

Grenzübergreifende Detektivarbeit im Erbgut - nicht immer ist der Alkoholmissbrauch Schuld

Forscher aus Norwegen und Greifswald entdecken „Gen-Fusion“ als Auslöser für die chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung

Die Erbsubstanz aller höheren Lebewesen und Säugetiere, die DNA, ist in hohem Maße variabel. Diese Variabilität ist unbedingt erforderlich, damit einerseits Schäden der Erbsubstanz schnell repariert werden und sich andererseits Lebewesen über Generationen an veränderte Umweltbedingungen anpassen können. Manchmal passieren jedoch bei der Reparatur oder Vererbung Fehler und daraus können erbliche Krankheiten entstehen. Sehr viel seltener können Erbanlagen oder Gene auch miteinander verschmelzen. Diese Art von Fusion ist zwar nicht neu und wurde in der Vergangenheit schon bei Krebszellen beobachtet. Genauso wie DNA-Mutationen können auch Gen-Fusionen das Programm von Zellen stören, mit zum Teil schwerwiegenden Folgen für davon betroffene Menschen.

Wissenschaftler aus Bergen in Norwegen und aus der Klinik für Innere Medizin A der Universitätsmedizin Greifswald haben jetzt eine solche Fusion von zwei Genen bei Patienten mit chronischer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) entdeckt. Hierbei entsteht ein Fusionsgen aus dem Verdauungsenzym Carboxylester Lipase (CEL) mit einem benachbarten Pseudogen (CELP). Diese Genverschmelzung führt zur Produktion einer neuen Chimäre von Lipase mit veränderter Struktur und gestörter Funktion.

„Statt in den Dünndarm transportiert zu werden, wo die Lipase normalerweise eine wichtige Aufgabe bei der Fettverdauung erfüllt, bleibt das gebildete Eiweiß in den Zellen der Bauchspeicheldrüse stecken und kann nicht ausgeschieden werden. Das führt zur chronischen Entzündung des Pankreas“, erläuterte Prof. Markus Lerch die Forschungsergebnisse, die vor kurzem in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Genetics** veröffentlicht wurden.

Auslöser einer chronischen Pankreatitis ist nicht selten ein langjähriger Alkoholmissbrauch. Deshalb werden Patienten mit Pankreatitis häufig mit dem Generalverdacht des Alkoholismus konfrontiert. „Bei mindestens 30 Prozent der Patienten mit chronischer Pankreatitis finden Ärzte jedoch keine Erklärung für die Erkrankung und in diesen Fällen spielen oft erbliche Risikofaktoren die entscheidende Rolle“, so Lerch. „Hierzu gehört jetzt auch das neu identifizierte CEL-Fusionsgen. Erstmals wurde dabei eine erbliche Veränderung entdeckt, die nicht ein eiweißverdauendes, sondern ein Fettstoffwechsellenzym betrifft.“

Neue molekulargenetische Suchstrategien notwendig

Der diagnostische Nachweis des CEL-Fusionsgens ist schwierig, weil automatisierte Verfahren, die auf den Nachweis von Gen-Mutationen abgestimmt sind, eine Genfusionsvariante oft nicht vom gesunden Gen unterscheiden können. „Mit den üblichen wissenschaftlichen Suchstrategien zur Erforschung neuer Erbfaktoren von Krankheiten wie der genomweiten Analyse (GWAS) oder dem Next Generation Sequencing (NGS) hätte man diese wichtige Entdeckung nicht machen können“, erklärte Laborleiter Dr. Ulrich Weiss von der Greifswalder Forschergruppe. Im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit von Zentren in Deutschland, Norwegen und Frankreich wurden rund 2.000 Pankreatitis-Patienten mit einer dafür speziell entwickelten molekulargenetischen Methode untersucht.

„Menschen mit dem Fusionsgen müssen nicht automatisch erkranken, tragen aber ein etwa sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse in sich. Die Identifizierung des Gens befreit nicht nur Betroffene vom Stigma des übermäßigen Alkoholkonsums, sondern erlaubt auch ein viel besseres Verständnis der zellulären Grundlagen der Erkrankung und kann vielleicht zur Entwicklung neuer, maßgeschneiderter Therapien beitragen“, betonte Weiss. In deutschen Krankenhäusern werden jährlich mehr als 72.000 Patienten mit einer akuten oder chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse behandelt. Mehr als 1.600 versterben daran.

Das Greifswalder Pankreaszentrum gehört zu den wichtigsten deutschen Expertenzentren seiner Art und betreibt die größte interventionelle Endoskopie in Mecklenburg Vorpommern. Jährlich suchen mehr als 800 Patienten mit Pankreaserkrankungen Rat und medizinische Hilfe in Greifswald.

*Nature Genetics

A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis

www.nature.com/ng/journal/v47/n5/full/ng.3249.html

Nature Genetics 47, 518–522 (2015), doi:10.1038/ng.3249

Published online 16 March 2015



Foto UMG: Grenzübergreifend und gemeinsam erfolgreich - der Greifswalder Wissenschaftler Dr. Ulrich Weiss (v.l.i.n.re.), Prof. Anders Molven und Dr. Karianne Fjeld aus Bergen (Norwegen) und Prof. Markus M. Lerch von der Universitätsmedizin Greifswald (European Pancreatic Club in Toledo am 26.6.2015).

Universitätsmedizin Greifswald

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

Direktor: Prof. Dr. med. Markus M. Lerch

Sauerbruchstraße, 17475 Greifswald

T + 49 3834 86-72 30

E gastro@uni-greifswald.de

www.medizin.uni-greifswald.de

www.facebook.com/UnimedizinGreifswald

