

Název vyšetření: Chronická pankreatitida - vyhledávání nejčastějších mutací v exonech 2 a 3 genu *PRSS1*, exonu 3 genu *SPINK1* a 68 nejčastějších mutací včetně polyT a polyTG v genu *CFTR*

Popis:

Asi u 20% všech případů chronické pankreatitidy není známa příčina onemocnění. V těchto případech hovoříme o idiopatické chronické pankreatitidě, u které se předpokládá genetický podklad, často v kombinaci s exogenními faktory. Dědičná chronická pankreatitida je vzácná autozomálně dominantní porucha s variabilní expresivitou a neúplnou penetrancí. Pacienti trpící tímto onemocněním přitom mají 50 až 60x zvýšené riziko karcinomu pankreatu. Pacienti trpí opakující se akutní pankreatitidou obvykle před dosažením 10 let věku, která má tendenci k chronifikaci. Při zobrazovacích technikách může být kalcifikace a tvorba pseudocyst v pankreatu zjištěna relativně pozdě. Vyskytují se u nich exokrinní a/nebo endokrinní insuficience pankreatu s diabetem mellitus se může v rámci rodiny lišit.

Etiologie dědičné pankreatitidy souvisí s mutacemi v genu *PRSS1* (OMIM 276000) u asi 70% případů. Tento gen je umístěn na chromozomu 7q35 a kóduje kationtový trypsinogen. Tento kationtový trypsinogen je serinová proteáza, která patří k nejvíce syntetizovaným sekrečním proteinům pankreatu. Nejčastější predisponující mutace v genu *PRSS1* jsou p.Arg122His v exonu 3 a p.Asn29Ile v exonu 2. Tyto mutace mají za následek předčasnou a zejména zvýšenou autokatalytickou aktivaci („zisk funkce způsobený mutací“) z trypsinogenu do aktivního trypsinu. Mutace p.Arg122His navíc zvyšuje stabilitu trypsinu v pankreatu. Mnohem méně časté mutace, které se nacházejí v ojedinělých případech u dědičné pankreatitidy, a pravděpodobně také souvisí s aktivací trypsinogenu jsou p.Lys23Arg, p.Asp22Gly nebo p.Ala16Val (všechny v exonu 2).

U pacientů s dědičnou chronickou pankreatitidou (přibližně 20%) bývají nalézány také mutace v genu *SPINK1* (OMIM 167790), který je umístěn na chromozomu 5q32 a kóduje kazální inhibitor serinové proteázy typu 1. Nejčastější je mutace p.Asn34Ser v exonu 3 s frekvencí od 80-90%. Tato mutace, kterou nese 1-2% populace, se často vyskytuje u pacientů bez rodinné anamnézy, předpokládá se možnost smíšené heterozygoty, v kombinaci s jinými mutacemi (např. v genu *CFTR*). Důležitý vliv mají i rizikové faktory životního prostředí (alkohol, nikotin, životní styl). Mutace genu *SPINK1* brání autolytické nebo inhibiční inaktivaci trypsinu.

V přítomnosti mutací v genu *PRSS1* nebo *SPINK1* dochází k nerovnováze mezi intrapancreatickými proteázami a jejich inhibitory, které vedou k autodigestci orgánu.

Kromě *PRSS1* a *SPINK1* byly identifikovány mutace v genu *CFTR* (OMIM 602421), které mají pravděpodobně souvislost s onemocněním chronickou pankreatitidou. Mutace v genu *CFTR* mění viskozitu sekrece pankreatu, což podporuje aktivaci trypsinogenu.

Indikace pro molekulární genetickou analýzu:

- povinně:
 - nosič mutace v rodině
 - chronická pankreatitida před dosažením věku 30 let
 - karcinom pankreatu před dosažením věku 45 let
- volitelně:
 - recidivující a nejasné břišní příhody v dětství, případně zvýšené koncentrace sérové amylázy a lipázy

Jednotky: -

Referenční hodnoty:

Negat. - negativní = nemutovaný homozygot = *wild type* = wt / wt;

Heteroz. – heterozygot = wt / mut;

Homozyg. - mutovaný homozygot = mut / mut;

Odběr:

- Nesrážlivá periferní krev, zkumavka s protisrážlivou látkou K₃EDTA nebo citrátem sodným
- Odebraný biologický materiál je třeba skladovat při 4–8 °C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů.
- Pokud se předpokládá delší uskladnění biologického materiálu před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný biologický materiál zamrazit.
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí jedna malá zkumavka krve (2 ml).
- Odběr není třeba provádět na lačno!

Biologický materiál: nesrážlivá periferní krev

Provádí se: 1x za dva týdny

Doba odezvy: 20 pracovních dnů