



## **Samenvatting van het proefschrift**

Monique H.M. Derikx

*"Genetic aspects of chronic pancreatitis: From autosomal dominant disease to modifying genetic factors"*

**Promotiedatum:** 21 december 2015

**Universiteit:** Universiteit Maastricht

**Promotor:**

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Dit proefschrift omvat studies die tot doel hebben om onze kennis van de onderliggende genetische factoren in chronische pancreatitis (CP) te vergroten door nieuwe mutaties en nieuwe genen te vinden maar ook door functionele studies te verrichten. CP komt niet frequent voor maar heeft een duidelijke negatieve invloed op de dagelijkse levens van patiënten. De terugkerende ontsteking van de pancreas vernietigt de normale opbouw van de pancreas maar hiermee ook de functionaliteit waardoor de pancreas geen insuline en verteringsenzymen meer kan produceren of afvoeren. Patiënten hebben frequent last van hevige terugkerende pijn aanvallen, hebben een risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus en/of verteringsproblemen (maldigestie) naast ook een bestaand verhoogd risico op het ontwikkelen van een pancreascarcinoom.

De oorzaken van chronische pancreatitis zijn zeer uiteenlopend van alcohol misbruik, anatomische afwijkingen, metabole stoornissen, auto-immuunziekten en onderliggende genetische risicofactoren. Het gaat om een zeer complexe ziekte waarbij meerdere factoren vaak met elkaar interacteren en waarbij er dus niet altijd één causale oorzaak aan te wijzen is. De eerste mutaties geassocieerd met CP werden gevonden in het cationic trypsinogen (PRSS1) gen in 1996. Trypsinogen is de inactieve voorloper van trypsin dat als verteringsenzym door de pancreas wordt geproduceerd en normaal pas in de dunne darm wordt geactiveerd om daar te zorgen voor de vertering van eiwitten die we via de voeding tot ons genomen hebben. Indien er een mutatie aanwezig is in het trypsinogen gen wordt trypsin al actief in de alvleesklier en leidt dit tot een vertering van de eigen pancreas en een hierbij behorende ontsteking. Mutaties in dit PRSS1 gen zijn verantwoordelijk voor de ontwikkeling van autosomaal dominante erfelijke pancreatitis, een ziektebeeld waarbij patiënten al op zeer jonge leeftijd geconfronteerd worden met terugkerende aanvallen van pancreatitis.

Het proefschrift geeft als eerste een uitgebreid overzicht van de bekende genetische afwijkingen in genen als PRSS1, PRSS2, PRSS3, CTSC, SPINK1, CTSA, CASR, CFTR, CPA en CLDN2.

Hierna beschrijven we de aanwezigheid van PRSS1 gen mutaties in een Nederlands cohort van erfelijke CP patiënten. Een hoog percentage mutaties (85,2%) en een gemiddelde leeftijd van eerste klachtenpresentatie van 10 jaar werd genoteerd. Verder heeft een significant deel van de patiënten pijnklachten waarvoor pijnmedicatie noodzakelijk is en hebben ze een groter risico op het ontwikkelen van complicaties zoals diabetes mellitus en/of exocriene insufficiëntie (maldigestie).

Hierna werd het SPINK1 gen onderzocht in een Indische populatie omdat ook daar een familiale clustering van pancreatitis wordt gezien echter in een veel lagere frequentie van 8%. Wij vonden een hoog percentage SPINK1 p.N34S mutaties (31.8%) maar ook 8 andere varianten waarvan er 2 nog nooit eerder beschreven waren. Verder ontdekten we een nieuwe genetische variant in het CTSC gen, de p.G61R mutatie.

Een grote Europese studie was de volgende stap nadat nieuwe risico gen locaties werden gevonden in alcoholische pancreatitis patiënten. De eerder gevonden resultaten konden met deze studie bevestigd worden waarbij een locus dichtbij het PRSS1 gen beschermend was voor de ontwikkeling van alcoholische chronische pancreatitis terwijl 2 varianten in het CLDN2–MORC4 gen leidden tot een hoger risico.

Ook werd het IRF2 gen als nieuw kandidaat gen onderzocht. Dit gen liet helaas geen duidelijke associatie zien met CP ondanks dat IRF2 knock-out muizen duidelijke veranderingen toonden in zowel de trypsinogeen als de ontstekings-pathway.

Als laatste zochten we naar effecten van mutaties in de promotor regio van het SPINK1 gen. We vonden 4 mutaties met een verlies van de normale functie maar ook één variant leidend tot een toename van de SPINK1 promotor functie.

Concluderend kunnen we stellen dat onze kennis wat betreft de genetische aspecten van CP middels deze onderzoeken zeker is toegenomen. Er zijn echter nog meer studies nodig om andere genen te vinden die een rol spelen, onderzoeken naar de interacties tussen genen maar ook onderzoek naar de interactie tussen gen en omgeving.