zu einer chronischen Pankreatitis mit exo- und endokriner Insuffizienz führen. Ursache der Erkrankung ist in den meisten Fällen eine Mutation im kationischen Trypsinogen (PRSS1)-Gen auf Chromosom 7q35, für die die Betroffenen heterozygot sind. Bislang sind mindestens 26 Aminosäure-Substitutionen (unter anderem p.Ala16Val, p.Asp22Gly, p.Lys23Arg, p.Asn29Ile, p.Asn29Thr, p.Pro36Arg, p.Glu79Lys, p.Gly83Glu, p.Lys92Asn, p.Asp100His, p.Leu104Pro, p.Arg116Cys, p.Ala121Thr, p.Arg122Cys, p.Arg122His, p.Val123Met und p.Cys139Phe), eine drei Aminosäuren lange Insertion im Aktivierungspeptid (p.Lys23\_Ile24insIleAspLys) sowie eine TCC-Deletion an Position -30 bis -28 im PRSS1-Promotor als Ursache der Erkrankung identifiziert worden (Whitcomb et al. 1996. Nature Genet.

14: 141-145; Gorry et al. 1997. Gastroenterology 113: 1063-1068; Ferec et al. 1999. J. Med. Genet. 36: 228-232; Witt et al. 1999. Gastroenterology 117: 7-10; Teich et al. 2000. Gastroenterology 119: 461-465; Chen et al. 2001. Clin. Genet. 59: 189-193; Tautermann et al. 2001. Digestion 64: 226-232; Felderbauer et al. 2008. J. Med. Genet. 45: 507-512; Joergensen et al. 2011. Pancreas 40: 540-546). Darüber hinaus sind eine Duplikation und eine Triplikation des PRSS1-Genlokus beschrieben (Maréchal et al. 2006. Nat. Genet. 38: 1372-1374; Masson et al. 2008. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 6: 82-88), die im Sinne eines Gendosis-Effekts ebenfalls zu dieser Erkrankung prädisponieren. Die hereditäre Pankreatitis ist der stärkste bislang bekannte Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko um etwa das 50 bis 60fache erhöht. Nach heutigem Kenntnisstand sind aus bislang unbekannten Gründen vor allem diejenigen Patienten betroffen, die die Mutation von ihrem Vater geerbt haben. Rauchen verdoppelt das Risiko weiter, während Alkoholgenuss kein zusätzlicher Risikofaktor zu sein scheint (Lowenfels et al. 2000. Med. Clin. North Am. 84: 565-573). Indikationen zur Untersuchung sind eine positive Familienanamnese, eine chronische Pankreatitis vor dem 30. Lebensjahr und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms vor dem 45. Lebensjahr. Fakultative Indikationen sind rezidivierende Abdominalbeschwerden unklarer Ursache im Kindesalter, eventuell in Kombination mit erhöhten Amylase- und Lipase-Konzentrationen im Serum.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** DNA wird aus einer EDTA-Blutprobe des Patienten isoliert. Anschließend werden in einem ersten Schritt die Exons 1, 2 und 3 und im negativen Fall auch die Exons 4 und 5 amplifiziert und sequenziert. Lässt sich keine Mutation detektieren und ist der Patient jünger als 40 Jahre, wird in einem dritten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um eine Duplikation oder Triplikation des PRSS1-Genlokus nachzuweisen bzw. auszuschließen.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen