

# Genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálata örökletes hasnyálmirigy-gyulladásban

Bokor Barbara Anna <sup>1,2</sup> / Hegyi Péter <sup>3,4,5,6</sup> / Németh Balázs Csaba <sup>1,7</sup>

1. SZTE-HCEMM Transzlációs Pankreatológiai Kutatócsoport, Szeged
2. SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged
3. PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet, Pécs
4. Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzlációs Medicina Központ, Budapest
5. Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pancreas betegségek Intézete, Budapest
6. SZTE Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és Innovációs Kiválósági Központ, Transzlációs Pankreatológiai Kutatócsoport, Szeged
7. SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Centrum



## Célkitűzés

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megfigyeljük a genotípus-fenotípus összefüggéseket két magyar család esetén, akik patogén *PRSS1* variánsok által okozott örökletes (1A ábra) és familiáris (1B ábra) hasnyálmirigy-gyulladásban szenvednek.

## Bevezetés

A humán kationos tripszinogén (*PRSS1*) gén mutációi örökletes krónikus hasnyálmirigy-gyulladást okoznak. A ritka *PRSS1* mutációk egy alcsoportja, például a p.L104P variáns (2. ábra) a tripszinogén fehérje misfoldingját és következményes endoplazmatikus retikulum stresszt okozva fejt ki hatását, míg a p.R122C variáns a tripszinogén csökkent degradációja révén okoz pancreatitist, hasonlóan a gyakori p.R122H variánshoz.

## Módszerek

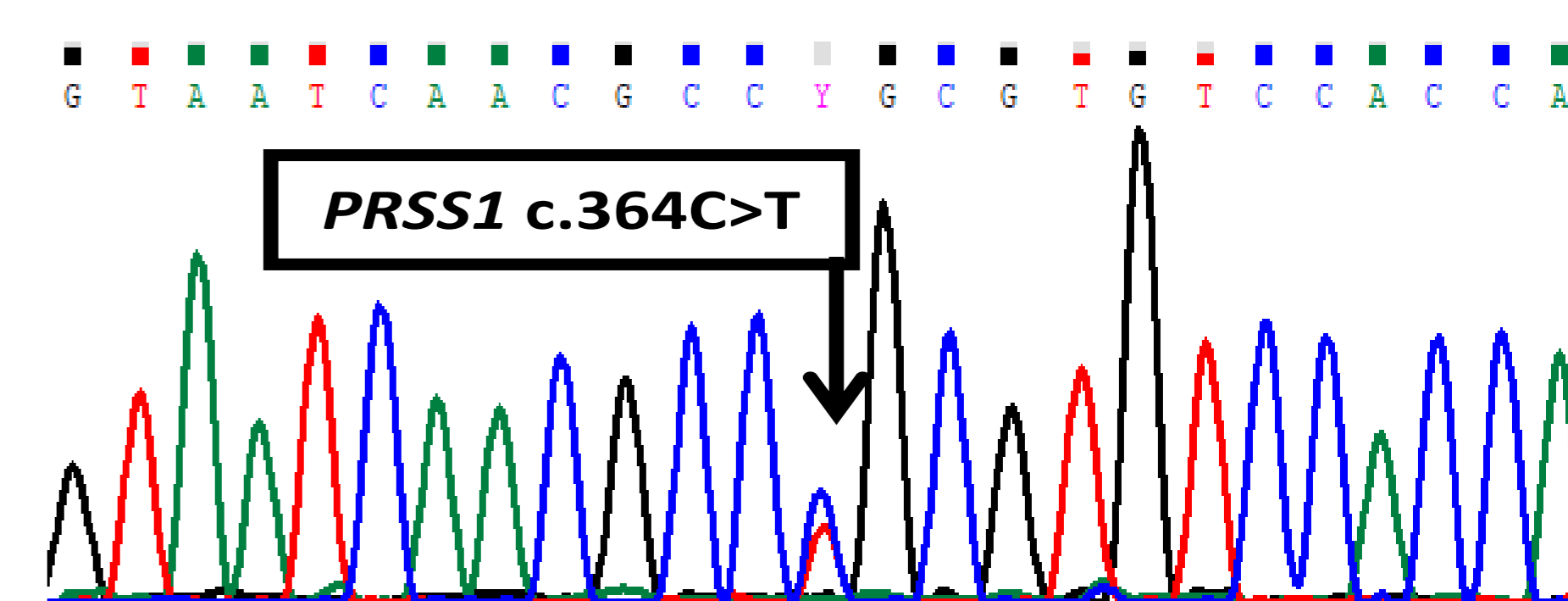
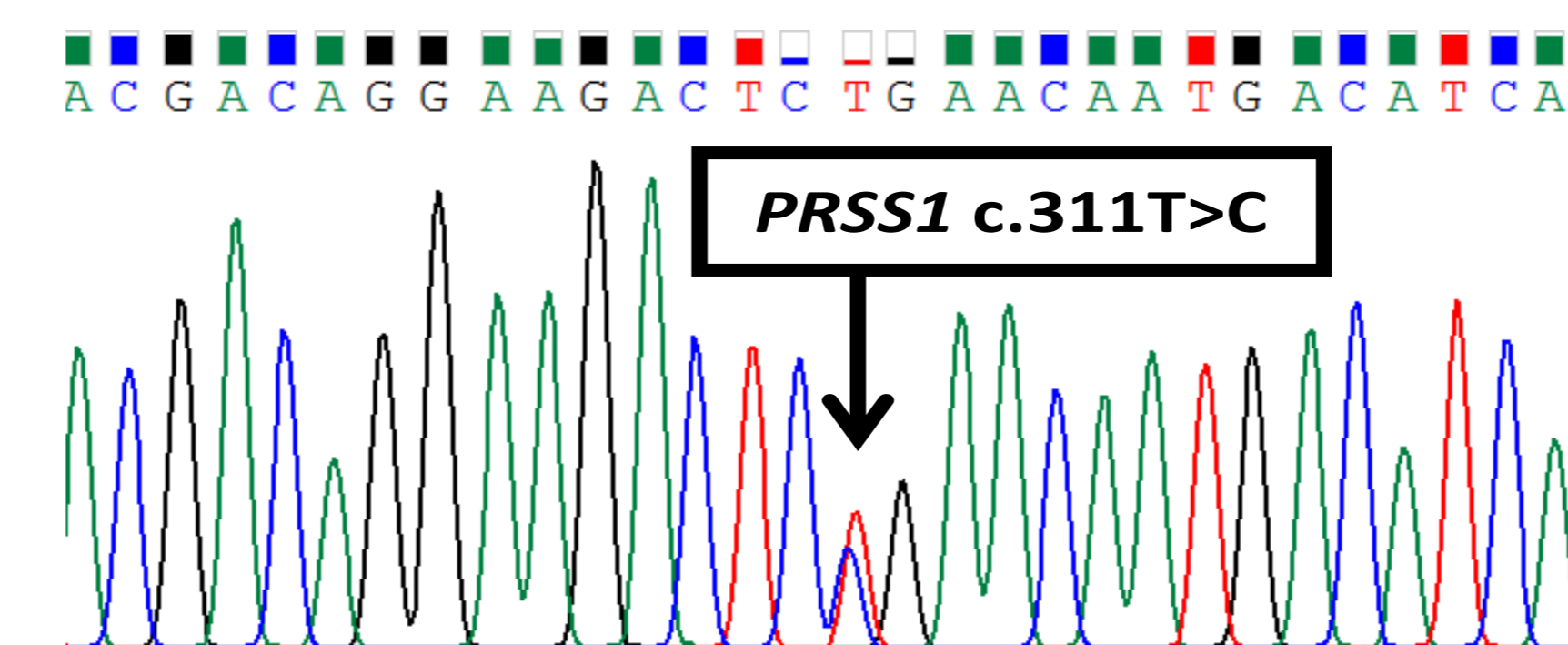
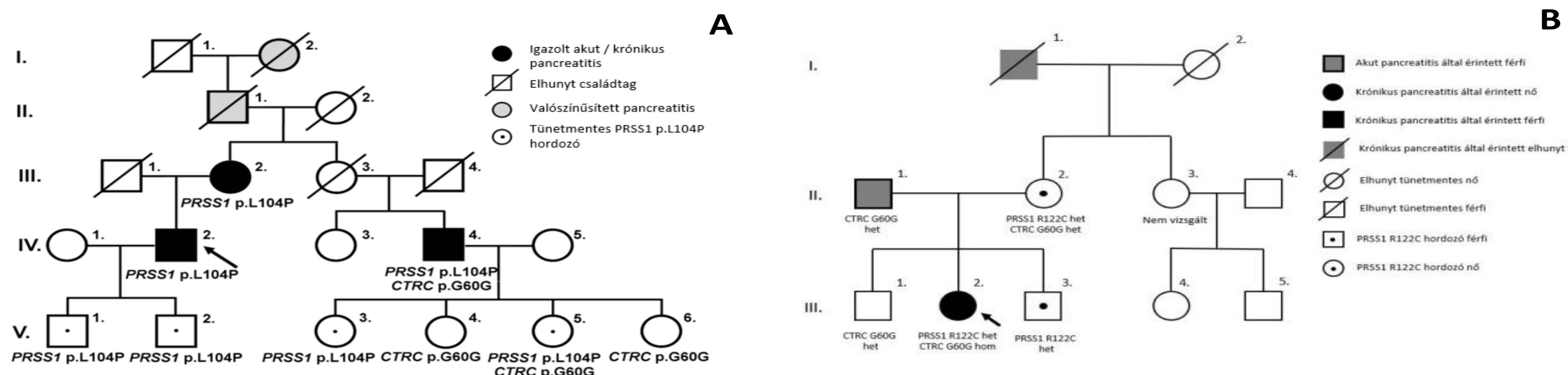
Vizsgálatunk során a *PRSS1* 2. és 3. exonjának, a *CTRC* 2., 3. és 7. exonjának, a *SPINK1* 3. exonjának, a *CPA1* 7., 8. és 10. exonjának, valamint a *CFTR* 4. és 11. exonjának közvetlen Sanger-szekvenálását végeztük el kóroki vagy hajlamfokozó genetikai eltérések azonosítására.

## Eredmények

Az első családban a *PRSS1* p.L104P variánst azonosítottuk három családtagnál, akiknél visszatérő akut és/vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás lépett fel, míg négy családtag tünetmentes hordozója volt a variánsnak. A második családban a *PRSS1* p.R122C variánst egy krónikus pancreatitisben szenvedő páciensnél azonosítottuk, és további két családtag bizonyult tünetmentes hordozónak. A vizsgált mutációt nem hordozó családtagoknál nem alakult ki krónikus pancreatitis, azonban a második családban a nem hordozó apánál egy alkalommal biliáris etiológiájú akut pancreatitis zajlott.

## Következtetések

A két vizsgált magyar család esetén az azonosított ritka *PRSS1* p.L104P és p.R122C variánsok alacsonyabb penetranciát mutattak, mint a gyakori p.R122H variáns. Bár mindkét mutáció krónikus pancreatitist okozott, a p.L104P variáns esetében a betegség későbbi kezdetét és szokatlan klinikai jellemzőket figyeltünk meg. A p.L104P variáns csökkent penetranciája feltételezhetően annak tulajdonítható, hogy a variáns a tripszinogén molekula misfoldingját okozza, de az még nem világos, hogy a p.R122C variáns miért mutat alacsonyabb penetranciát, mint a gyakori p.R122H variáns.



**2A. ábra.** Heterozigóta *PRSS1* c.311T>C p.L104P mutációt hordozó családtag genomiális DNS-szekvenciája. Ezen a szekvenogramon a nyíl a mutáció helyére mutat (5'→3' szekvenálás).

**2B. ábra.** Heterozigóta *PRSS1* c.364C>T p.R122C mutációt hordozó családtag genomiális DNS-szekvenciája. Ezen a szekvenogramon a nyíl a mutáció helyére mutat (5'→3' szekvenálás).



Klinikum	A IV/2.	A III/2.	A IV/4.	B III/13.
Kóroki variáns	<i>PRSS1</i> p.L104P	<i>PRSS1</i> p.L104P <i>CFTR</i> c.1210-12T(S)	<i>PRSS1</i> p.L104P <i>CTRC</i> p.G60G	<i>PRSS1</i> p.R122C <i>CTRC</i> p.G60G
Életkor	50	72	46	23
Életkor a betegség kezdetekor	36	32	18	16
Akut epizódok száma	5	3	0	1
Dohányzás	igen	igen	igen	igen
Alkoholfogyasztás	Nem szignifikáns mértékű	Nem szignifikáns mértékű	Nem szignifikáns mértékű	Nem szignifikáns mértékű
Epeköveség	nem	igen	nem	nem
Krónikus hasi fájdalom	nem	igen	nem	igen
Krónikus hasmenés	igen	igen	igen	nem
Pancreatolithiasis	igen	igen	igen	nem
Kalcifikáció	igen	igen	igen	nem
Tágult pancreas ductus	igen	igen	igen	igen
Atrófiás pancreas	igen	igen	igen	igen
Exocrín elégtelenség	Közepes (Lundh)	Nem vizsgált	Közepes (Lundh)	Nem vizsgált
Diabetes mellitus	IDDM	nem	nem	nem
Pancreas daganat	nem	nem	nem	nem
Egyéb betegség	Appendicitis? Myeloma multiplex Akut hepatitis A	Duodenalis fekély Gyomorfekély Akut hepatitis C	-	Appendectomy

**1. táblázat.** A krónikus hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő családtagok klinikai jellemzői. A sötétszürke háttér az indexbetegeket jelöli (A IV/2 és B III./13.).

## Köszönetnyilvánítás

Szeretnénk megköszönni a segítséget:

Sahin-Tóth Miklós  
Patai V. Árpád  
Nagy András  
Árva Miklósné  
Kazi Brigitta

Hegyi Péter  
Horváth Emese  
Magyarné Pálfi Edit  
Bálint Mónika  
Horesnyi Béláné

## Szakirodalom

- (1) Balázs A, Hegyi P, Sahin-Tóth M. Pathogenic cellular role of the p.L104P human cationic trypsinogen variant in chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Apr 1;310(7):G477-86. doi: 10.1152/ajpgi.00444.2015.
- (2) Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, Parry M, Naylor O, Lenfers B, Schneidenburger J, Mayerle J, Domschke W, Lerch MM. Hereditary pancreatitis caused by a novel *PRSS1* mutation (Arg-122 --> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem.* 2002 Feb 15;277(7):5404-10. doi: 10.1074/jbc.M108073200.