

FALK GASTRO KOLLEG



PANKREAS



Gene und chronische Pankreatitis: von der Pathogenese zur Diagnostik

Zusammenfassung

Die Pathogenese der chronischen Pankreatitis ist in den meisten Fällen durch einen übermäßigen Alkoholkonsum bedingt. Mit der Beschreibung von Genmutationen in verschiedenen azinären Genen, vor allem Verdauungsenzymen und deren Inhibitoren, hat sich unser Verständnis zugrunde liegender Mechanismen verbessert. Weiterhin konnten genetische Veränderungen von Pankreasgangszellen mit der chronischen Pankreatitis assoziiert werden. Die genetische Grundlage oder Beteiligung bei der chronischen Pankreatitis scheint komplex. Nur in seltenen Fällen kann die genetische Veränderung allein die Entstehung der Erkrankung erklären. Vielmehr liegt in den meisten Fällen ein Zusammenspiel von genetischen und anderen Risikofaktoren vor. Neuere Analysemethoden bieten die Möglichkeit, diese komplexen Interaktionen aufzudecken.

Schlüsselwörter

Chronische Pankreatitis | Mutationen | Varianten | Verdauungsenzyme | Trypsin-Inhibitoren | Kalziumstoffwechsel



Prof. Dr. Jonas
Rosendahl



Prof. Dr. Heiko Witt

Prof. Dr. Jonas Rosendahl
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
E-Mail: jonas.rosendahl@uk-halle.de

Prof. Dr. Heiko Witt
Pädiatrische Ernährungsmedizin
Else Kröner-Fresenius-Zentrum
für Ernährungsmedizin (EKfZ)
Technische Universität
München (TUM)
Gregor-Mendel-Str. 2
85354 Freising
E-Mail: heiko.witt@tum.de

Titelbild: Computertomografie einer kalzifizierenden chronischen Pankreatitis mit Pseudozyste (Quelle: J. Rosendahl).

Gene und chronische Pankreatitis: von der Pathogenese zur Diagnostik

Einleitung

Die häufigste Ursache einer chronischen Pankreatitis ist ein schädlicher Alkoholkonsum. In industrialisierten Ländern kann hierdurch in 70–80% der Fälle die Ätiologie der Erkrankung erklärt werden. Andere Faktoren sind selten und umfassen metabolische und anatomische Veränderungen sowie autoimmune Erkrankungen. Die hereditäre chronische Pankreatitis geht mit einer positiven Familienanamnese einher und ist mit 5–10% der Fälle selten. Ein nicht unerheblicher Teil der Patient*innen wird als idiopathisch klassifiziert (10–30%), da keine Ursache der Erkrankung erkennbar ist. Bei diesen Patient*innen ist das Vorliegen genetischer Risikofaktoren wahrscheinlich. Neue Hochdurchsatzverfahren könnten hilfreich sein, diese Risikofaktoren zu identifizieren. In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit, die in Teilen Grundlage dieser Übersicht ist, wurden wesentliche pathogenetische Faktoren zusammengefasst [1].

Nicht-genetische Risikofaktoren

Zweifelsfrei ist der schädliche Alkoholkonsum die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis. Epidemiologische Studien zeigten eine Korrelation zur konsumierten Alkoholmenge in der Bevölkerung [2, 3]. Die Definition eines exakten „Cut-offs“, ab welchem das Risiko der Krankheitsentstehung deutlich zunimmt, ist bisher nicht genau möglich. Interessanterweise entwickelt nicht jede Person mit einem schädlichen Alkoholkonsum eine chronische Pankreatitis [4]. Dies deutet darauf hin, dass neben dem Alkoholkonsum noch weitere Faktoren pathogenetisch relevant sein könnten. Die Mechanismen, die bei schädlichem Alkoholkonsum zu einer chronischen Pankreatitis führen, sind nicht vollständig verstanden. Möglicherweise spielt ein direkter Effekt des Alkohols oder der von Abbauprodukten des Alkohols auf die Azinuszelle eine Rolle. Hierbei könnte eine frühzeitige, intrapankreatische Aktivierung von Verdauungsenzymen Ursache der chronischen Pankreatitis sein. Neben dem direkten Einfluss auf die Azinuszellen, scheint eine Aktivierung von pankreatischen Sternzellen relevant zu sein. Diese kann bei wiederkehrenden Schüben zu einem fibrotischen Umbau des Pankreas führen, welcher in der Bildgebung, neben anderen Veränderungen wie Verkalkungen, charakteristisch für die Diagnosestellung ist.

Neben dem schädlichen Alkoholkonsum stellt auch der Nikotinkonsum einen unabhängigen Risikofaktor dar [5]. Dieser erhöht unter anderem die Krankheitsprogression (zunehmende Kalzifikationen, Entwicklung eines Diabetes mellitus) sowie das Risiko, eine chronische Pankreatitis zu entwickeln (Odds-Ratio 1,9) [6, 7]. Die Effekte des Rauchens sind in vielen Fällen schwierig zu bestimmen, da Raucher*innen zum Teil Alkohol konsumieren und Personen mit schädlichem Alkoholkonsum zum Teil Raucher*innen sind. Möglicherweise können zukünftige Arbeiten diese beiden Risikokonstellationen genauer definieren.

Genetische Assoziationen mit der chronischen Pankreatitis

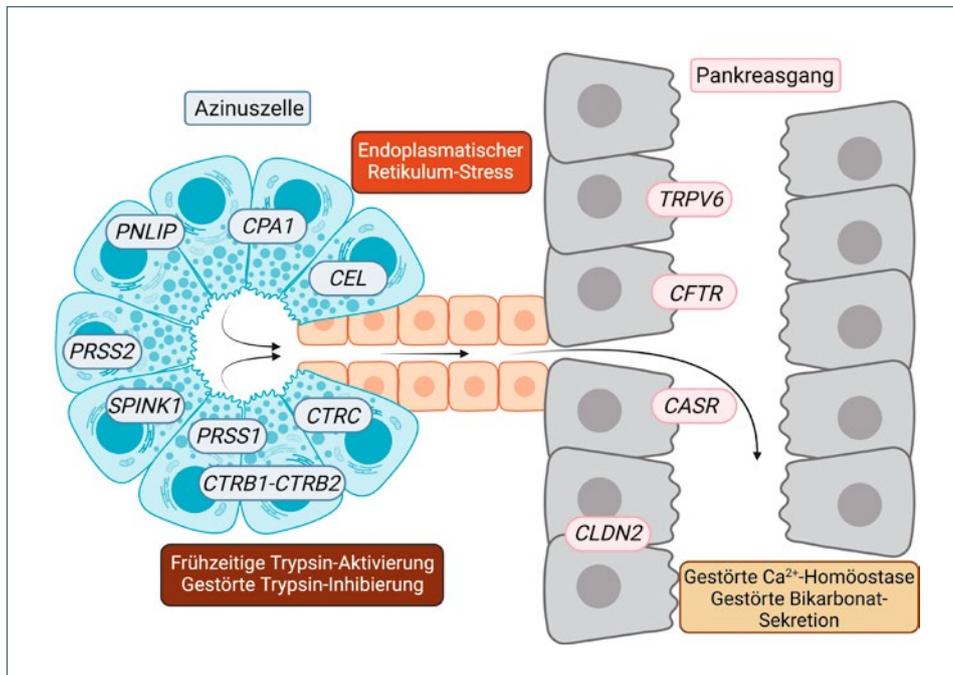
Anhand von Stammbäumen ist schon seit mehreren Jahrzehnten offensichtlich, dass es eine erbliche Form der chronischen Pankreatitis gibt. So wurde von Comfort und Steinberg eine familiäre Häufung der chronischen Pankreatitis beschrieben, der mit höchster Wahrscheinlichkeit ein autosomal dominanter Erbgang zugrunde liegt [8]. Die erste genetische Assoziation zur chronischen Pankreatitis konnte 1996 beschrieben werden. Hier gelang es über Kopplungsanalysen die p.R122H-Mutation des kationischen Trypsinogens (*PRSS1*) als Ursache der chronischen Pankreatitis zu identifizieren, welche mit einer Funktionszunahme des kodierten Proteins einhergeht. Als Pathomechanismus wird eine frühzeitige und vermehrte intrapankreatische Aktivierung der Verdauungsenzymkaskade vermutet. Solche Familien-Stammbäume mit einer hochwahrscheinlichen genetischen Ursache der chronischen Pankreatitis sind selten. Häufiger sind mit ca. 10–30% der Patient*innen Fälle, bei denen keine offensichtliche Ursache identifiziert werden kann. Diese werden als idiopathisch subsummiert. Ein großer Teil dieser Patient*innen scheint eine (komplexe) genetische Beteiligung als Ursache der chronischen Pankreatitis aufzuweisen.

► Die chronische Pankreatitis ist bei 70–80% der Patient*innen durch einen schädlichen Alkoholkonsum bedingt. Dennoch sollte z. B. bei frühem Krankheitsbeginn an andere Ursachen gedacht werden.

► Neben dem schädlichen Alkoholkonsum ist das Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und das Fortschreiten einer chronischen Pankreatitis.

► In wenigen Familien liegt eine autosomal dominant vererbte Form der chronischen Pankreatitis (mit hoher Penetranz) vor.

Ein pathogenetisches Konzept wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts formuliert. Hans Chiari vermutete, dass die Pankreatitis als Folge der Selbstverdauung des Organs entsteht. Diese Theorie wird durch genetische Arbeiten unterstützt. Hier konnten genetische Veränderungen in verschiedenen Verdauungsenzymen und deren Inhibitoren identifiziert werden. Eine zentrale Rolle scheint die Protease



► Abb. 1

Schematische Darstellung von mit der chronischen Pankreatitis assoziierten Genen

(aus Rosendahl und Witt [1]). Bei den für Proteine der Azinuszelle kodierenden Genen liegt häufig eine starke Assoziation zur chronischen Pankreatitis vor. Ebenso ist die Risikoerhöhung am höchsten. Innerhalb der Azinuszelle kommt es höchstwahrscheinlich zu einer verfrühten intrapancreatischen Aktivierung von Trypsin oder einer unzureichenden Hemmung desselben. Ein anderer Mechanismus ist der endoplasmatische Retikulum-Stress. In den Pankreasgängen scheint die Zusammensetzung des Pankreassafts beeinflusst zu werden. So kann die Kalziumhomöostase ebenso wie die Bikarbonat-Sekretion gestört sein. Die Abkürzungen der genannten Gene sind im Text zu finden. Die Abbildung wurde mit BioRender erstellt (www.biorender.com).

► Tab. 1

Genvarianten bei nicht-alkoholischer und alkoholischer chronischer Pankreatitis (modifiziert nach Rosendahl und Witt [1])					
	NACP	Kontrollen	OR (NACP)	ACP	OR (ACP)
azinär					
<i>PRSS1</i>	5%/30%*	0%	170/1300*	-	-
<i>SPINK1</i>	~ 20%	1,5%	15 (135 [§])	~ 7%	5
<i>CTRC</i>	~ 4%	1%	5	~ 3%	4
<i>CPA1</i>	~ 3%	0,1%	25	-	-
<i>PNLIP</i>	~ 2%	0,3%	6	-	-
<i>CEL</i>	~ 4%	0,8%	5	1,8%	2,3
<i>CTRB1/2^{&}</i>	31%	22%	1,6	28%	1,4
duktal					
<i>CFTR</i>	~ 11%	4%	3 (16 [§])	?	?
<i>TRPV6</i>	~ 2%	0%	50	-	-
<i>CLDN2^{&}</i>	21%	17%	1,3	31%	2,5

NACP, nicht-alkoholische chronische Pankreatitis; ACP, alkoholische chronische Pankreatitis; OR, Odds-Ratio
 * *PRSS1*: Zahlen für Patient*innen ohne (sog. idiopathische chronische Pankreatitis) bzw. mit Familienanamnese (hereditäre chronische Pankreatitis)
 § *SPINK1/CFTR*: in Klammern OR für gemischt heterozygote/homozygote Patient*innen
 & *CTRB1/2* und *CLDN2*: Allelfrequenz der SNPs als MAF (minor allele frequency)

Trypsin zu spielen, welche in der Lage ist, alle weiteren Verdauungsenzyme zu aktivieren. Andere Mechanismen scheinen der endoplasmatische Retikulum (ER)-Stress als auch Veränderungen in den Gangzellen des Pankreas zu sein. Diese stören die Kalziumhomöostase und die Bikarbonat-Sekretion. Eine Zusammenfassung bekannter zu chronischer Pankreatitis prädisponierender Gene ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. In den nachfolgenden Abschnitten werden einzelne relevante Gene detaillierter beschrieben. Die korrespondierenden Proteine sind in diesen Fällen entweder in den Azinus- oder den Pankreasgangzellen exprimiert. In [Tabelle 1](#) wird die Frequenz dieser genetischen Veränderungen sowie die Risikoerhöhung zusammengefasst.

Risikogene – Azinuszelle

Kationisches Trypsinogen (*PRSS1*)

Eine familiäre Häufung der chronischen Pankreatitis wurde bereits vor über 70 Jahren beschrieben. Über Kopplungsanalysen konnte eine assoziierte Region auf dem Chromosom 7 (7q35) detektiert werden. Im weiteren Verlauf gelang es, die p.R122H-Mutation im kationischen Trypsinogen (OMIM 276000) zu identifizieren, welche Ursache der Erkrankung ist [9]. Die p.R122H-Mutation ist die häufigste im *PRSS1*-Gen gefundene Veränderung bei Patient*innen mit chronischer Pankreatitis. Die Penetranz der Mutation liegt bei etwa 80%, sodass auch asymptotische Träger*innen gefunden werden können.

In der Zwischenzeit konnten bei hereditärer und idiopathischer Pankreatitis weitere *PRSS1*-Mutationen detektiert werden. Diese Varianten wurden meistens nur in Einzelfällen nachgewiesen. Die pathogenetische Bedeutung bleibt in den meisten Fällen unklar. Ursächlich für die Entstehung der chronischen Pankreatitis scheint eine deutlich gesteigerte Autoaktivierung zu sein. Ebenso kann es durch die genetischen Veränderungen zu einer verminderten Inaktivierung des aktiven Trypsins kommen [10]. In Tierexperimenten zeigte ein transgenes p.R122H-Mausmodell nach Cerulein-Stimulation einen deutlichen Schaden der Azini und im Langzeitverlauf eine Pankreasfibrose [11].

Anionisches Trypsinogen (*PRSS2*)

Der erste protektive Mechanismus wurde durch funktionelle Analysen einer genetischen Veränderung des anionischen Trypsinogens aufgedeckt. Auch die genetischen Analysen zeigten, dass Mutationen im anionischen Trypsinogen, *PRSS2* (OMIM 601564), nicht zu einer Pankreatitis prädisponieren. Hier konnte die Mutation p.G191R signifikant häufiger bei Kontrollen (220/6459; 3,4%) im Vergleich zu Patient*innen (32/2466; 1,3%) gefunden werden. Der schützende Effekt der p.G191R-Mutation spiegelte sich auch im Erkrankungsalter von Patient*innen mit dieser Mutation wider. So zeigten heterozygote Patient*innen mit dieser Veränderung ein älteres Erkrankungsalter im Vergleich zu Patient*innen ohne diese Mutation [12]. Mittels rekombinanter Expression der p.G191R-Mutation wurde eine deutlich reduzierte Enzymaktivität des veränderten Proteins nachgewiesen. Dies erklärt sich am wahrscheinlichsten über einen vermehrten Abbau des Enzyms, da durch die genetische Veränderung eine neue Trypsin-Schnittstelle entsteht. Somit könnte der gesteigerte Abbau des Enzyms mit dadurch verminderter intrapankreatischer Aktivität von Trypsin den schützenden Effekt der Mutation erklären.

Serinprotease-Inhibitor Kazal-Typ 1 (*SPINK1*)

Über verschiedene Mechanismen wird frühzeitig intrapankreatisch aktiviertes Trypsin gehemmt. Eine zentrale Rolle scheint hier der Serinprotease-Inhibitor Kazal-Typ 1 (OMIM 167790) einzunehmen. Bei bis zu 20% der Patient*innen mit einer chronischen Pankreatitis konnte die p.N34S-Mutation des *SPINK1* identifiziert werden. Sie stellt die häufigste in diesem Gen gefundene Mutation dar [13]. Interessanterweise kann die Mutation auch bei etwa 1,5% der Bevölkerung in Deutschland nachgewiesen werden. Dementsprechend kann die Mutation allein, zumindest im heterozygoten Zustand, die Pathogenese der chronischen Pankreatitis nicht erklären.

Auch wenn das pathogenetische Konzept nahelegt, dass durch die p.N34S-Mutation ein Funktionsverlust von *SPINK1* resultiert, konnten die bisherigen Arbeiten diesen nicht eindeutig nachweisen. So bleibt der zugrunde liegende Mechanismus unverstanden. Aktuell wird diskutiert, dass eine gekoppelte Variante im Bereich des Promotors zu einer verminderten Genexpression führt [14]. Wird das homologe murine *Spink3* deletiert, versterben die Mäuse innerhalb der ersten Lebens-

▶ Bei positiver Familienanamnese wird am häufigsten die p.R122H-Mutation des *PRSS1*-Gens gefunden.

▶ Eine genetische Testung kann bei frühem Krankheitsbeginn und positiver Familienanamnese nach Ausschluss anderer Ursache erfolgen.

▶ Ein protektiver Mechanismus liegt bei der p.G191R-Mutation des *PRSS2* vor.

▶ Vor allem bei Patient*innen mit ungeklärter Ätiologie der chronischen Pankreatitis wird die p.N34S-Mutation des *SPINK1* nachgewiesen.

wochen. SPINK1 könnte für eine gezielte genetische Therapie ein vielversprechendes Zielmolekül darstellen.

Chymotrypsinogen C (CTRC)

Neben SPINK1 gibt es weitere Mechanismen, die vor einer frühzeitigen intrapankreatischen Aktivierung von Trypsin schützen. Chymotrypsinogen C (OMIM 601405) ist in der Lage, die verschiedenen Trypsin-Isoformen mit hoher Spezifität abzubauen [15]. Zuerst wurde in einer Studie von 2008 eine Assoziation von *CTRC*-Varianten mit der chronischen Pankreatitis beschrieben. In dieser wurden bei Patient*innen mit chronischer Pankreatitis insgesamt 13 verschiedene Varianten mit der Konsequenz eines Aminosäureaustauschs oder einer Deletion detektiert. Als häufigste Varianten wurden p.R254W und p.K247_R254del mit signifikanter Anreicherung bei Patient*innen (3,3% vs. 0,7%) identifiziert [16]. Interessanterweise wiesen ebenso Patient*innen mit alkoholischer chronischer Pankreatitis diese beiden Varianten häufiger auf als Kontrollen (2,9% vs. 0,7%). In nachfolgenden Untersuchungen wurden diese Assoziationen in verschiedenen Regionen der Welt bestätigt. Die funktionellen Untersuchungen legen einen Funktionsverlust nahe. Sie zeigten eine reduzierte Sekretion für einen Teil der Varianten und/oder eine reduzierte Aktivität des Enzyms. Zusammengefasst ist für die Entstehung der chronischen Pankreatitis eine verminderte Trypsin-abbauende Aktivität als Ursache zu diskutieren.

Chymotrypsinogen B (CTRB1/CTRB2)

Mit neueren Methoden ist es möglich, das gesamte Genom der Patient*innen auf Veränderungen häufiger Varianten (sog. Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) zu untersuchen. Entsprechende genomweite Assoziationsstudien (GWAS) wurden bei verschiedenen Erkrankungen und auch der chronischen Pankreatitis durchgeführt. Kürzlich gelang es, eine Assoziation mit einer 16,6-kb-Inversion im *CTRB1-CTRB2*-Locus (OMIM 118890) bei Patient*innen mit alkoholischer chronischer Pankreatitis zu beschreiben. Diese Assoziation wurde bei Patient*innen mit nicht-alkoholischer chronischer Pankreatitis bestätigt. Auch hier scheint für die Pathogenese der Abbau von Trypsin relevant zu sein. Vor allem *CTRB2* kann Trypsin inaktivieren. Liegt die assoziierte 16,6-kb-Inversion vor, wird die Expression der *CTRB*-Isoformen verändert und weniger *CTRB2* exprimiert. Hieraus resultiert ein geringerer Trypsin-Abbau. Dies wiederum erhöht das Risiko, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken [17]. Neben den SNPs konnten keine weiteren Assoziationen zu Mutationen des *CTRB1* oder *CTRB2* beschrieben werden [18].

Carboxypeptidase A1 (CPA1)

Neben den Mutationen des kationischen Trypsinogens (*PRSS1*) scheinen Varianten der *CPA1* vor allem bei Patient*innen mit einem frühen Krankheitsbeginn (< 10 Jahren) gefunden zu werden. Die Funktion von Carboxypeptidasen umfasst die Spaltung von C-terminalen Peptidbindungen. Ebenso wie andere Proteasen wird *CPA1* durch Enzyme (Trypsin, Chymotrypsin C) aktiviert. Der erste Nachweis einer Assoziation von *CPA1*-Varianten mit der chronischen Pankreatitis beschrieb bei 29 von 944 deutschen Patient*innen (3,1%) im Vergleich zu 5 von 3938 Kontrollen (0,1%) Mutationen im *CPA1* (OMIM 114850). Mittlerweile wurde diese Assoziation in anderen Kohorten aus Europa und Asien bestätigt [19]. Anders als bei anderen assoziierten genetischen Veränderungen konnte für *CPA1*-Varianten kein Effekt auf die Trypsin-Aktivierung oder den Trypsin-Abbau nachgewiesen werden. *CPA1* ist mit einem Anteil von ca. 10% der gesamten vom Pankreas sezernierten Proteine eines der am stärksten synthetisierten Proteine der Bauchspeicheldrüse. In Sekretionsanalysen zeigte sich eine Retention der veränderten Proteine. Daher wurde die Möglichkeit eines resultierenden ER-Stresses als Mechanismus untersucht. Dieser konnte *in vitro* über erhöhte Spiegel von Chaperonen (BiP, Calreticulin) nachgewiesen werden [19]. Wenig später wurde ein Tiermodell mit der häufigen *CPA1*-Variante p.N256K etabliert. Mäuse mit dieser Variante entwickelten spontan Zeichen einer chronischen Pankreatitis und bestätigten das Vorliegen von ER-Stress [20].

Carboxylesterlipase (CEL)

Zu den Funktionen der Carboxylesterlipase (OMIM 114840) gehört die Spaltung von Cholesterinestern in Fettsäuren und Cholesterin. Eine Veränderung dieses Gens wurde bei einer seltenen Form des Diabetes mellitus beschrieben [21]. Bei Patient*innen mit einer chronischen Pankreatitis wurde ein sogenanntes Hybridallel (entsteht durch Austausch von Anteilen der *CEL* mit dem *CEL*-Pseudogen) häufiger als bei Kontrollen gefunden (> 4% vs. 0,8%). Diese Assoziation konnte bei alkoholischer chronischer Pankreatitis bestätigt werden. Funktionell führte

► Auch in der Normalbevölkerung vorkommende häufige Varianten (SNPs) erhöhen das Risiko, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken.

► *CPA1*-Varianten führen über ER-Stress zu einer chronischen Pankreatitis mit frühem Krankheitsbeginn.

die Expression des Hybridallels zu einer intrazellulären Anreicherung mit nachfolgender Autophagie [22].

Pankreaslipase (*PNLIP*)

Eine weitere Assoziation wurde zur Pankreaslipase, *PNLIP* (OMIM 246600) beschrieben [23]. Die Pankreaslipase spaltet Triglyceride in freie Fettsäuren und Monoglyceride. Insgesamt wurden verschiedene Varianten in wenigen Patient*innen (1,9%), aber häufiger als in Kontrollen (0,3%) identifiziert. Die funktionellen Konsequenzen der Varianten bleiben weitestgehend unklar.

Duktale Risikogene

Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)

Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einem mannigfaltigen klinischen Erscheinungsbild (u. a. chronische obstruktive Lungenerkrankung, exokrine Pankreasinsuffizienz). Genetische Veränderungen im *CFTR* (OMIM 602421) sind Ursache der Erkrankung. Ein großer Teil der Patient*innen mit zystischer Fibrose ohne exokrine Pankreasinsuffizienz entwickelt eine wiederkehrende Pankreatitis [24]. Viele Untersuchungen konnten eine Anreicherung von *CFTR*-Varianten bei chronischer Pankreatitis beschreiben. So zeigte eine Untersuchung von deutschen Patient*innen mit chronischer Pankreatitis bei 11,8% (78/660) der Patient*innen, aber nur 3,8% (67/1758) der Kontrollen eine zystische Fibrose verursachende *CFTR*-Mutation [25]. Interessanterweise sind zahlreiche Patient*innen mit *CFTR*-Varianten trans-heterozygot, sprich sie tragen noch weitere genetische Varianten in Pankreatitigenen. Dies verdeutlicht, dass bei manchen Patient*innen komplexe genetische Konstellationen zur Entstehung einer chronischen Pankreatitis führen.

Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6 (*TRPV6*)

Ein Einfluss der intrazellulären Kalziumhomöostase auf die Entstehung einer chronischen Pankreatitis wurde lange diskutiert, da beispielsweise bei einem primären Hyperparathyreoidismus gehäuft Pankreatitiden beobachtet werden. Als Mechanismus könnte eine vorzeitige Aktivierung von Trypsin zugrunde liegen. *TRPV6* (OMIM 606680) ist ein konstitutiv aktiver, selektiver Kalziumkanal, der im Pankreas apikal vor allem in den Gangzellen nachzuweisen ist. Vor Kurzem wurden *TRPV6*-Varianten, welche zu einem Defekt des Kalziumkanals führen, gehäuft bei Patient*innen mit chronischer Pankreatitis identifiziert (bei 2% der Patient*innen vs. 0% der Kontrollen) [26]. In einem Mausmodell mit homozygoter Veränderung des *TRPV6* zeigte sich nach zusätzlicher Stimulation mit Cerulein eine deutlich ausgeprägte Pankreasfibrose.

Claudin 2 (*CLDN2*)

In den Pankreasausführungsgängen werden Tight Junctions auch durch Claudin 2 reguliert. Dementsprechend ist *CLDN2* (OMIM 300520) im Pankreas vornehmlich duktal exprimiert. Mittels GWAS konnten SNPs im X-chromosomalen *CLDN2-MORC4*-Locus mit dem Risiko einer chronischen Pankreatitis assoziiert werden [27]. Wie bei nahezu allen häufigen Varianten ist die Risikoerhöhung dieser Varianten niedrig. Wahrscheinlich müssen zusätzliche andere Risikokonstellationen vorliegen, damit eine chronische Pankreatitis entsteht. Wie die SNPs über eine erhöhte *CLDN2*-Expression die Erkrankung auslösen könnten, bleibt unklar.

Calcium-sensing-Rezeptor (*CASR*)

Neben *TRPV6* hat auch *CASR* (OMIM 601199) als G-Protein-gekoppelter Plasmamembranrezeptor einen Einfluss auf die Kalziumhomöostase. Verschiedene inaktivierende *CASR*-Varianten bedingen eine familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH1) (OMIM 145980). Diese ist durch eine gering erhöhte Kalziumkonzentration im Serum (< 3,0 mmol/l), eine Hypokalzurie und normale bis leicht erhöhte Parathormonspiegel gekennzeichnet. In einzelnen Familien mit einer Pankreatitis konnten *CASR*-Varianten in Kombination mit *SPINK1*-Varianten beschrieben werden [28]. Weitere Studien lieferten keine eindeutigen Ergebnisse, ob tatsächlich eine Assoziation von *CASR*-Varianten zur chronischen Pankreatitis vorliegt.

Genetische Veränderungen bei alkoholischer chronischer Pankreatitis

Interessanterweise entwickeln nur wenige Patient*innen mit einem schädlichen Alkoholkonsum eine chronische Pankreatitis [4]. Dies legt nahe, dass weitere

► *CFTR*-Varianten sind gehäuft bei Patient*innen mit chronischer Pankreatitis zu finden.

► Eine gestörte Kalziumhomöostase kann eine chronische Pankreatitis bedingen.

Faktoren Einfluss nehmen und möglicherweise nur ein komplexes Zusammenspiel solcher Faktoren die Erkrankung bedingt. Hierbei könnten auch genetische Veränderungen eine Rolle spielen. In zahlreichen Studien wurden deshalb Kandidatengene untersucht (z. B. α_1 -Antitrypsin, *CFTR*, Zytokeratin 8, MHC-Antigene und Alkohol-metabolisierende oder -entgiftende Enzyme, wie z. B. die UDP-Glukuronyltransferase 1A7 [*UGT1A7*]). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Teilen widersprüchlich und ermöglichen es aktuell nicht, von eindeutigen genetischen Assoziationen zur alkoholischen chronischen Pankreatitis zu sprechen. Andererseits zeigten verschiedene Analysen eine Assoziation der häufigsten *SPINK1*-Variante p.N34S. Diese konnte beispielsweise in einer multizentrischen Studie bei 5,8% der Patient*innen im Vergleich zu 0,8% der Kontrollen nachgewiesen werden [29]. Neben *SPINK1* wurden Varianten im *CTRC*, *CEL* und *CTRB1-CTRB2* sowie im *CLDN2* mit der alkoholischen chronischen Pankreatitis assoziiert.

Fazit für die Praxis

In den meisten Fällen (70–80%) ist der schädliche Alkoholkonsum Ursache der chronischen Pankreatitis. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig verstanden. Direkte toxische Effekte des Alkohols und seiner Abbauprodukte sowie die Aktivierung von pankreatischen Sternzellen scheinen für die Pathogenese relevant zu sein. Der größte Teil der Patient*innen mit schädlichem Alkoholkonsum entwickelt keine Pankreatitis, sodass möglicherweise weitere Risikofaktoren notwendig sind. Rauchen scheint ein weiterer unabhängiger Risikofaktor zu sein.

Selten ist die Ursache einer chronischen Pankreatitis allein durch genetische Veränderungen erklärt. Hier sind vor allem *PRSS1*-, *SPINK1*- und *CPA1*-Varianten von Bedeutung. Durch die Identifikation der genetischen Grundlagen der chronischen Pankreatitis konnten Mechanismen, die zur Krankheitsentstehung führen, identifiziert werden. Hierbei spielen Veränderungen innerhalb der Azinus- und der Pankreasgangzelle eine Rolle. Vornehmlich scheint eine übermäßige Trypsin-Aktivität relevant zu sein. Diese kann durch eine vermehrte Autoaktivierung oder durch eine verminderte Inhibition/einen verminderten Abbau von Trypsin bedingt sein. Neben diesem Mechanismus führen Varianten zu ER-Stress oder bei duktaler Lokalisation zu einer gestörten Sekretion von Pankreassaft oder einer Störung der Kalziumhomöostase. Bei den meisten Patient*innen werden komplexe Interaktionen von genetischen und Umweltfaktoren vorliegen, die die chronische Pankreatitis bedingen. In Fällen mit einem frühen Krankheitsbeginn oder einer positiven Familienanamnese, vor allem wenn keine andere Ursache für die chronische Pankreatitis gefunden wird, kann eine genetische Untersuchung entsprechender Varianten erfolgen. Hierbei sollten aktuell gültige Leitlinien und durch das Gendiagnostikgesetz definierte Anforderungen berücksichtigt werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen und die ethischen Richtlinien eingehalten wurden.

Zu empfehlende Literatur

1 Rosendahl J, Witt H.

Pathogenese der chronischen Pankreatitis.

Internist (Berl). 2021;62(10):1007–14. doi: 10.1007/s00108-021-01150-6.

2 Durbec JP, Sarles H.

Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption.

Digestion. 1978;18(5–6):337–50. doi: 10.1159/000198221.

3 Lévy P, Mathurin P, Roqueplo A, Rueff B, Bernades P.

A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis.

Pancreas. 1995;10(3):231–8. doi: 10.1097/00006676-199504000-00003.

► Literatur

- 4** Ammann RW.
A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: Summary of an international workshop on chronic pancreatitis.
Pancreas. 1997;14(3):215–21. doi: 10.1097/00006676-199704000-00001.
- 5** Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P, et al.
Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: A meta-analysis.
Pancreas. 2010;39(8):1205–10. doi: 10.1097/mpa.0b013e3181df27c0.
- 6** Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al.
Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis.
Gut. 2005;54(4):510–4. doi: 10.1136/gut.2004.039263.
- 7** Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, et al.
Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer.
Dig Dis Sci. 1999;44(7):1303–11. doi: 10.1023/a:1026670911955.
- 8** Comfort MW, Steinberg AG.
Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis.
Gastroenterology. 1952;21(1):54–63. PMID: 14926813.
- 9** Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al.
Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene.
Nat Genet. 1996;14(2):141–5. doi: 10.1038/ng1096-141.
- 10** Sahin-Toth M, Toth M.
Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen.
Biochem Biophys Res Commun. 2000;278(2):286–9. doi: 10.1006/bbrc.2000.3797.
- 11** Gui F, Zhang Y, Wan J, Zhan X, Yao Y, Li Y, et al.
Trypsin activity governs increased susceptibility to pancreatitis in mice expressing human PRSS1R122H.
J Clin Invest. 2020;130(1):189–202. doi: 10.1172/jci130172.
- 12** Witt H, Sahin-Toth M, Landt O, Chen JM, Kahne T, Drenth JP, et al.
A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis.
Nat Genet. 2006;38(6):668–73. doi: 10.1038/ng1797.
- 13** Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al.
Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis.
Nat Genet. 2000;25(2):213–6. doi: 10.1038/76088.
- 14** Kereszturi E, Sahin-Toth M.
Pancreatic cancer cell lines heterozygous for the SPINK1 p.N34S haplotype exhibit diminished expression of the variant allele.
Pancreas. 2017;46(6):e54–5. doi: 10.1097/mpa.0000000000000817.
- 15** Szmola R, Sahin-Toth M.
Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: Identity with Rinderknecht's enzyme Y.
Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(27):11227–32. doi: 10.1073/pnas.0703714104.
- 16** Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvari B, Landt O, et al.
Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis.
Nat Genet. 2008;40(1):78–82. doi: 10.1038/ng.2007.44.
- 17** Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, Kovacs P, Weiss FU, Laumen H, et al.
Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis.
Gut. 2018;67(10):1855–63. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314454.

- 18** Seltsam K, Pentner C, Weigl F, Sutedjo S, Zimmer C, Beer S, et al. Sequencing of the complex CTRB1-CTRB2 locus in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(8):1598–603. doi: 10.1016/j.pan.2020.09.017.
- 19** Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2013;45(10):1216–20. doi: 10.1038/ng.2730.
- 20** Hegyi E, Sahin-Toth M. Human CPA1 mutation causes digestive enzyme misfolding and chronic pancreatitis in mice. *Gut.* 2019;68(2):301–12. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315994.
- 21** Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet.* 2006;38(1):54–62. doi: 10.1038/ng1708.
- 22** Fjeld K, Weiss FU, Lasher D, Rosendahl J, Chen JM, Johansson BB, et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2015;47(5):518–22. doi: 10.1038/ng.3249.
- 23** Lasher D, Szabo A, Masamune A, Chen JM, Xiao X, Whitcomb DC, et al. Protease-sensitive pancreatic lipase variants are associated with early onset chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):974–83. doi: 10.14309/ajg.0000000000000051.
- 24** Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1857–64. doi: 10.1053/gast.2002.37042.
- 25** Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, Kovacs P, Teich N, Bodeker H, et al. CFTR, SPINK1, CTSC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: Is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut.* 2013;62(4):582–92. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300645.
- 26** Masamune A, Kotani H, Sorgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, et al. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1626–41.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.005.
- 27** Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet.* 2012;44(12):1349–54. doi: 10.1038/ng.2466.
- 28** Felderbauer P, Hoffmann P, Einwachter H, Bulut K, Ansorge N, Schmitz F, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol.* 2003;3:34. doi: 10.1186/1471-230x-3-34.
- 29** Witt H, Luck W, Becker M, Bohmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA.* 2001;285(21):2716–7. doi: 10.1001/jama.285.21.2716-a.

FALK GASTRO KOLLEG



PANKREAS

Fragen zu Genen und chronischer Pankreatitis

Welche Antworten sind richtig?

Frage 1:

Die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis ist

- ein schädlicher Nikotinkonsum
- die *PRSS1*-Mutation p.R122H
- die Hypertriglyceridämie
- ein schädlicher Alkoholkonsum
- die Choledocholithiasis

Frage 2:

Mit der chronischen Pankreatitis assoziierte genetische Varianten scheinen

- über unbekannte Mechanismen die Erkrankung auszulösen
- unter anderem durch Beeinflussung der Verdauungsenzymkaskade die Erkrankung zu bedingen
- über eine Störung des Lipidstoffwechsels die Erkrankung zu beeinflussen
- über Mechanismen außerhalb der azinären und duktaalen Zellen zu wirken
- keinen relevanten Einfluss auf die Entstehung einer chronischen Pankreatitis zu haben

Frage 3:

Eine Untersuchung von mit der chronischen Pankreatitis assoziierten genetischen Veränderungen kann in Erwägung gezogen werden, wenn

- mindestens drei erstgradige Verwandte an einer chronischen Pankreatitis erkrankt sind
- der Beginn der Erkrankung nach dem 70. Lebensjahr liegt
- es anhand der erhobenen Befunde unsicher ist, ob eine chronische Pankreatitis vorliegt
- mindestens ein Verwandter an einem Diabetes mellitus erkrankt ist
- keine Ursache der Erkrankung erkennbar ist und ein früher Krankheitsbeginn vorliegt

► Pro Frage ist 1 Antwortmöglichkeit zutreffend.

Um ein Fortbildungszertifikat zu erhalten, beantworten Sie bitte die Fragen online unter:



www.falkfoundation.org/de/falk-gastro-kolleg

Frage 4:

Für die Therapie von Patient*innen mit einer genetisch bedingten chronischen Pankreatitis

- gelten die gleichen Prinzipien wie bei anderen Ätiologien
- werden vektorbasierte personalisierte Therapieansätze als Standard eingesetzt
- muss in jedem Fall eine Operation vor dem 30. Lebensjahr erfolgen
- sollte keine Schmerztherapie erfolgen, um den Verlauf einschätzen zu können
- sollte frühzeitig eine Pankreatektomie mit Inselzelltransplantation erfolgen

Frage 5:

Wenn man eine genetische Untersuchung zur Identifikation von zur chronischen Pankreatitis prädisponierenden Varianten plant, sollte

- grundsätzlich eine Analyse mit einem Chip erfolgen, der mindestens 400.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) abdeckt
- das gesamte Genom des Patienten/der Patientin untersucht werden, um sicher alle Varianten abzudecken
- die Untersuchung die im Rahmen des Gendiagnostikgesetzes definierten Anforderungen erfüllen
- in jedem Fall stets die gesamte Familie untersucht werden, um die Möglichkeit der Erstellung eines Stammbaums zu haben
- in einem ersten Schritt nur das *CFTR*-Gen untersucht werden, da die zystische Fibrose eine häufige Erkrankung ist

Frage 6:

Mit der chronischen Pankreatitis assoziierte Gene/genetische Varianten sind

- häufig azinär und duktal exprimiert
- in anderen Erkrankungen nie zu finden
- im Regelfall häufig in der Normalbevölkerung
- ein relevanter Risikofaktor des Pankreaskarzinoms
- fast ausschließlich SNPs

Frage 7:

Bei Patient*innen mit chronischer Pankreatitis und *CFTR*-Varianten

- liegt eine Mukoviszidose vor
- liegt immer eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor
- ist der Schweißtest immer pathologisch
- finden sich häufig weitere chronische Pankreatitisvarianten in anderen Genen
- müssen alle Familienangehörige auf diese Varianten getestet werden

Frage 8:

Häufige, zur chronischen Pankreatitis prädisponierende Varianten

- spielen für die Entstehung der Erkrankung keine entscheidende Rolle
- können nur mit komplexen genetischen Untersuchungen identifiziert werden
- spielen in der Pathogenese der alkoholischen chronischen Pankreatitis keine Rolle
- können funktionell nicht weiter charakterisiert werden
- benötigen im Regelfall weitere Risikofaktoren, um eine chronische Pankreatitis zu bedingen

Frage 9:

Welcher Mechanismus ist für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis relevant?

- der endoplasmatische Retikulum-Stress
- eine Hypokalzämie
- niedrige Triglyceridspiegel
- eine verminderte Trypsin-Aktivität
- eine gesteigerte Trypsin-Inhibition

Frage 10:

Bei der alkoholischen chronischen Pankreatitis

- ist immer eine genetische Untersuchung von Pankreatitisvarianten notwendig
- wurden keine genetischen Assoziationen in bekannten Pankreatitisgenen gefunden
- spielt der zusätzliche Risikofaktor Rauchen für die Entstehung keine Rolle
- kann je nach gefundener genetischer Variante der Alkoholkonsum fortgeführt werden
- konnten Assoziationen zu SNPs und der p.N34S-*SPINK1*-Variante beschrieben werden