

**Funktionelle Charakterisierung des *UBR1*-Gens zur Aufklärung der Pathogenese des Johanson-Blizzard-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung der Pankreasfunktionsstörung**

Dr. Julia Mayerle

(mayerle@uni-greifswald.de)

Zentrum für Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

*Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin*

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Das Johanson-Blizzard-Syndrom (JBS) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit kongenitaler Pankreasinsuffizienz und multiplen Anomalien. Nach erfolgreicher Kartierung des Genortes auf Chromosom 15q14-q21 gelang es in der vorangegangenen Förderperiode, Mutationen im *UBR1* Gen als Ursache des JBS zu identifizieren. Das Genprodukt ist die Ubiquitin-Ligase UBR1 aus dem N-end-rule-Pathway, ein Teil des Ubiquitin-Proteasom-Systems. Wir konnten zeigen, dass die fehlende UBR1-Expression im humanen Pankreas zu einer bereits intrauterin ablaufenden, destruktiven Pankreatitis führt und im murinen System zu einer Störung der Zymogen-Sekretion mit einer erhöhten Suszeptibilität für eine experimentelle Pankreatitis. Ziele der Arbeiten in der zweiten Förderperiode sind die genaue Charakterisierung der JBS-assoziierten *UBR1*-Mutationen, die Aufklärung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in einem größeren Patientenkollektiv und die Entwicklung pathogenetischer Konzepte für die pleiotropen Entwicklungsdefekte beim JBS im Hinblick auf den UBR1-Defekt. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Pathogenese der exokrinen Pankreasinsuffizienz als eines der konstantesten Merkmale des JBS. Wir erwarten von diesen Untersuchungen auch grundlegende Erkenntnisse zur Physiologie/Pathophysiologie des exokrinen Pankreas.