



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

### **Hereditäre Pankreatitisneigung infolge einer prädisponierenden Mutation im CTRC-Gen**

Funktionsgewinn-Mutationen des kationischen Trypsinogen (PRSS1)-Gens und eine Duplikation bzw. Triplikation des PRSS1-Genlokus als Ursache der hereditären Pankreatitis sowie Funktionsverlust-Mutationen des pankreatischen sekretorischen Trypsin-Inhibitor (SPINK1)-Gens und des Chymotrypsinogen C (CTRC)-Gens als Ursache einer hereditären Pankreatitisneigung illustrieren die essentielle Rolle vorzeitig im Pankreas aktivierten Trypsins in der Ätiologie der hereditären, idiopathischen und Alkoholbedingten Formen der chronischen Pankreatitis. Daneben können Funktionsverlust-Mutationen des CFTR-Gens und des "Calcium-sensing"-Rezeptor (CASR)-Gens ebenfalls zu einem erhöhten Pankreatitis-Risiko führen. Chymotrypsin C (Caldecrin) wird als inaktives Zymogen (Chymotrypsinogen) vom Pankreas synthetisiert. Durch Abspaltung eines Signalpeptids von 16 Aminosäuren und eines Propeptids von 13 Aminosäuren entsteht reifes Chymotrypsin C, das 239 Aminosäuren lang ist. Dieses besitzt Protease-Aktivität und spaltet alle Trypsine und alle Trypsinogen-Isoformen (kationisches, anionisches und Mesotrypsinogen) mit hoher Spezifität (Szmola und Sahin-Tóth. 2007. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 11227-11232). In Gegenwart hoher Konzentrationen ionisierten Calciums (> 1 mM), wie sie im Duodenum vorhanden sind, wirkt Chymotrypsin C dabei als Trypsinogen-Aktivator, indem es das Aktivierungs-Peptid durch Hydrolyse der Peptidbindung zwischen Phenylalanin<sup>18</sup> und Asparaginsäure<sup>19</sup> abspaltet. Im Jejunum und Ileum dagegen wird das Trypsin aufgrund sinkender Konzentrationen ionisierten Calciums durch Chymotrypsin C degradiert, indem dieses zunächst die Peptidbindung zwischen Leucin<sup>81</sup> und Glutaminsäure<sup>82</sup> in der Ca<sup>2+</sup>-bindenden Schleife und dann die zwischen Arginin<sup>122</sup> und Valin<sup>123</sup> spaltet. Im Pankreas selbst soll durch Trypsin oder Autolyse aktiviertes Chymotrypsin C vorzeitig aktiviertes Trypsin spalten und inaktivieren und damit eine Autodigestion des Pankreasgewebes verhindern. Diese Annahme wird gestützt durch die Identifizierung von Mutationen im CTRC-Gen, die zu einem Funktionsverlust, einer verminderten Synthese oder einer gestörten Sekretion dieser Protease führen (Rosendahl et al. 2008. Nature Genet. 40: 78-82; Masson et al. 2008. Hum. Genet. 123: 83-91). Die kausalen Mutationen sind zumeist Aminosäure-Substitutionen, die vorrangig von Exon 7 des CTRC-Gens kodiert werden. Häufigster genetischer Defekt ist ein Arginin<sup>254</sup> (CGG)→Tryptophan (TGG)/p.Arg254Trp-/R254W-Austausch, der sich bei etwa 2 % aller mitteleuropäischen Patienten mit einer idiopathischen chronischen Pankreatitis und bei ca. 0,3-0,6 % der asymptomatischen Kontrollen detektieren lässt. Mit einer kombinierten Häufigkeit von 1-3 % deutlich seltener finden sich bei diesen Patienten dagegen Mutationen in den Exons 2-6, die im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch ebenfalls überrepräsentiert sind (Zhou und Sahin-Tóth. 2011. J. Gastroenterol. Hepatol. 26: 1238-1246). Damit sind Funktionsverlust-Mutationen des Chymotrypsin C eine weitere, allerdings seltene Ursache einer angeborenen Pankreatitisneigung, die alleine oder aber auch in Kombination z. B. mit einer SPINK1-Mutation zu einer Schwächung der Abwehr einer vorzeitigen intrapankreatischen Trypsinogen-Aktivierung führt.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird das Exon 7 des auf Chromosom 1p36.21 gelegenen CTRC-Gens amplifiziert und sequenziert. Eine Analyse der Exons 2 - 6 erfolgt nur nach telefonischer Rücksprache.

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