



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchung von genetischen Polymorphismen in den Promotorregionen des Katalase- und Mangansuperoxiddismutase-Gens bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Autor: Heike Unterschütz
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Pfützer

Die chronische Pankreatitis ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die sich im Kontext verschiedener etablierter Risikofaktoren entwickeln kann. Trotzdem bleibt in einer Vielzahl von Fällen deren Genese unklar. Es ist bekannt, dass im Rahmen der Pankreatitis vermehrt freie Sauerstoffradikale anfallen und Patienten, mit akuter als auch chronischer Pankreatitis, einen verminderten antioxidativen Status aufweisen. Daher untersuchten wir, ob Veränderungen in den Genen der antioxidativen Enzyme Mangansuperoxiddismutase und Katalase, in Wechselwirkung mit den zu einem erhöhten Anfall von oxidativem Stress führenden Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen, eine chronische Pankreatitis begünstigen können.

Dafür wurden 583 Patienten mit chronischer Pankreatitis und 357 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen und für Polymorphismen im MnSOD- und Katalase-Gen mittels TaqMan SNP Genotyping Assay genotypisiert. Die Ergebnisse wurden insbesondere mit dem Erkrankungsalter und Daten zu Trink- und Rauchverhalten korreliert.

Das vorliegende Kollektiv entsprach in seiner Verteilung mit 79,0% Männern und 20,9% Frauen, 80,6% alkoholische chronische Pankreatitis und 19,3% nichtalkoholische chronische Pankreatitis, 74,0% Raucher, 13,3% Nichtraucher und 12,5% mit unbekanntem Status, der in der Vergleichsliteratur beschrieben und kann somit als repräsentativ für die Erkrankung angesehen werden.

In der Gen- und Allelverteilung der Katalase und Mangansuperoxiddismutase bei Fällen und Kontrollen sowie in den Subgruppen der Fälle ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, bis auf die Verteilung der Mangansuperoxiddismutase-Genotypen in der Subgruppe Raucher und Nichtraucher. Da die Allelverteilung keine Unterschiede zeigte und die Genotypenverteilung hin zu einem vermehrten Auftreten des heterozygoten Genotyps verschoben war ohne Einfluss auf das Erkrankungsalter, werteten wir das Ergebnis als nicht relevant. Im Vergleich der Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Erkrankungsalter in Abhängigkeit von der Genotypenverteilung der Katalase und Mangansuperoxiddismutase.

Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 45 Jahren bei alkoholischer chronischer Pankreatitis und nichtalkoholischer chronischer Pankreatitis erkrankten Raucher mit alkoholischer chronischer Pankreatitis im Mittel 8,4 Jahre früher als Nichtraucher mit alkoholischer chronischer Pankreatitis. Raucher mit nichtalkoholischer chronischer Pankreatitis erkrankten im Mittel 2,9 Jahre früher als Nichtraucher mit nichtalkoholischer chronischer Pankreatitis. Per Regressionsanalyse bestätigte sich, wie in der Vergleichsliteratur beschrieben, dass Rauchen nicht nur zu einem früheren Erkrankungsbeginn führt, sondern darüber hinaus als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der chronischen Pankreatitis zu werten ist. Zwischen den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen scheint bei schwach signifikantem Interaktionsterm ein synergistischer Effekt zu bestehen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Erkrankungsalter in Abhängigkeit der Katalase- und Mangansuperoxiddismutase-Genotypenverteilung im Vergleich der Subgruppen.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor bei der Entwicklung der chronischen Pankreatitis ist und dass zwischen Alkohol und Rauchen ein synergistischer Effekt besteht. Es existiert kein Zusammenhang zwischen Mutationen der Katalase- und Mangansuperoxiddismutase-Genotypen, auch nicht in Wechselwirkung mit Alkohol und Rauchen und der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis.