

Gyermekkori pancreatitisre hajlamosító mutációk

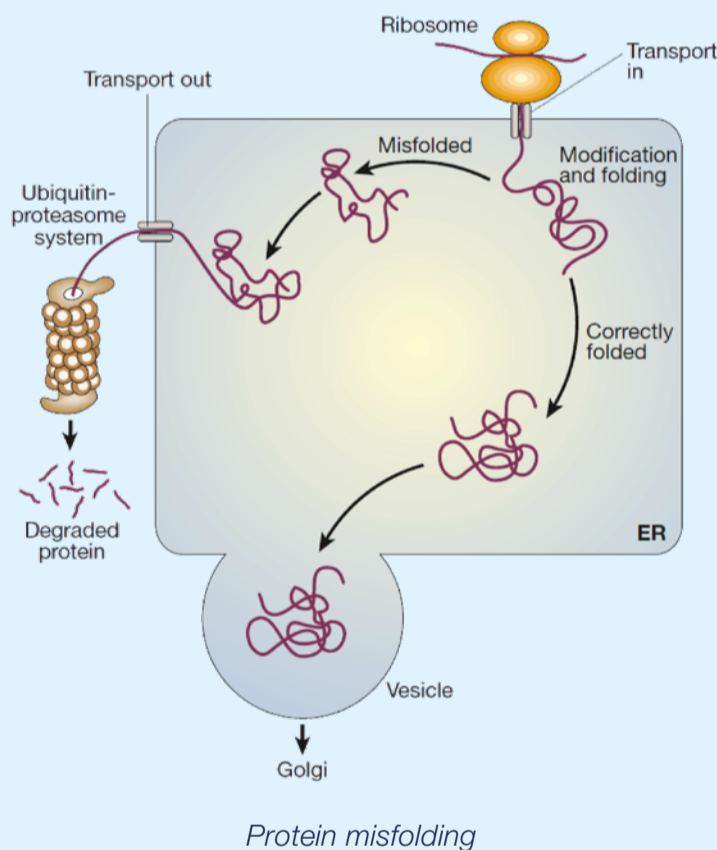
Bevezetés

A gyermekkori akut pancreatitisek növekvő gyakorisága és felismerése mellett egyre több adat gyűlik össze a recidiváló (RAP) és krónikus (CP) formákat illetően (1). Az etiológiai háttér sokszínű, genetikai vizsgálatok a betegséget kiváltó és arra hajlamosító mutációk szerepére hívták fel a figyelmet. Gyermekkorban gyakoribb a genetikai tényezők jelenléte RAP esetén, a krónikus formák 30-73%-ában igazolódott előfordulásuk. Egyes mutációk esetén korai megjelenéssel vagy gyorsabb progresszióval számolhatunk.



Tudnivaló

A pancreas emésztőenzimek többsége inaktív formában termelődik, vagy specifikus inhibitorok gondoskodnak a mirigyállomány védelméről. Az elsőként felismert patogén mutációk (PRSS1 – kationos tripszinogén, SPINK1 - Kazal-típusú szerin proteáz inhibitor-1, CTRC - kimotripszinogén C) a tripszin autoaktiválás és lebontás folyamatát érintik. Emellett két másik útvonallal kapcsolatos génmutációk szerepét is vizsgálják. Egyik a protein misfolding, amikor a hibás fehérje nem tudja a kellő térszerkezetet felvenni, ekkor következményes fehérje aggregáció és szekréció zavar, valamint endoplazmás retikulum stressz okoz sejtkárosodást. Ezen a módon a karboxipeptidáz A1 (CPA1) mutációk korai kezdetű, sporadikus vagy familiáris előfordulású CP-hez vezetnek, hasonlóan egyes nagyon ritka PRSS1 mutációkhoz. A harmadik, duktális szekréciót érintő útvonal ismert képviselői a CFTR-gén mutációk. A CP kialakulására az úgynevezett minor-mutációk jelentenek nagyobb rizikót vagy a mutációk társulása. A claudin-2 (CLDN-2) és kalcium-érzékelő receptor (CASR) mutációk szerepe nem tisztázott.



A riboszómán megtermelt fehérjék az endoplazmás retikulumba (ER) kerülnek, ahol segédfehérjék, ún. chaperonok segítségével meghajlítva – átmeneti állapotokon keresztül – veszik fel térszerkezetüket. A megfelelő térszerkezet elérésekor továbbítódnak a Golgi apparátusba a szekréciós útvonal felé. Egyes mutációk esetén a fehérje térszerkezete hibás lesz (misfolding), ezek az ubiquitin rendszeren keresztül lebomlanak vagy az ER-ben felhalmozódva sejtkárosodást okoznak (3).

Újdonság

A tripszin útvonalat illetően a proteáz szenzitív pancreaticus lipáz (PNLIP) variánsok fokozott rizikót jelentenek CP kialakulására. A misfolding útvonalon a karboxi-észter lipáz (CEL) és hibridjének (CEL-HYB1) mutációiról igazolódott felnőttek vizsgálatával, hogy korai exokrin diszfunkcióval, a pancreas elzsírosodásával és atrophijával járó CP-hez vezetnek. CEL-HYB1 variáns 5x rizikóemelkedést okoz (2). Teljes genom szekvenálással a duktális szekréciót érintő, egy a Ca-csatorna funkciót befolyásoló mutáció, a TRPV6 szintén korai kezdetű CP-t okozó hatását igazolták.



Útravaló

Újabb rizikót növelő mutációk kerültek felismerésre a krónikus pancreatitis kialakulásában, a tripszin aktiváció mellett másik két útvonalat érintve. A genetikai rizikófaktorok felismerése a betegség természetes lefolyásának jobb megismerését teszi lehetővé, emellett fontos a diagnosztika és későbbi optimális kezelés szempontjából is.

Szerző:

Dr. Lásztity Natália

Irodalom

1. Ellery KM, Uc A. Recurrent pancreatitis in children: past, present and future. JPGN 2020;70:413-416.
2. Mayerle J, et al. Genetics and pathophysiology of pancreatitis. Gastroenterology 2019; 156(7): 1951–1968.
3. Dobson CM. Protein folding and misfolding. Nature 2003;426:884–890