



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

### **Hereditäre Pankreatitisneigung infolge prädisponierender Mutationen im SPINK1-Gen**

Die idiopathische chronische Pankreatitis (ICP) ohne eindeutige Familienanamnese ist nur bei wenigen Patienten auf eine Mutation im kationischen Trypsinogen-Gen zurückzuführen, wie sie der autosomal dominant vererbten hereditären Pankreatitis zugrunde liegt. Häufiger scheinen dagegen Mutationen im "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR)-Gen zu sein, die laut Literaturangaben in etwa 15-35 % der ICP-Fälle in heterozygoter oder zusammengesetzt heterozygoter Form vorhanden sind. Bei einem Großteil der betroffenen Patienten ließ sich jedoch bislang keine genetische Prädisposition nachweisen. Dies hat sich durch die Entdeckung mit der ICP assoziierter, häufig auftretender Mutationen im SPINK1-/ PSTI-Gen geändert (Witt et al. 2000. Nat. Genet. 25: 213-216; Pfützer et al. 2000. Gastroenterology 119: 615-623). Das humane SPINK1-Gen umspannt etwa 7,5 Kilobasen DNA auf Chromosom 5 und besteht aus vier Exons, die für ein Proteinprodukt von 79 Aminosäuren Länge kodieren, welches als Serinprotease-Inhibitor (Kazal Typ 1) oder häufiger als pankreatischer sekretorischer Trypsin-Inhibitor (PSTI) bezeichnet wird. Aufgabe dieses Proteins ist es, vorzeitig im Pankreas aktiviertes Trypsin durch Bindung zu inaktivieren. Untersuchungen von Patienten mit ICP haben gezeigt, dass bis zu 25 % der Betroffenen homozygote, zusammengesetzt heterozygote oder nur heterozygote Träger eines Nukleotidaustausches im SPINK1-Gen sind. Auch bei Alkohol-induzierter chronischer Pankreatitis lässt sich eine Mutation in mindestens 7 % der Fälle nachweisen (Witt et al. 2001. JAMA 285: 2716-2718). Der Schweregrad der Erkrankung ist jedoch davon unabhängig, ob eines oder beide Allele verändert sind. Dies wird dadurch erklärt, dass eine homo- oder heterozygote Mutation im SPINK1-Gen das Risiko der Manifestation einer durch andere genetische oder Umweltfaktoren ausgelösten Pankreatitis erhöht oder den Schweregrad der Erkrankung negativ beeinflusst. Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein asymptomatischer Mutationsträger (rund 1 % der Gesamtbevölkerung) eine chronische Pankreatitis entwickelt, wird deshalb gegenwärtig auch nur mit rund 1 % angegeben. Häufigste Mutation ist eine A→G-Substitution in Exon 3, die zu dem Ersatz der Aminosäure 34 Asparagin durch Serin führt. Seltener wird eine T→C-Spleißstellen-Mutation an Position +2 relativ zur Exon 3-/Intron 3-Grenze (c.194+2T>C) gefunden. In der Literatur sind als weitere mögliche Ursachen einer Pankreatitis-Prädisposition zum Beispiel ein C→T-Nukleotidaustausch an Position -53 relativ zum Startcodon, eine G→A-Spleißstellen-Mutation an Position +1 relativ zur Exon 3-/Intron 3-Grenze (c.194+1G>A) sowie die Aminosäure-Substitutionen p.Met1Thr, p.Leu14Pro, p.Asp50Glu, p.Tyr54His, p.Arg65Gln, p.Arg67Cys und p.Thr69Ile beschrieben, die von den Exons 1, 3 bzw. 4 des SPINK1-Gens kodiert werden.

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

**Methode:** Aus einer EDTA-Blutprobe des Patienten wird die genomische DNA isoliert. Anschließend wird zunächst das am häufigsten mutierte Exon 3 des SPINK1-Gens mittels der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Wird in diesem Exon keine Mutation gefunden, so werden in einem zweiten Schritt auch die Exons 1, 2 und 4 analysiert.

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