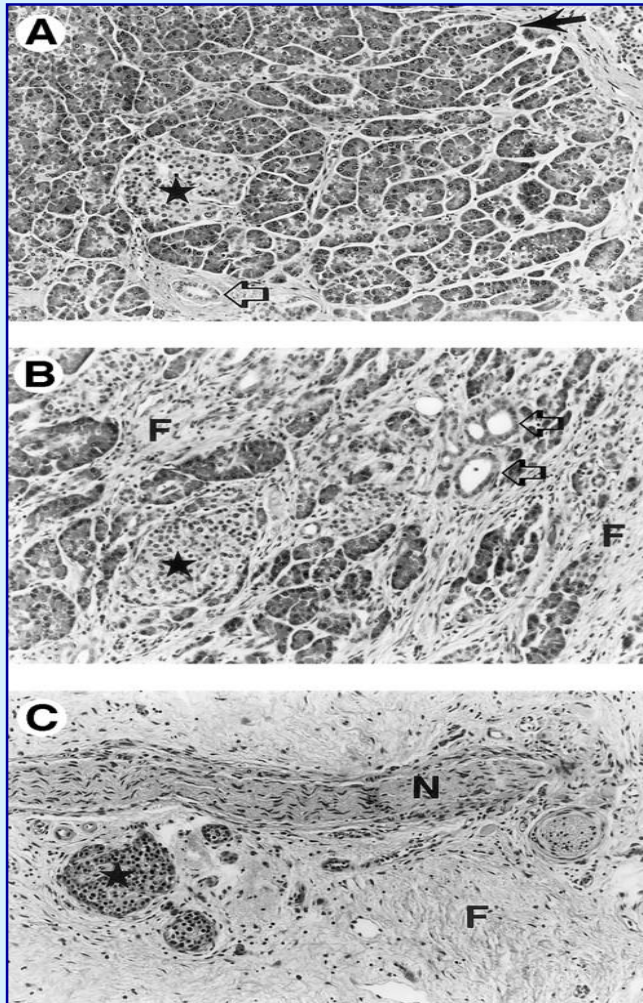


De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



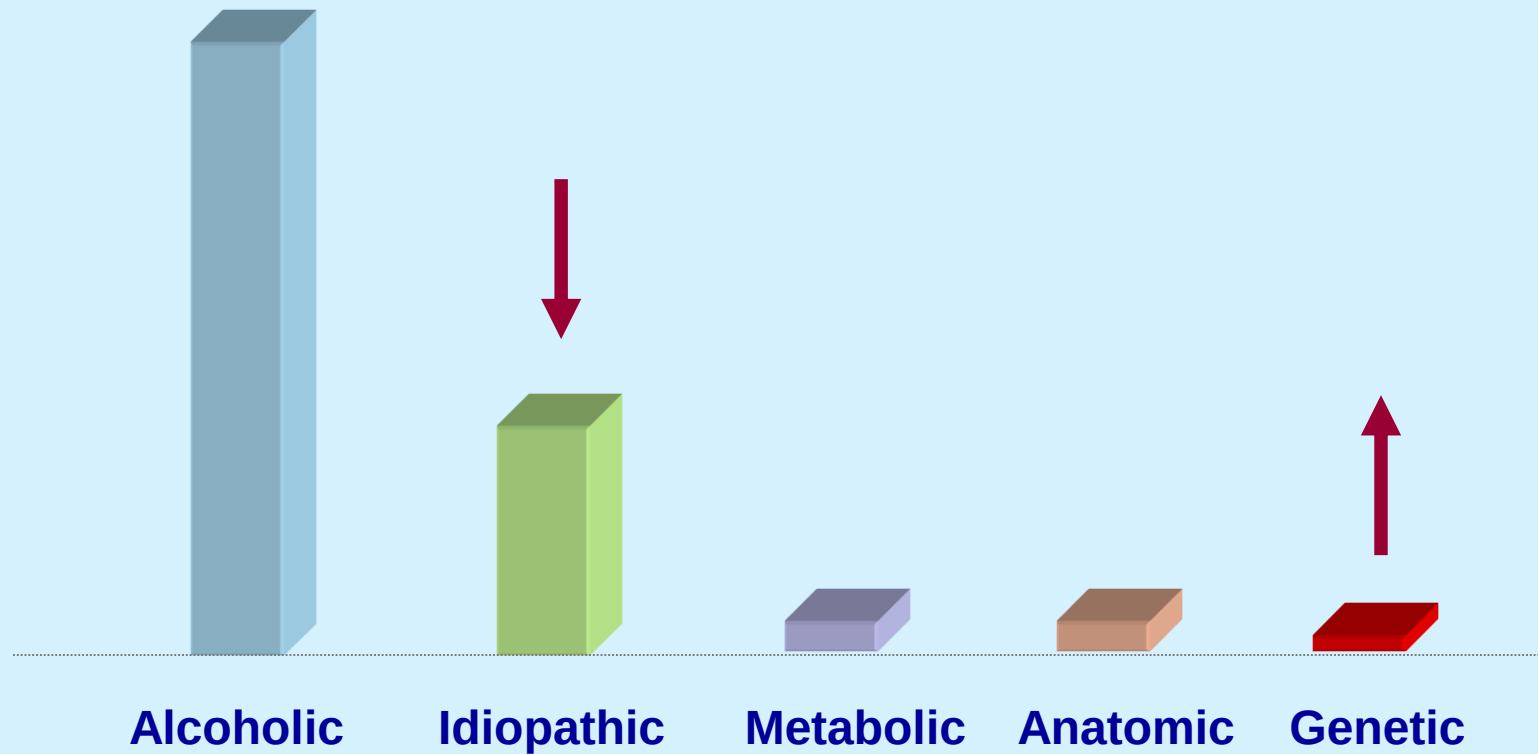
- La Pancréatite Chronique. est définie comme une maladie inflammatoire du pancreas caractérisée par des changements morphologiques irréversibles qui typiquement causent des crises douloureuses ou des pertes de fonction
 - A) Les acinis normaux sont perdus et remplacés par une fibrose progressive
 - B) Puis une pancréatite chronique modérée
 - C) Enfin une pancréatite avancée

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

■ Données Cliniques :

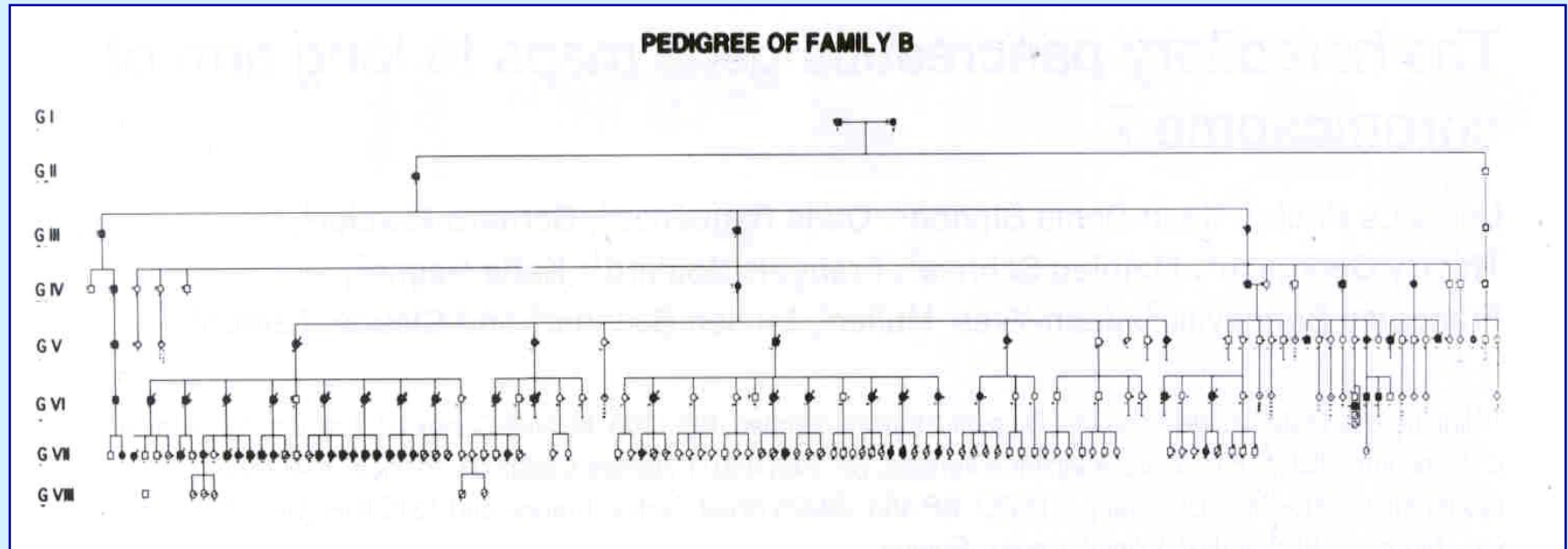
- De nombreuses attaques de pancréatites aiguës chez environ 80% des sujets , débutant dans l'enfance
- Une pancréatite chronique qui fait suite aux crises de pancréatite aiguë accompagnée des complications de la pancréatite chronique
- La pancréatite héréditaire mise à part de l'âge précoce d'apparition est indistinguishable des autres causes de pancréatite aiguë ou chronique
- sex ratio identique histoire familiale (plus de 3 patients) de transmission dominante avec pénétrance incomplète (Comfort et Steinberg 1952)

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



Stolen from David Whitcomb

From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis



"An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis"

Le Bodic et al.

*Digestive Diseases and Sciences,
Vol 41, No 7, pp1504-1510*

- 249 members (214 alive)
- 8 générations (1800 - 1993)
- 47 affected subjects

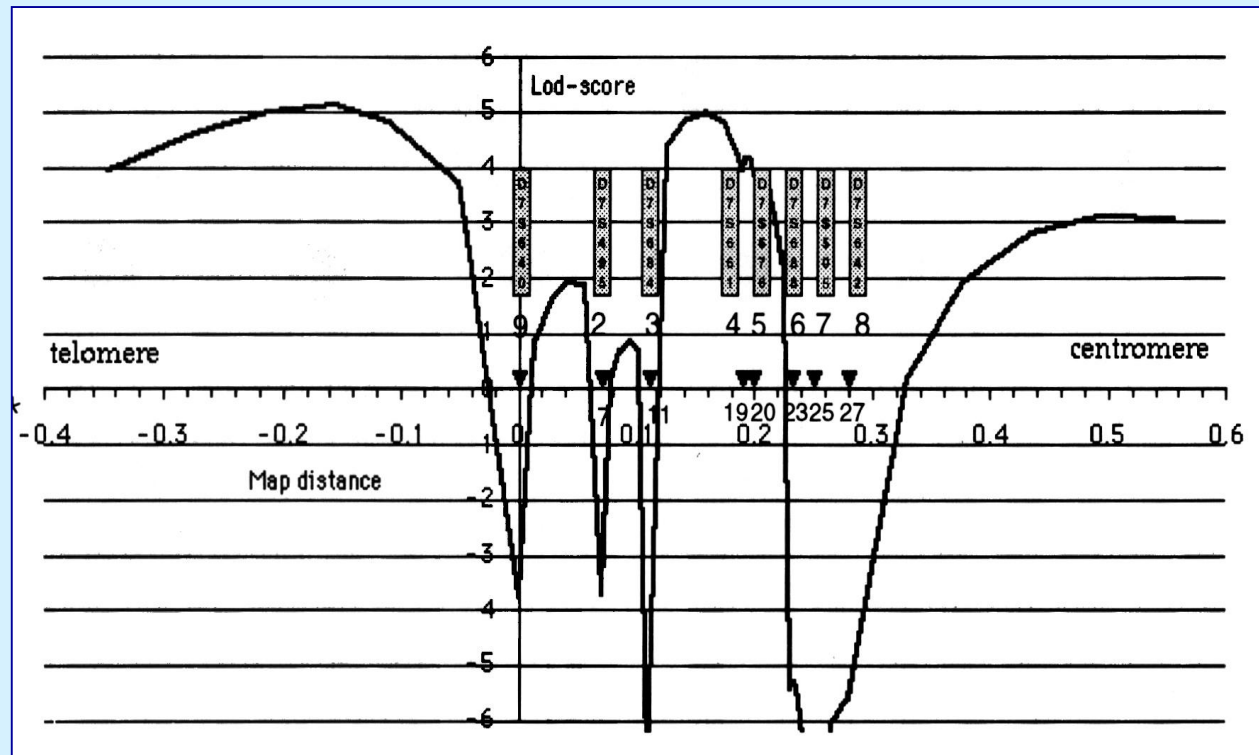
De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

© 1996 Oxford University Press

Human Molecular Genetics, 1996, Vol. 5, No. 4 549-554

The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7

Louis Le Bodic¹, Jean-Denis Bignon², Odile Raguénès³, Bernard Mercier³,
Thierry Georgelin¹, Mathieu Schnee¹, François Soulard¹, Katia Gagne²,
Françoise Bonneville², Jean-Yves Muller², Lucien Bachner⁴ and Claude Férec^{3,*}



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

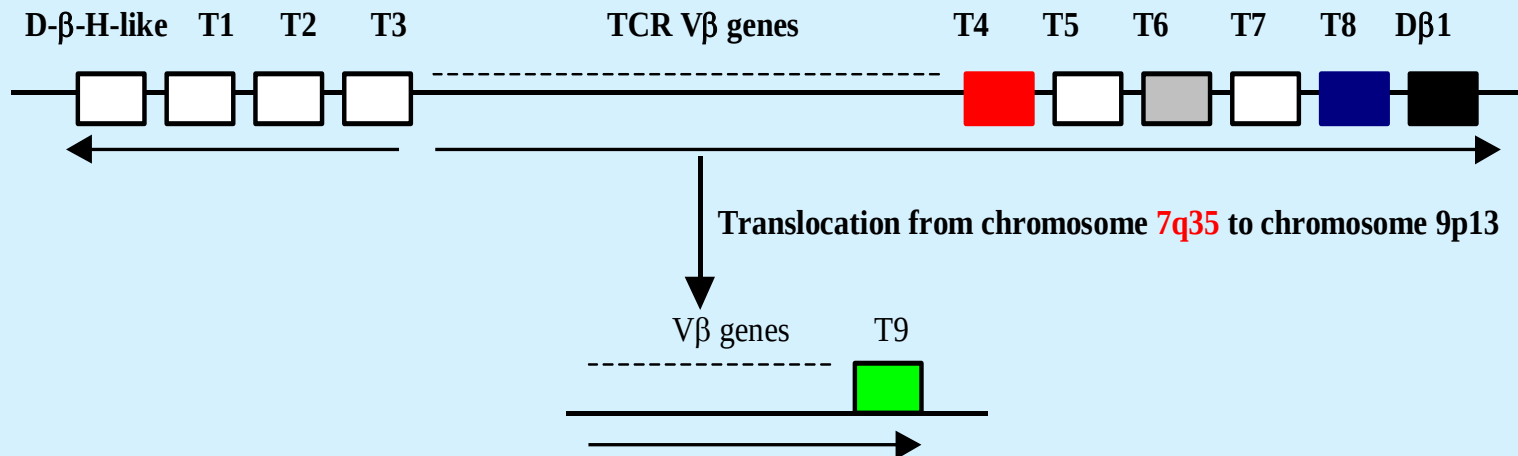
- Identification du gène responsable:
 - Le gène a été identifié par Whitcomb en 1996 en identifiant par séquençage un gène candidat dans la région 7q35
 - A l'intérieur du beta TCR locus une large région contenant 8 gènes de la famille du trypsinogène avait été préalablement séquencée.

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

■ Identification du trypsinogène cationique

Whitcomb et al. *Nature Genetics* 1996;14 (2):141-5

- Organisation du TCRB locus (685kb completely sequenced) séparé physiquement en deux groupes :
 - Trypsinogen family (8 genes)
 - 5 gènes très homologue
 - 3 pseudogenes



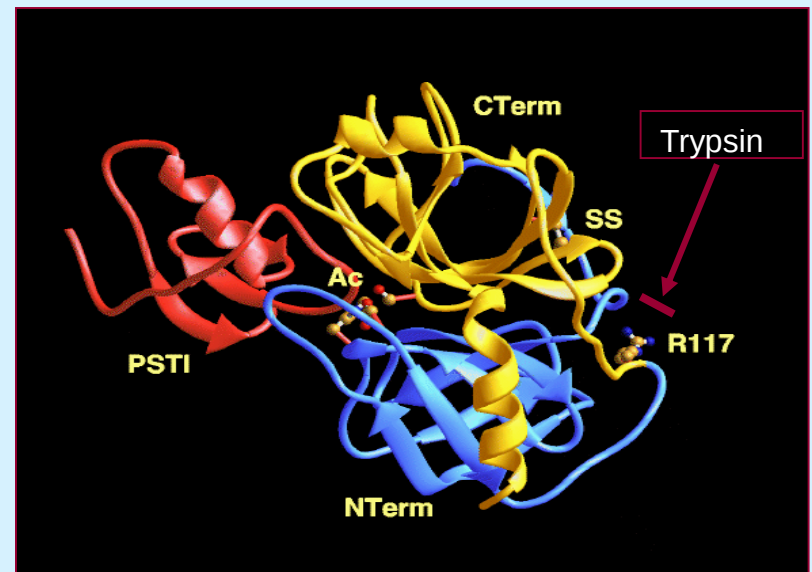
De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

«Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene (PRSS1)»

Whitcomb et al. *Nature Genetics* 1996;14 (2):141-5

-Un changement nucléotidique (g. 133283 G-->A) dans l'exon 3 du gene PRSS1(trypsinogène cationique) entraînant un changement faux sens d'une Arginine en Histidine (R117H or R122H)

-Précurseur de la trypsine



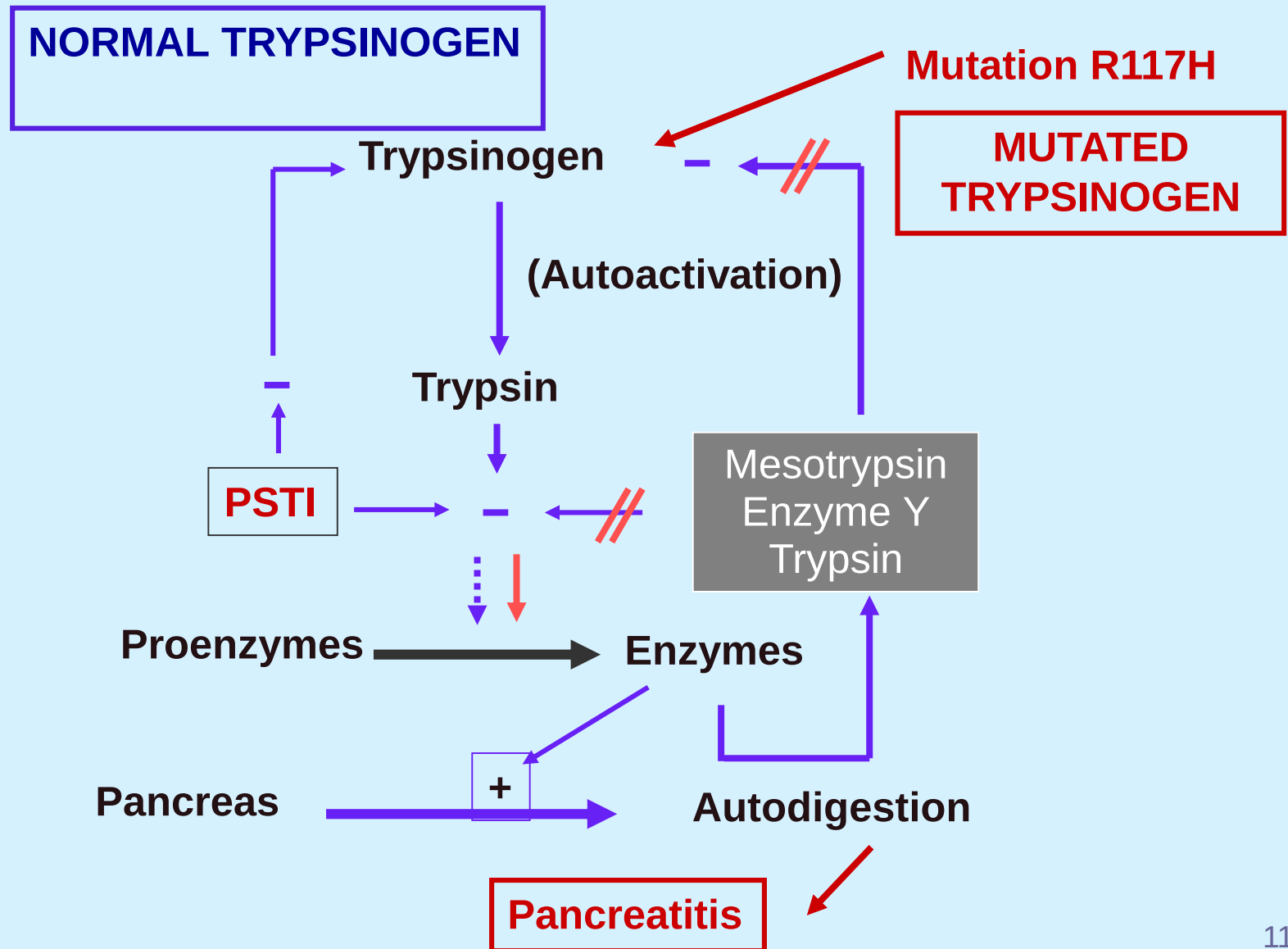
PRSS1 : PRotease Serine 1

- La plus fréquente des mutations identifiées dans les plus grandes familles est une mutation faux sens à la position R122 (R122H),
- La seconde est la mutation faux sens: N29I
- Les mutations sont situées dans la région critique pour la régulation de l'activation du trypsinogen

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- La découverte de la mutation R122H a conduit à proposer que le mécanisme responsable de la pancréatite aiguë et chronique était due à un mécanisme de gain de fonction .La mutation R122H détruit un mécanisme de protection vis-à-vis d'une activation prématurée de la trypsine dans le pancréas qui conduit à un mécanisme d' auto destruction du pancréas lui-même.
- Les études biochimiques ont montré que la suppression du site R122 favorise la présence de la trypsine dans la cellule

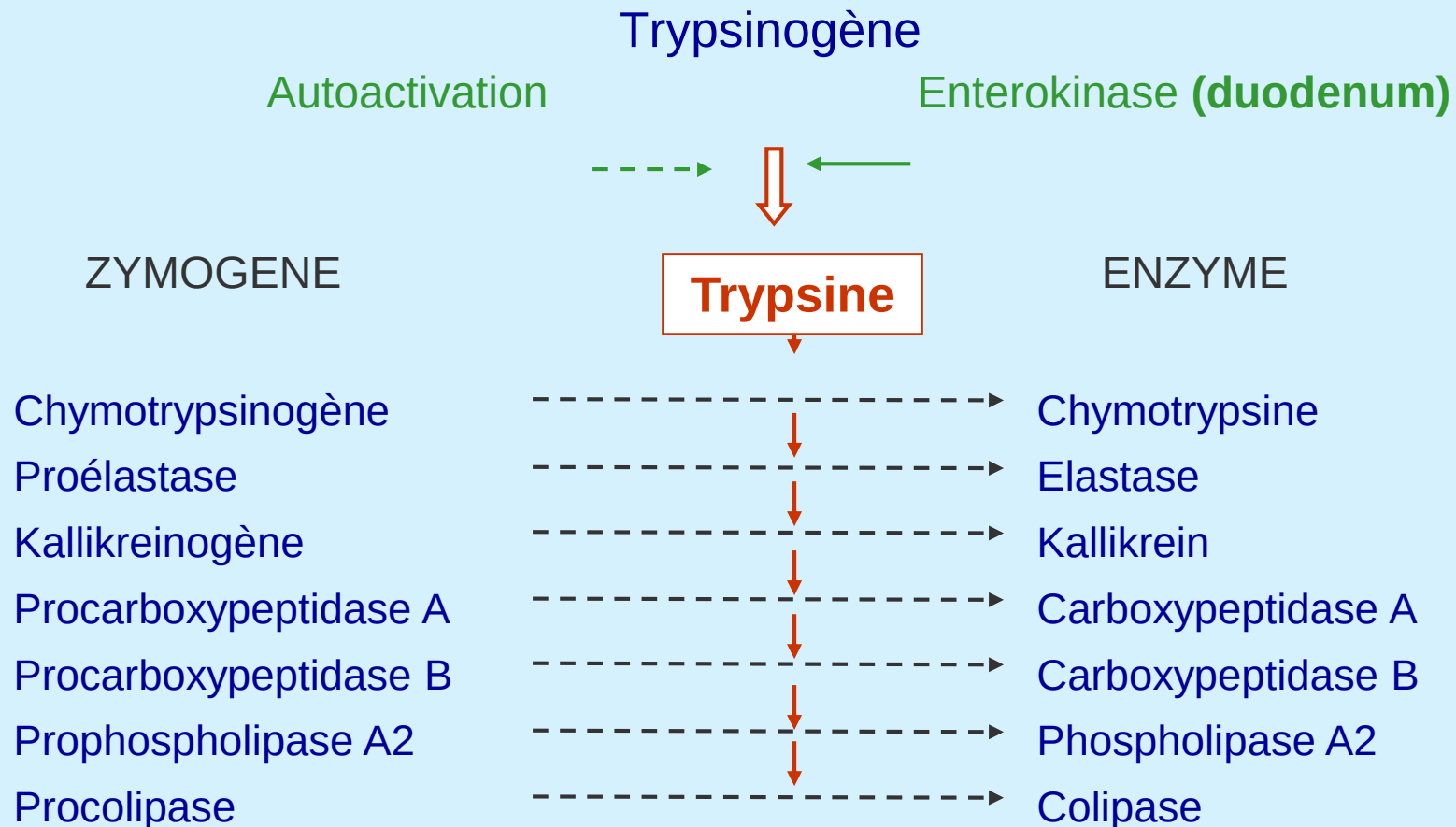
De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- Les trypsinogenes sont spécifiquement activés dans l'intestin par des enterokinases ,la trypsine libérée in situ va alors activer d'autres enzymes digestives pancréatiques de façon prématurée ce qui est désastreux pour le tissus pancréatique .
- En fait ce mécanisme d'auto digestion du pancréas a été proposé dès 1896 par Chiari

From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

■ Perte de fonction de PRSS1

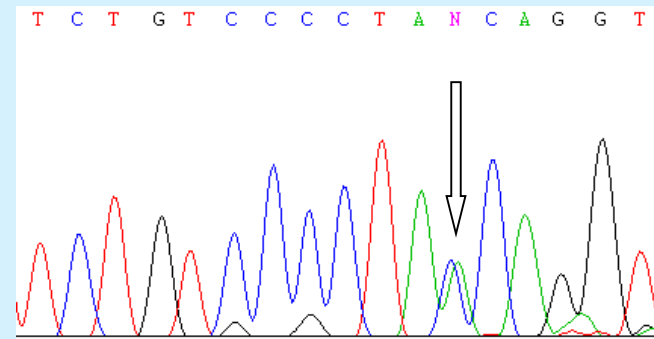
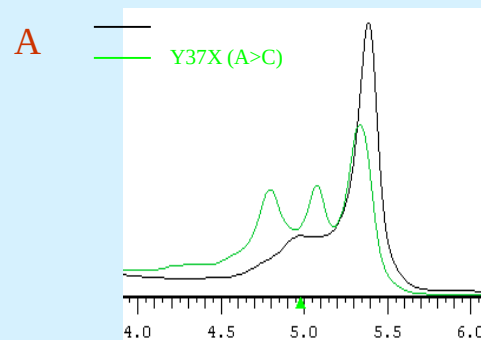
Un effet protecteur:

- Comme il devenait clair qu'un gain de fonction (comme pour la variation R122H) était responsable de Pancreatite Hereditaire nous avons postulé qu'une perte de fonction de PRSS1 pouvait avoir un effet protecteur .
- Pour tester l'hypothèse nous avons sélectionné 55 sujets alcooliques mais sans pancréatite chronique (alcoolisme défini comme une ingestion de plus de 80g/l pour les hommes et de 60g/l chez les femmes.

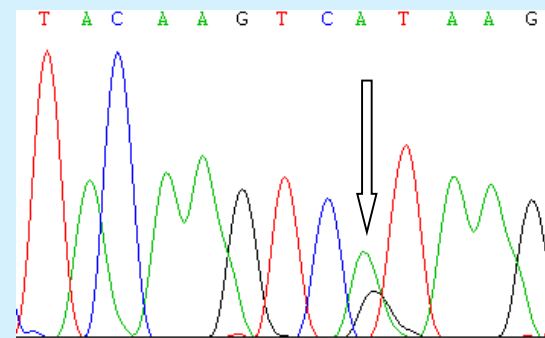
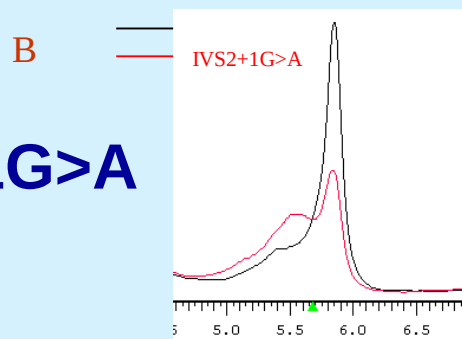
From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis

- En miroir un mécanisme de « perte de fonction dans PRSS1 aurait un effet protecteur ?

Y37X



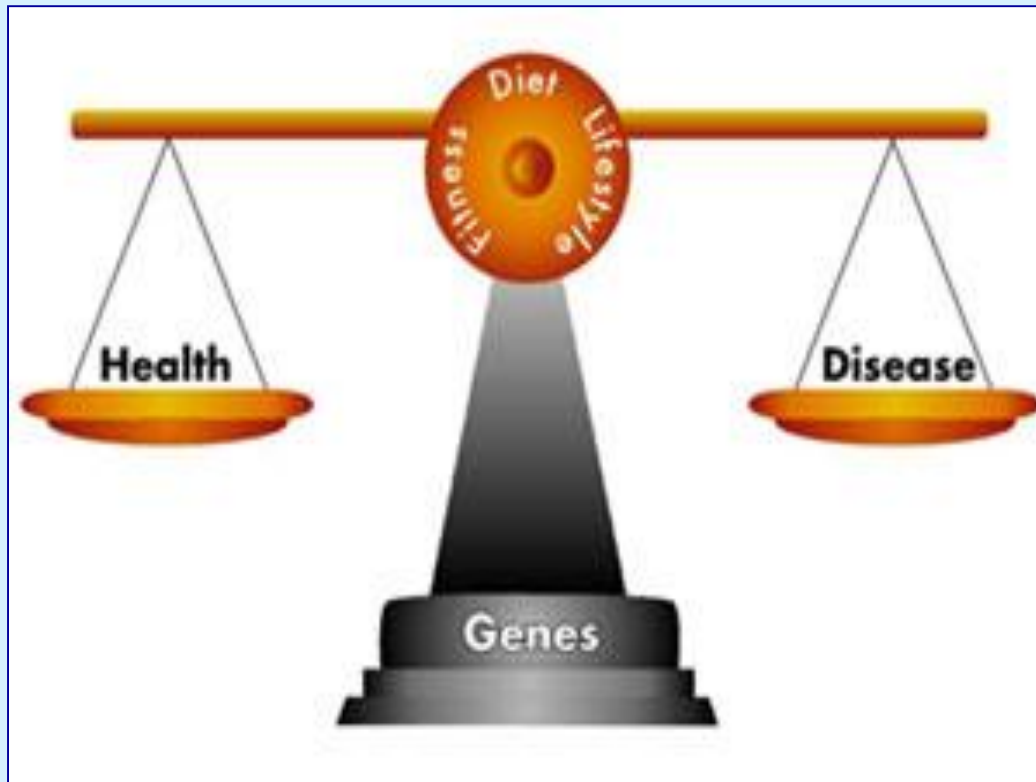
IVS2+1G>A



From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis

Anti-protease

Protease

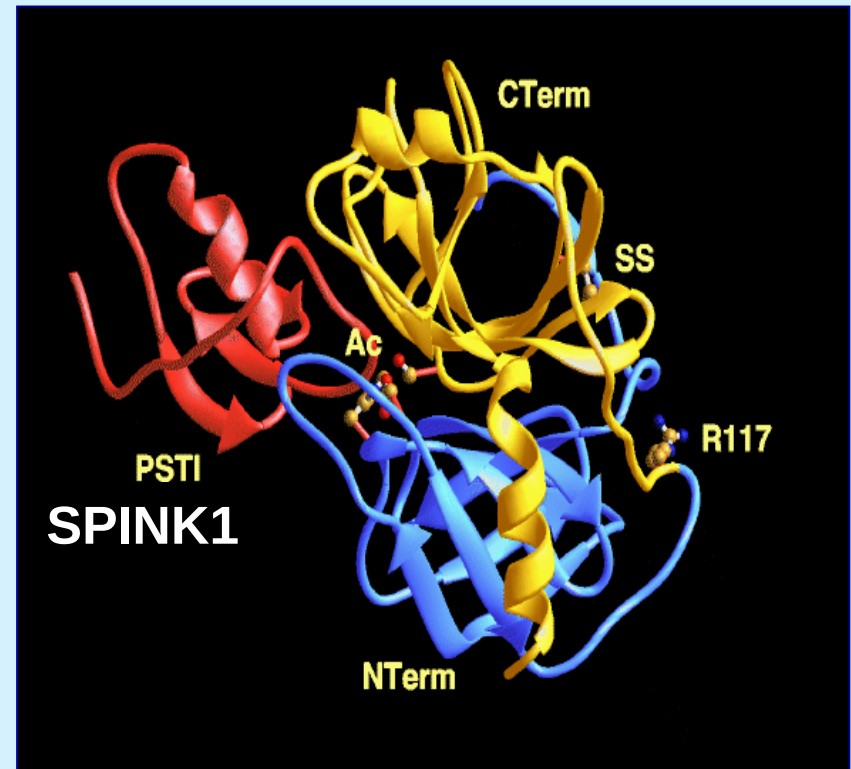


From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis

- gène *PSTI/SPINK1*

Serine **P**rotease **I**nhibitor, **K**azal Type 1

- Synonyms: PSTI, TATI
- 79 acides aminés (23 aa)
- Chromosome 5q33, 4 exons
- Inhibiteur de la trypsine



- Mutations *SPINK1*

N34S

5'UTR 1 2 3 4 3'UTR

Mutations (top): -53 C>T *, 2 T>C (M1T) *, 41 T>C (L14P) *, 150 T>G (D50E) *, IVS3+2 T>C, IVS3+125 C>A *, IVS3+184 T>A

Mutations (bottom): -253 T>C, -41 G>A, -62 T>C, -352 A>G, -23 A>T, P55S, C58C, -1643 G>C, -476 T>G, -321 C>T, G77G, 272 C>T

Highlighted mutations (green boxes): -37 T>C, +268 A>G, -604 G>A, -66_-65insTTTT

18

From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis

- Molecular analysis of *SPINK1*
 - Évidence de mutations délétères
 - évidence d'une perte de fonction de *SPINK1*

HUMAN MUTATION Mutation in Brief# ____ (19XX) Online

MUTATION IN BRIEF

Two Novel Severe Mutations in the Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor Gene (*SPINK1*) Cause Familial or/and Hereditary Pancreatitis

C. Le Maréchal^{1#}, J. M. Chen^{1#}, C. Le Gall², G. Plessis³, J. Chipponi⁴, N. A. Chuzhanova⁵, O. Raguénès¹, and C. Férec^{1*}

Génétique des pancréatites

■ Mutations délétères de *SPINK1* (27delC)

+

+

+

+

+

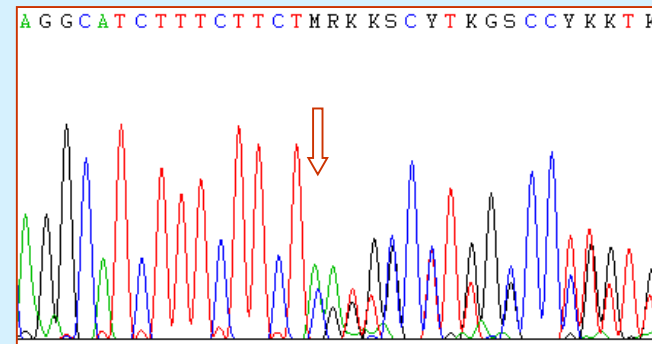
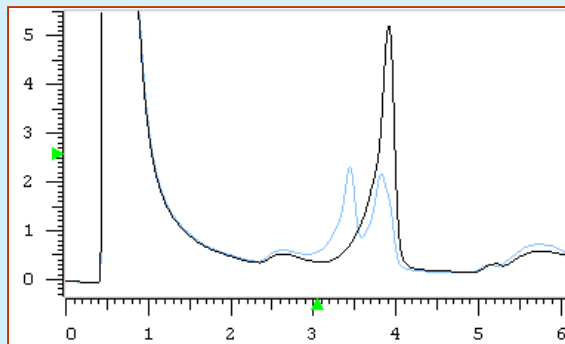
+

+

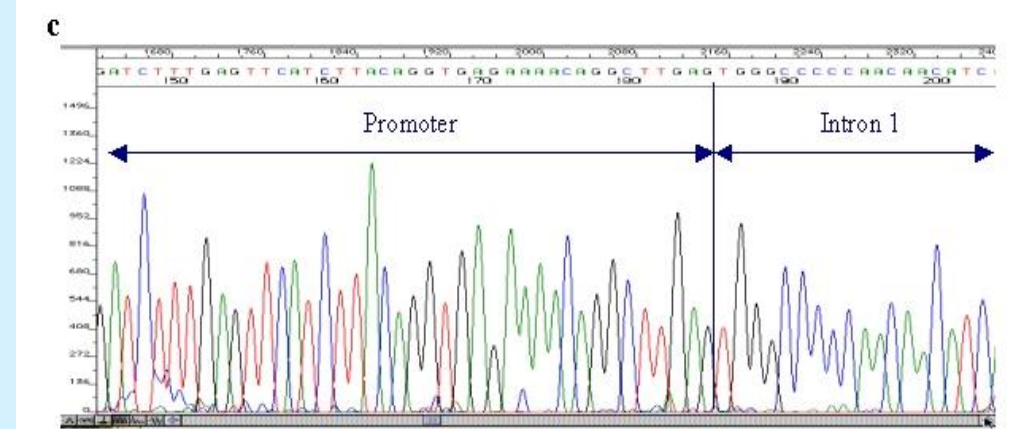
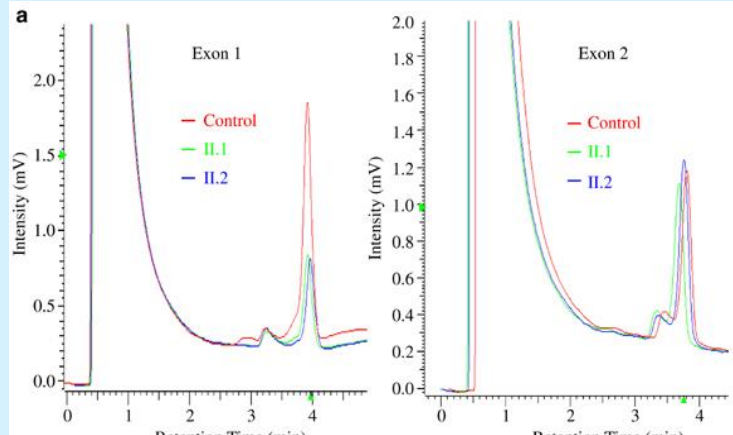
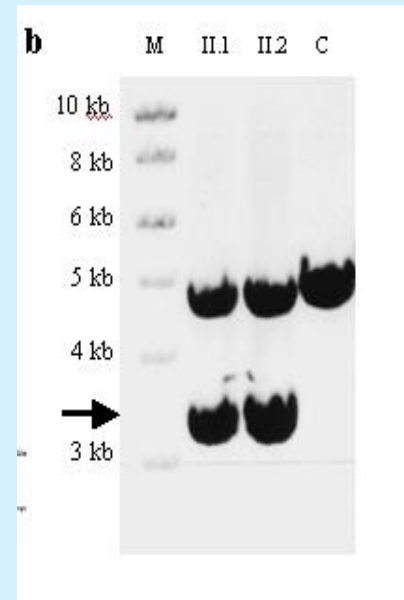
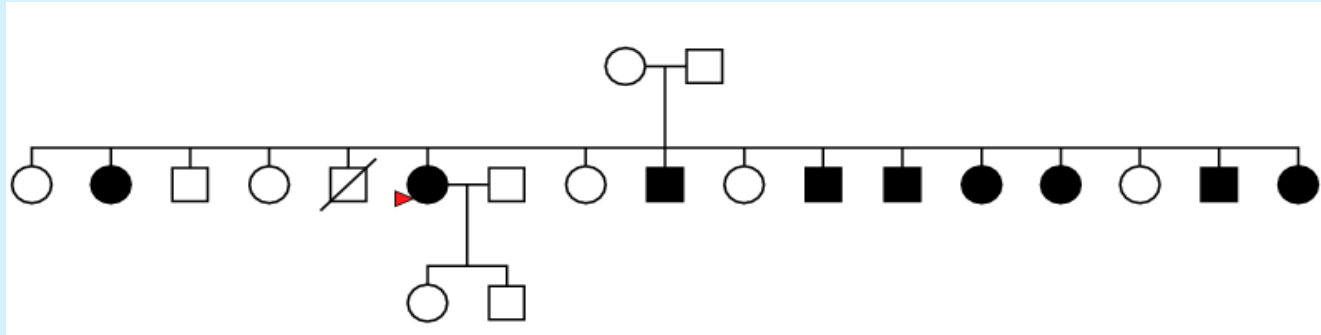
+

+

+



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



MASSON et al, EJHG, 2006.

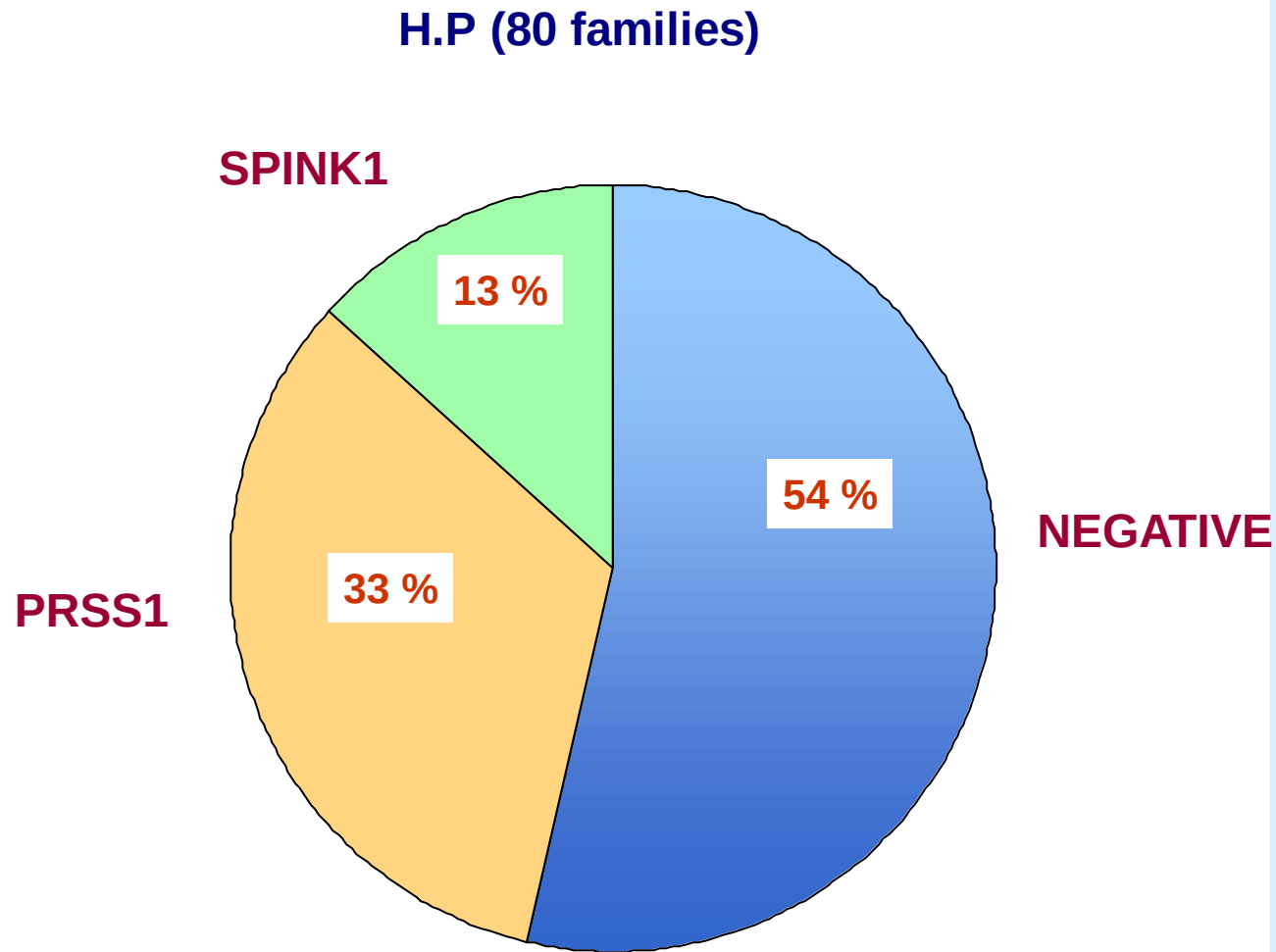
De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- Pancréatite tropicale :pancréatites dans les regions tropicales?
 - Attaques récurrentes ,souvent avant l'age de 20 ans
 - Étiologie obscure :malnutrition,casava?
 - Cluster familiaux.
 - Bases génétiques? N34S?

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

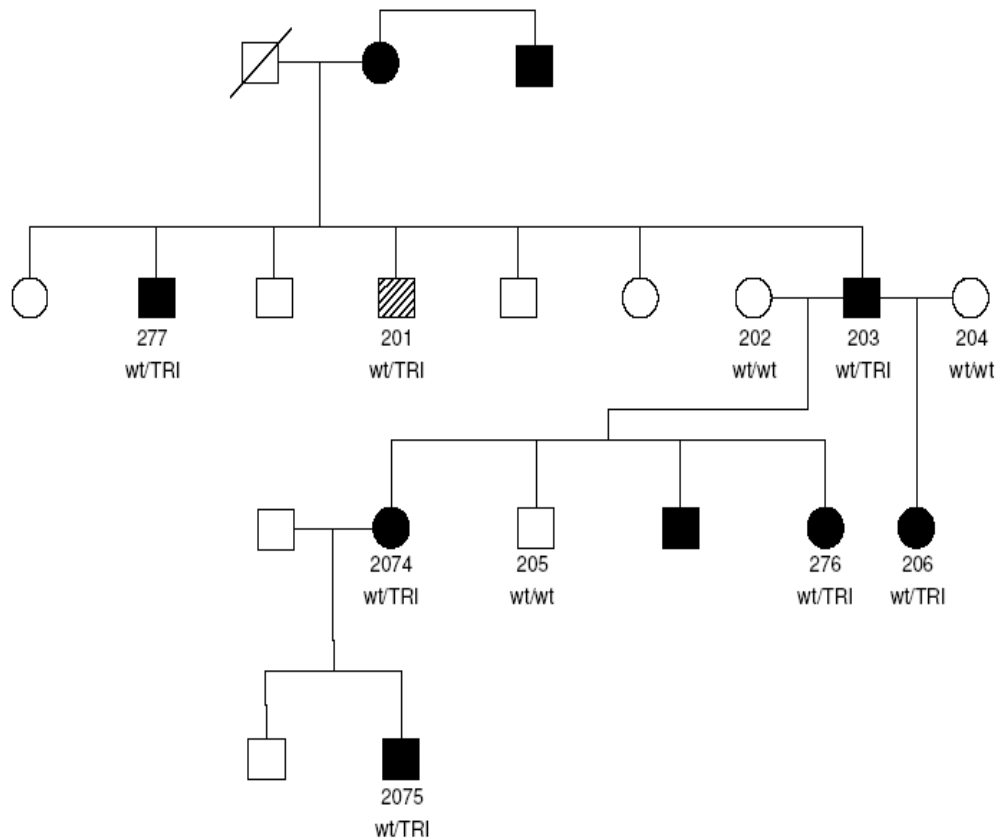
- Tropical pancreatitis
Fréquence of the SPINK1/ N34S

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

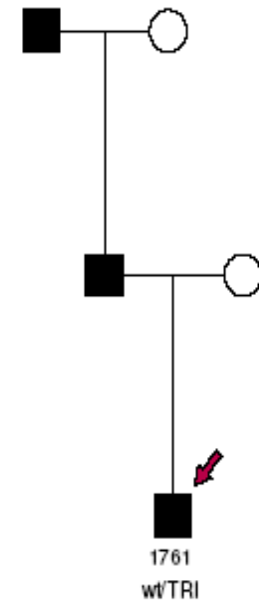


De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

Family DEL

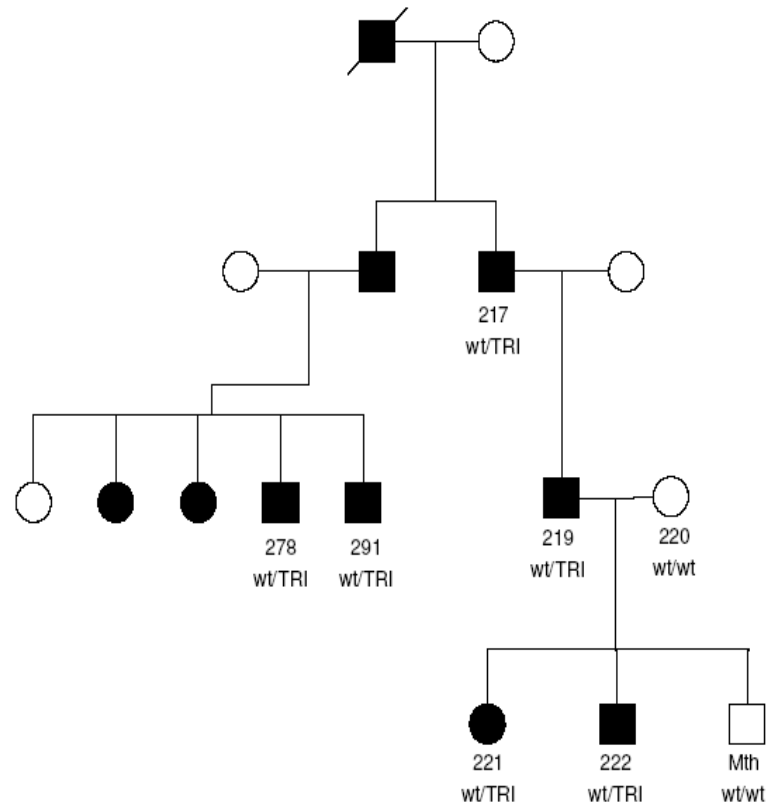


Family MER

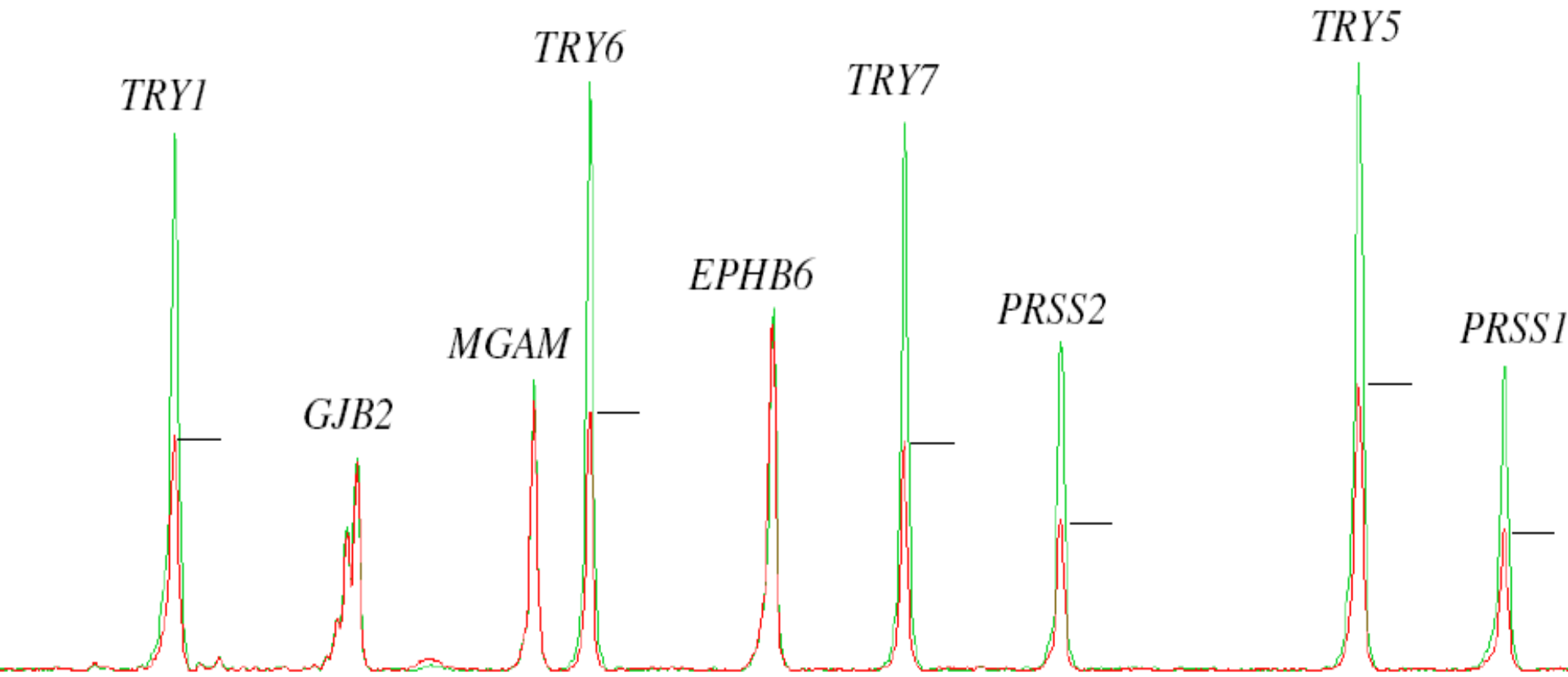


De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

Family TES



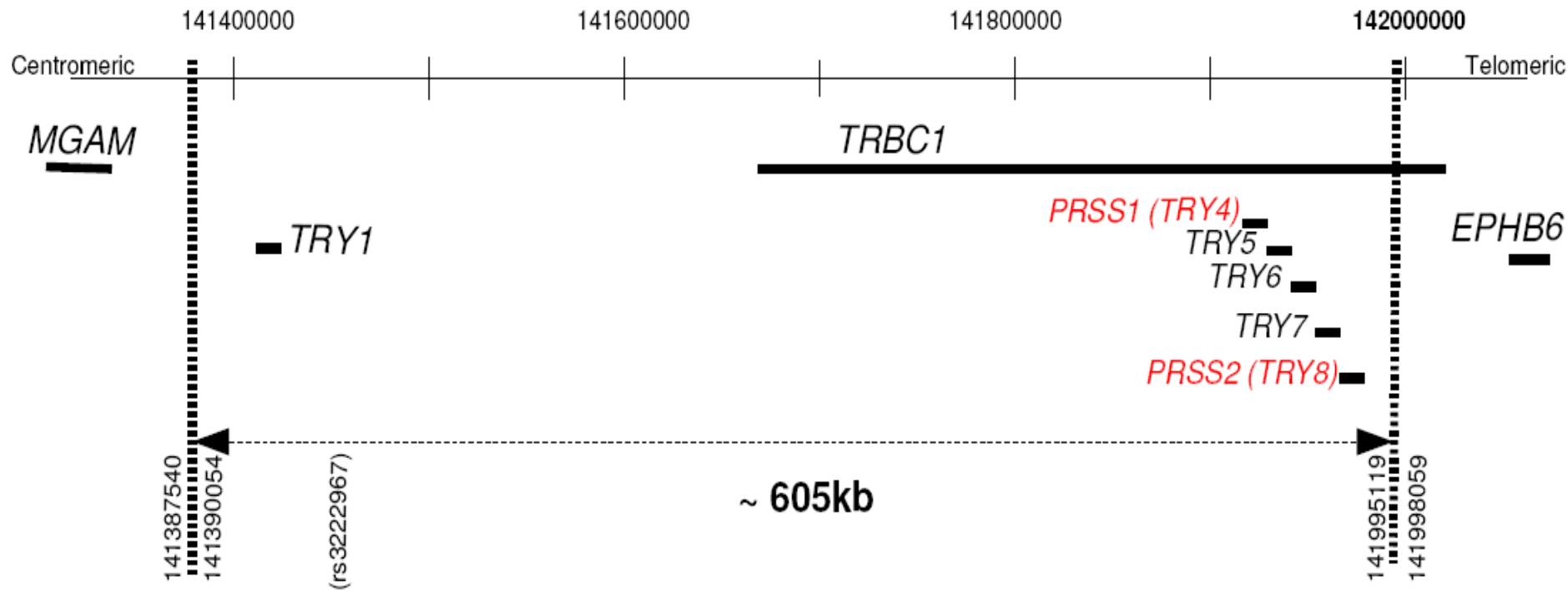
De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



- Produit de PCR co amplifié ciblant différentes régions génomiques sous forme quantitative et séparé par électrophorèse capillaire.

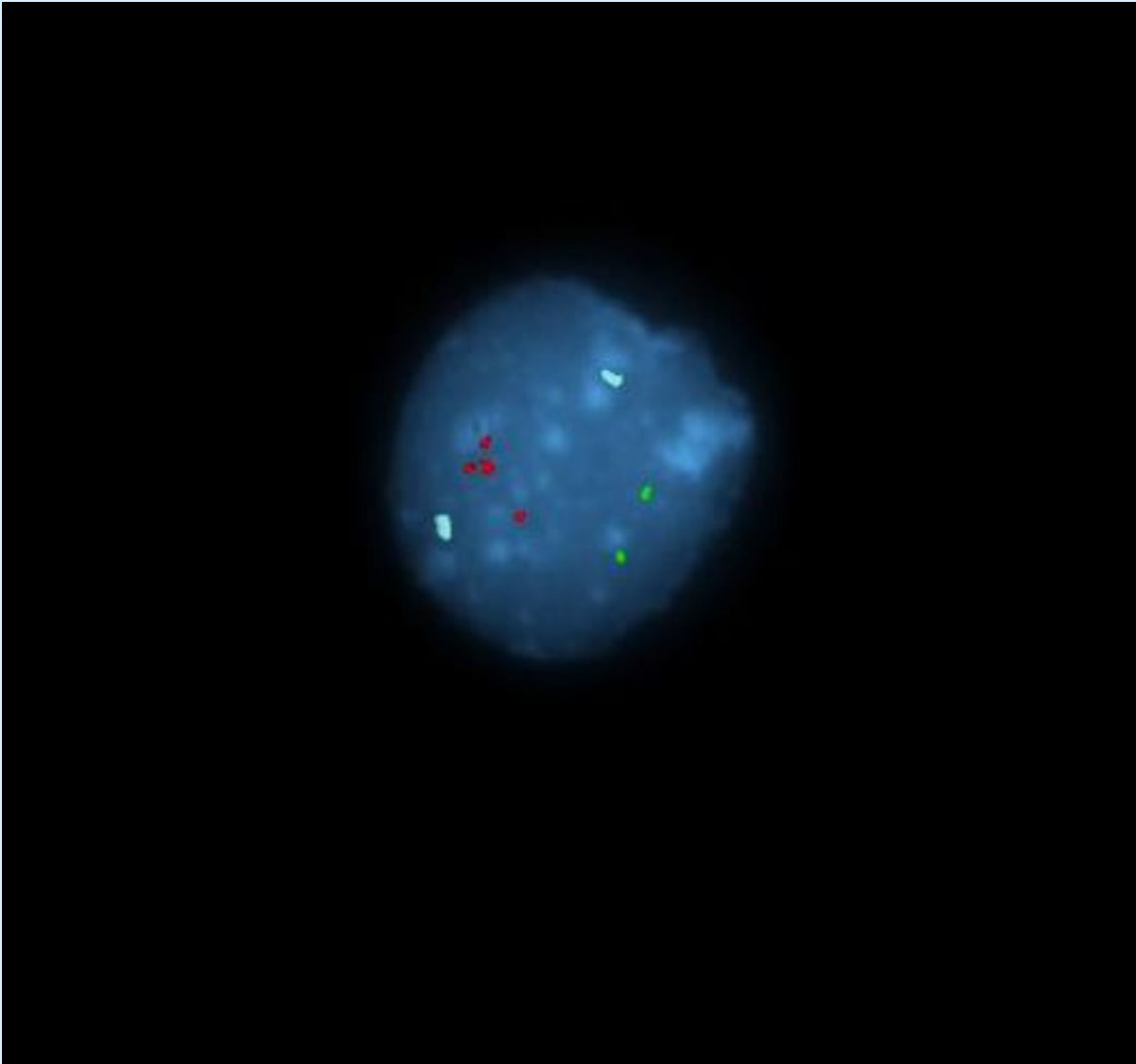
LE MARECHAL *et al*, Nat genet, 2006.

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



- Une « marche » dans la région par PCR quantitative a permis de définir les limites de la triplication (605kb)

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique



■ Un petit nombre de maladies génétiques ont été rapportées associées à un « gène dosage effet:

■ CMT type 1A (1991)

■ Pelizeaus-Merzbacher disease/duplication of PLP1

■ Evidence d'un mécanisme de gain de fonction

Le Maréchal et al. Nat Genet 2006

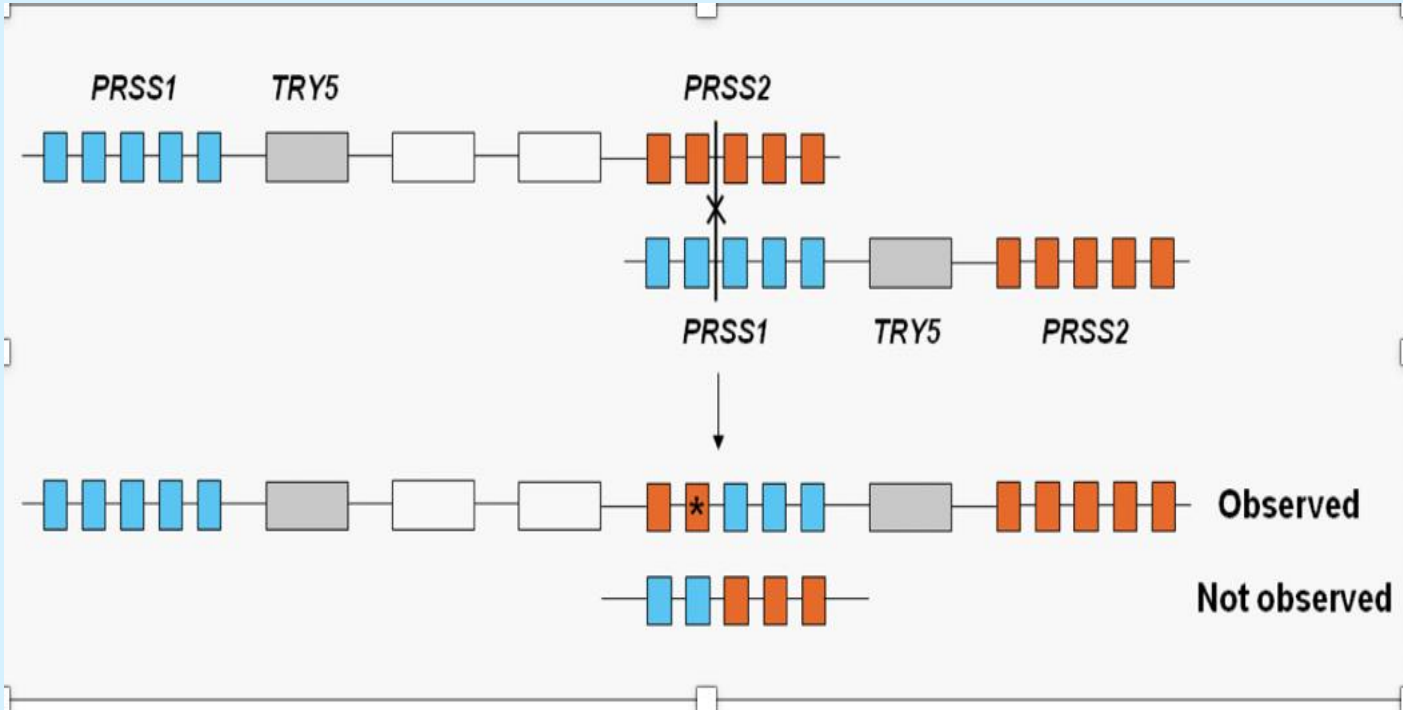
De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

Genes of which an increased copy number caused human genetic disease

Gene	OMIM	Copy Number Variation	Disease	Year of Report
PMP22	601097	Duplication	Charcot-Marie-Tooth disease type 1A	1991
PLP1	300401	Duplication	Pelizaeus-Merzbacher disease	1994
		Triplication	Pelizaeus-Merzbacher disease	2005
		Quadruplication	Pelizaeus-Merzbacher disease	2005
SNCA	163890	Triplication	Parkinson's disease	2003
		Duplication	Parkinson's disease	2004
MECP2	300005	Duplication	Mental retardation in males	2005
		Triplication	Mental retardation in males	2006
APP	104760	Duplication	Alzheimer disease	2006
DSCR1	602917	Triplication	Down syndrome	2006
DYRK1A	600855	Triplication	Down syndrome	2006
LMNB1	150340	Duplication	Leukodystrophy	2006
PRSS1	276000	Triplication	Hereditary pancreatitis	2006
			Idiopathic chronic pancreatitis	Our study
		Duplication	Idiopathic chronic pancreatitis	Our study
		Triplication	Hereditary pancreatitis	2006
PRSS2	601564	Duplication	Idiopathic chronic pancreatitis	Our study
			Idiopathic chronic pancreatitis	Our study

D

-



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- *Le gene CTRC: un gène de faible pénétrance:*
 - CTRC (chymotrypsine C) dégrade spécifiquement tous les isoformes de trypsinogène/trypsine (Szmola and Sahin-Toth, Proc Natl Acad Sci. 2007)
 - CTRC est identique à l'enzyme Y identifié 20 ans plus tôt par Rinderknecht et c'est la seconde ligne de défense contre l'activation prématurée intra pancréatique du trypsinogène
 - CTRC est un excellent gene candidat pour approche gene candidat
 - In 2008, deux études ont identifié CFTR comme le troisième gène majeur impliqué dans le contrôle de l'activation prématurée du trypsinogène
 - (Rosendahl et al., Nat Genet. 2008 ; Masson et al., Hum Genet. 2008)

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- CPA1(carboxypeptidase):un nouveau gène impliqué dans la susceptibilité à la pancréatite:
 - Les variants fonctionnellement délétères sont présents chez 3.1% des sujets et 0.1% des contrôles (odds ratio (OR) = 24.9, $P = 1.5 \times 10^{-16}$). L'association est plus forte chez les sujets âgés de moins de 10 ans (9.7%; OR = 84.0, $P = 4.1 \times 10^{-24}$).
 - Dans les tests de réplication, l'OR est moins fort dans les autres populations européennes .

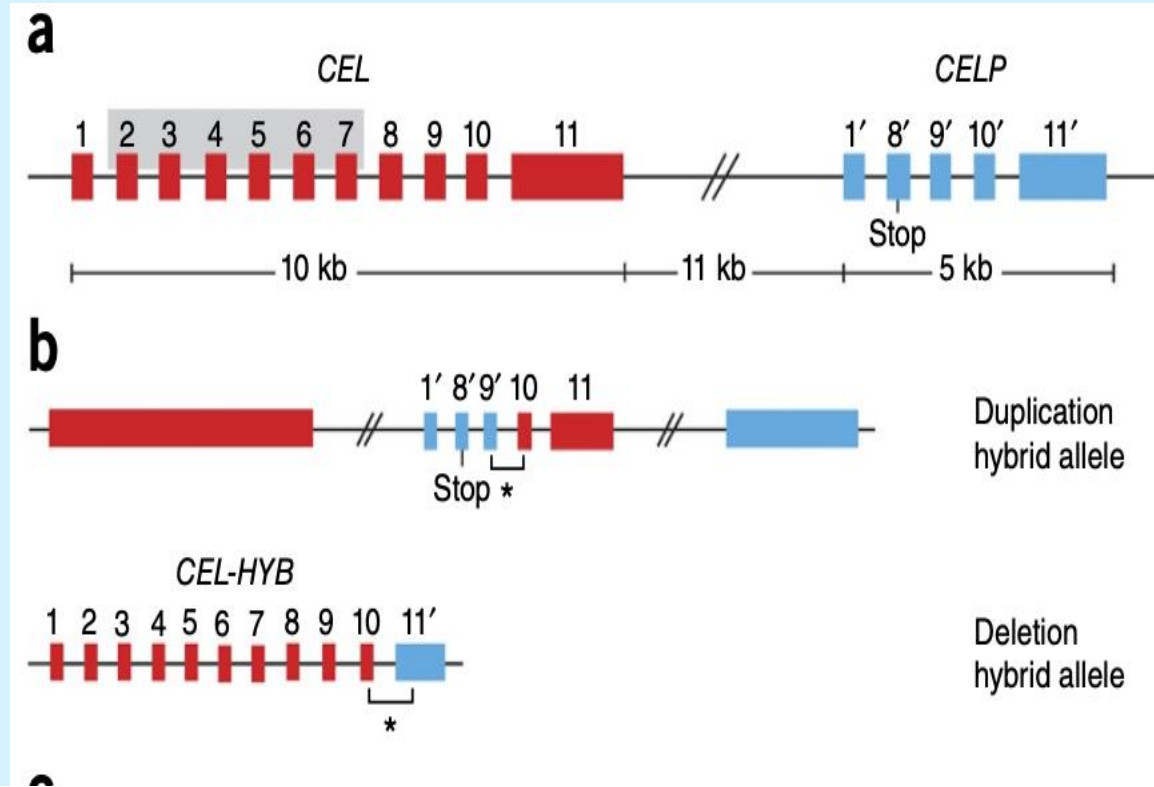
nature
genetics

Variants in *CPA1* are strongly associated with early onset chronic pancreatitis

Heiko Witt¹⁻³, Sebastian Beer^{4,44}, Jonas Rosendahl^{5,44}, Jian-Min Chen^{6,7,44}, Giriraj Ratan Chandak^{8,44},

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

L'enzyme pancréatique lipase carboxy ester codé par le *CEL* est responsable du diabète *mody8*. Ici l'allèle hybride est retrouvé dans les pancréatite familiale avec un OR de 15.5 (réplication OR5= 5.2)



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

Karianne Fjeld^{1,2}, Frank Ulrich Weiss^{3,25}, Denise Lasher^{4,5,25}, Jonas Rosendahl^{6,25}, Jian-Min Chen^{7-9,25}, Bente B Johansson^{1,2}, Holger Kirsten¹⁰⁻¹², Claudia Ruffert^{6,13,14}, Emmanuelle Masson^{7,15}, Solrun J Steine^{1,16}, Peter Bugert¹⁷, Miriam Cnop^{18,19}, Robert Grützmann²⁰, Julia Mayerle³, Joachim Mössner⁶, Monika Ringdal^{1,2}, Hans-Ulrich Schulz²¹, Matthias Sendler³, Peter Simon³, Paweł Sztromwasser^{1,2,22}, Janniche Torsvik^{1,2}, Markus Scholz^{11,12}, Erling Tjora^{1,23}, Claude Férec^{7-9,15}, Heiko Witt^{4,5}, Markus M Lerch³, Pål R Njølstad^{1,23}, Stefan Johansson^{1,2} & Anders Molven^{1,16,24}

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- CASR (calcium sensing receptor) joue un rôle essentiel dans l'homéostasie calcique
 - L'hypercalcémie est un risque établi pour la susceptibilité à la survenue d'une pancréatite .Les mutations de CASR (hypercalcémie modérée) en font un bon candidat de prédisposition à la pancréatite
 - Une étude d'une famille présentant une hypercalcémie/hyper calciurie décrite par Felderbauer et al
 - Résultats rapportés variables ,les variants fréquents non retrouvés dans une étude franco germanique (Witt H et al)

A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations

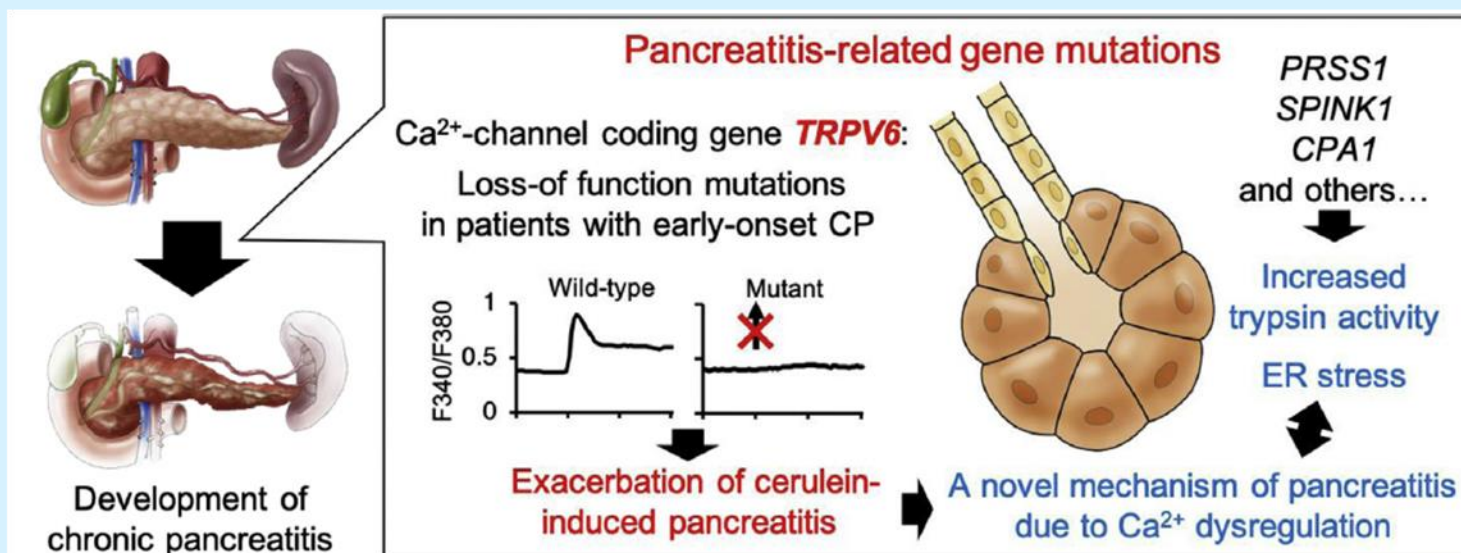
Peter Felderbauer*, Peter Hoffmann, Henrik Einwächter, Kerem Bulut, Nikolaus Ansorge, Frank Schmitz and Wolfgang E Schmidt

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- La lipase pancréatique (*PNLIP*) est l'un des derniers gènes de pancréatite identifiée, elle est exprimée abondamment et exclusivement dans le pancréas exocrine
- En 2019 un nombre significatif de variations faux sens ont été rapporté dans une étude franco germanique (p.P245A, p.I265R, p.F300L, p.S304F, and p.F314L) rendant la protéine sensible à la dégradation par la trypsine et la chymotrypsine
- Ces variants sont significativement enrichis dans notre série de patients jeunes (373 patients) et non alcoolique. Les variants « protéase sensible », pF300L et I265R ségrègent avec la maladie dans 3 familles et expriment des pancréatites aiguës récurrentes chez des sujets jeunes
- .

Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis

Atsushi Masamune,^{1,§} Hiroshi Kotani,² Franziska Lena Sörgel,³ Jian-Min Chen,⁴ Shin Hamada,¹ Reiko Sakaguchi,^{2,5} Emmanuelle Masson,^{4,6} Eriko Nakano,¹ Yoichi Kakuta,¹ Tetsuya Niihori,⁷ Ryo Funayama,⁸ Matsuyuki Shiota,⁸ Tatsuya Hirano,² Tetsuya Kawamoto,² Atsuki Hosokoshi,² Kiyoshi Kume,¹ Lara Unger,³ Maren Ewers,³ Helmut Laumen,³ Peter Bugert,⁹ Masayuki X. Mori,² Volodymyr Tsvilovskyy,^{10,11} Petra Weißgerber,¹² Ulrich Kriebbs,^{10,11} Claudia Fecher-Trost,¹² Marc Freichel,^{10,11} Kalliope N. Diakopoulos,¹³ Alexandra Berninger,¹³ Marina Lesina,¹³ Kentaro Ishii,¹⁴ Takao Itoi,¹⁴ Tsukasa Ikeura,¹⁵ Kazuichi Okazaki,¹⁵ Tom Kaune,¹⁶ Jonas Rosendahl,¹⁶ Masao Nagasaki,¹⁷ Yasuhito Uezono,¹⁸ Hana Algül,¹³ Keiko Nakayama,⁸ Yoichi Matsubara,¹⁹ Yoko Aoki,⁷ Claude Férec,^{4,6} Yasuo Mori,² Heiko Witt,^{3,§} and Tooru Shimosegawa^{1,§}



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

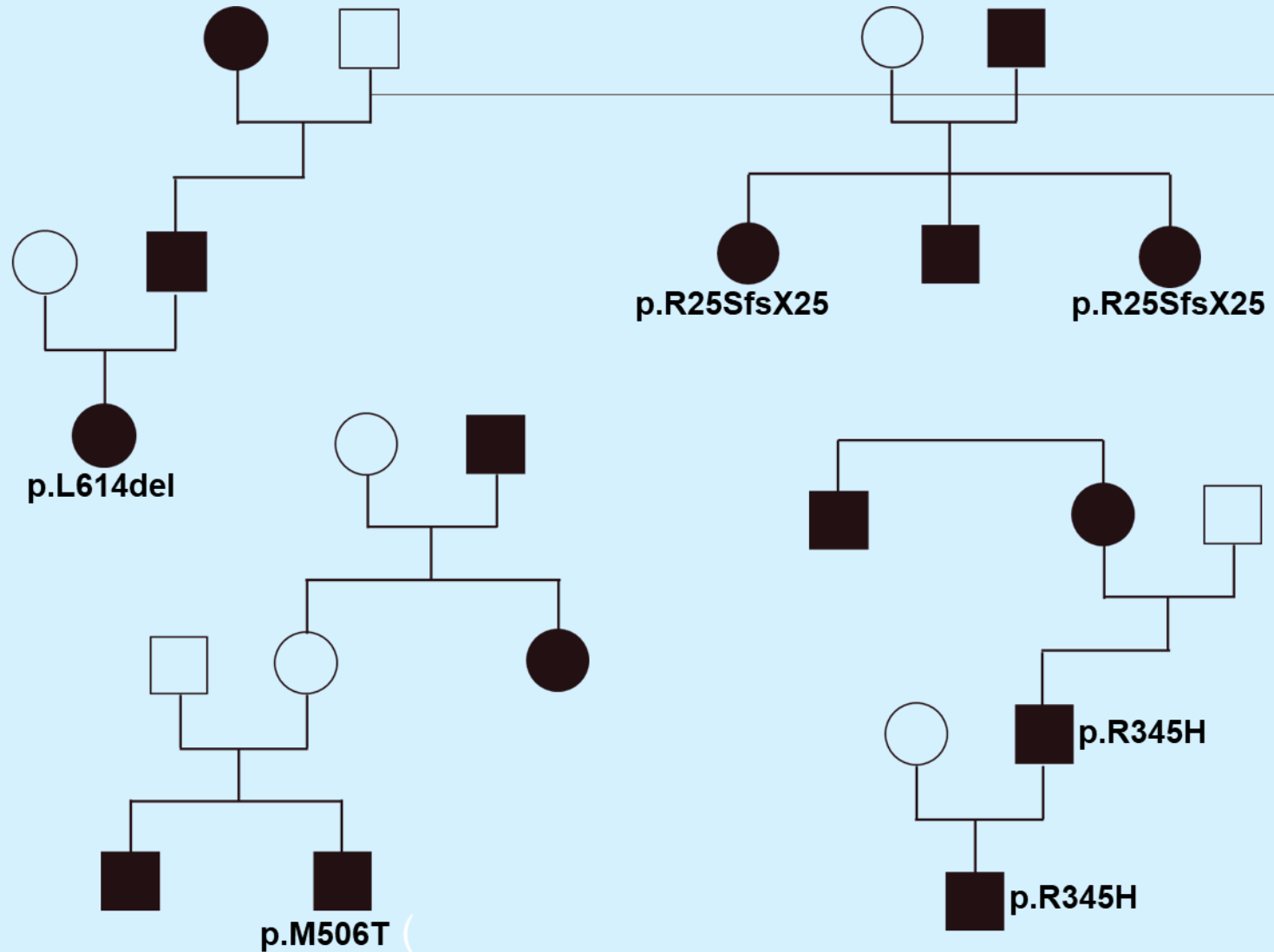
- Masamune et al dans le cadre d'une large collaboration ont recherché une association entre la pancréatite et le gène TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6) qui code pour canal calcique, dans une cohorte internationale de patients et chez la souris.
 - Ils ont réalisé un séquençage exome complet à partir d'un patient puis à partir d'une cohorte de 300 patients et 1070 contrôles au japon.
 - Ils ont trouvé que les patients avec une pancréatite survenant tôt chez des sujets non alcooliques sont porteurs de mutations dans *TRPV6* , variants qui affectent la fonction de la protéine possiblement en modifiant la balance calcique dans la cellule pancréatique
 - TRPV6 est un régulateur de l'homéostasie calcique et l'inflammation

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

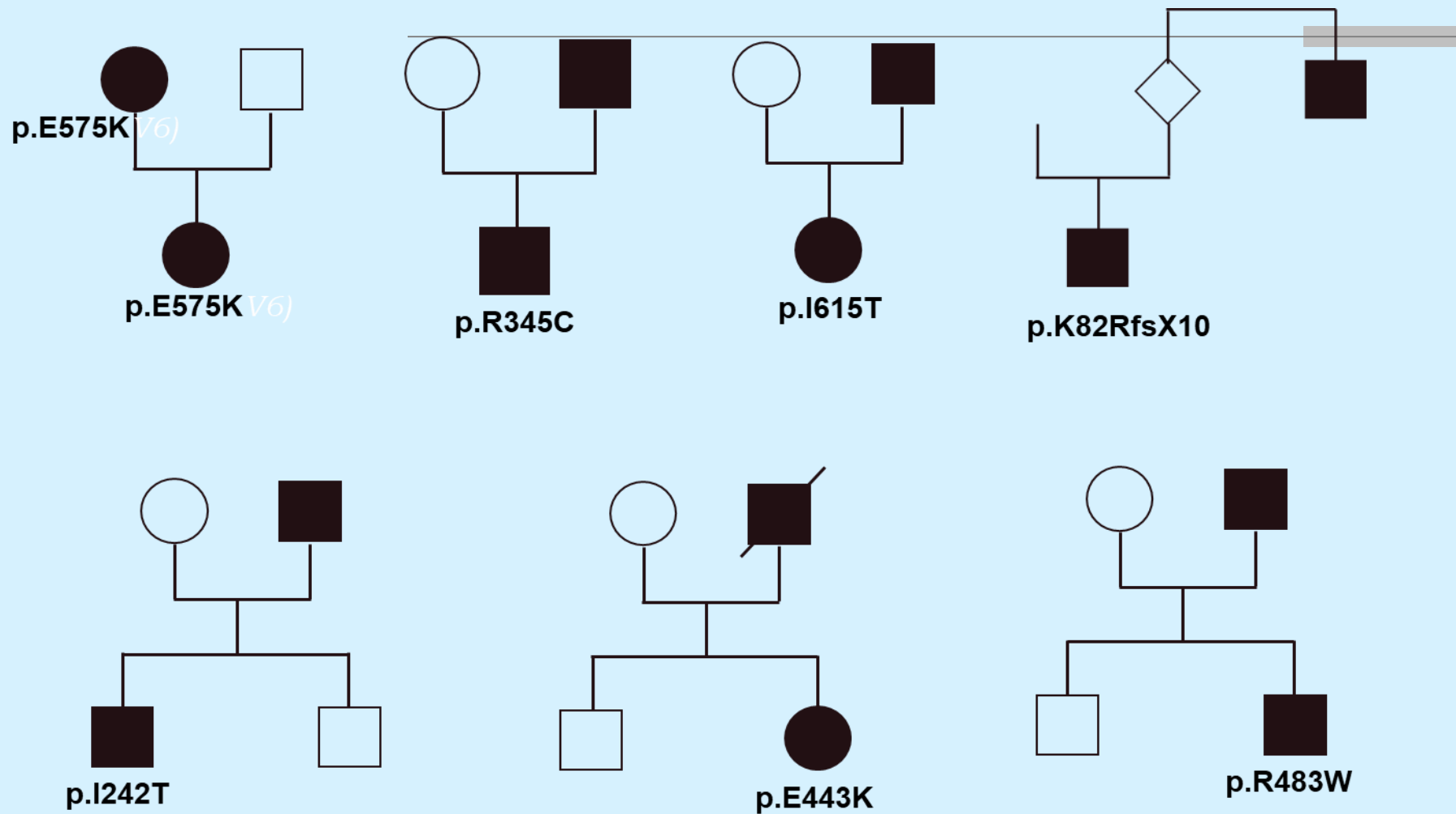
- Nous avons analysé le gene *TRPV6* chez les probants de 235 familles. Toutes les familles avaient au moins deux membres atteints et avaient été complètement exploré par ailleurs .
- Nous avons identifié 11 variants ultra rares (absent de 570 contrôles et avec une fréquence allélique de 0.000008 dans GnomAD) dans 11 familles. .
- 5 avaient été décrits par ailleurs et 6 variants étaient nouveaux.
 - . En résumé nous avons identifié des variants ultra rares dans 5% des familles étudiées .
 - *TRPV6* est une forme relativement fréquente de gene de pancréatite familiale de transmission autosomique dominante .
 - L'haploinsuffisance de *TRPV6* est suffisante pour être une cause de pancréatite.

Table 1. *TRPV6* variants in the 11 families with autosomal dominant chronic pancreatitis

Variant		Allele frequency in gnomAD	CADD (GRCh37-v1.4)	Polyphen prediction	SIFT prediction	Previously reported
Nucleotide change (NM_018646.6)	Amino acid change					
c.75_81delGGTCTGG	p.Arg25SerfsTer25	0	—	—	—	No
c.245delA	p.Lys82ArgfsTer10	0	—	—	—	Yes
c.725T>C	p.Ile242Thr	1/251412	27.5	Probably damaging	Deleterious	No
c.1033C>T	p.Arg345Cys	2/248474	24.7	Possibly damaging	Deleterious	Yes
c.1034G>A	p.Arg345His	2/278764	22.9	Benign	Tolerated	Yes
c.1447C>T	p.Arg483Trp	2/250434	25.6	Possibly damaging	Deleterious	Yes
c.1327G>A	p.Glu443Lys	0	34	Possibly damaging	Tolerated	No
c.1517T>C	p.Met506Thr	0	21.8	Benign	Deleterious	No
c.1723G>A	p.Glu575Lys	1/251488	26.5	Probably damaging	Deleterious	Yes
c.1840_1842delCTC	p.Leu614del	0	—	—	—	No
c.1844T>C	p.Ile615Thr	0	26	Possibly damaging	Deleterious	No



Four families with at least three patients



Seven families with two patients

Génétique des pancréatites

analyse

fonctionnelle :

-8 H.P. patients

-204 F.P.

-462 ICP =

Identification de 25

rares variants:

18 nouveaux et 8

déficients

fonctionnellement

souvent associés

Aux formes

Héréditaires et

Familiales.

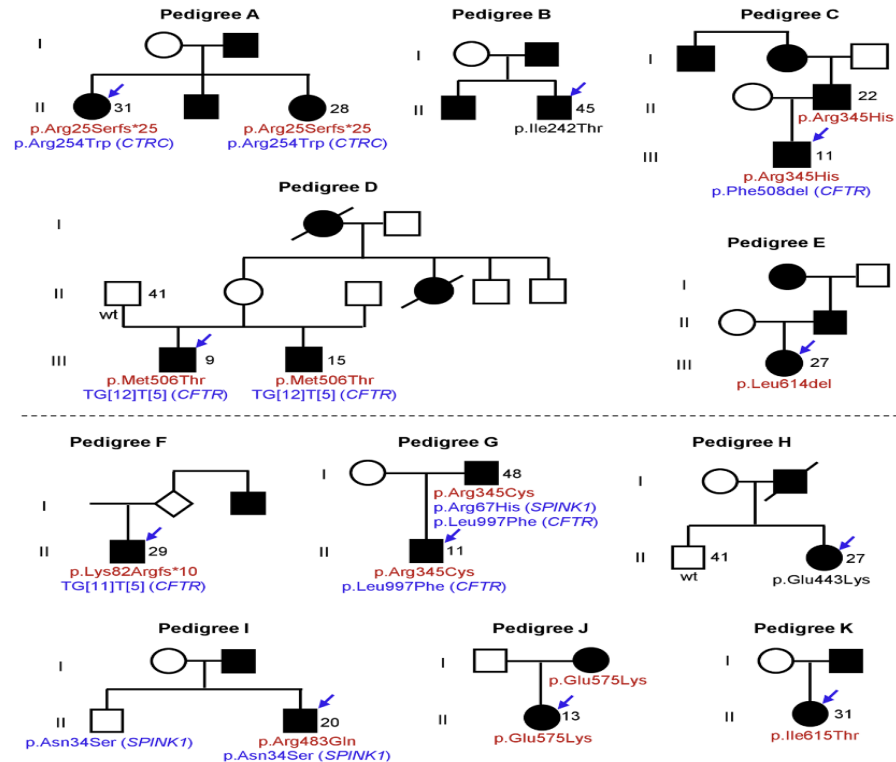


FIGURE 2 Rare nonsynonymous *TRPV6* variants were found in five families with hereditary chronic pancreatitis (A–E) and six families with familial chronic pancreatitis (F–K). Probands are indicated by arrows. Numbers to the right of patient symbols refer to the age at onset of pancreatitis symptoms. Variants identified in *TRPV6*, as well as in the pancreatitis-relevant genes *SPINK1*, *CTRC*, and/or *CFTR*, are indicated

Functionally deficient *TRPV6* variants contribute to hereditary and familial chronic pancreatitis

Shin Hamada¹ | Emmanuelle Masson^{2,3} | Jian-Min Chen² | Reiko Sakaguchi^{4,5} | Vinciane Rebours⁶ | Louis Buscail⁷ | Ryotaro Matsumoto¹ | Yu Tanaka¹ | Kazuhiro Kikuta¹ | Fumiya Kataoka¹ | Akira Sasaki¹ | Marc Le Rhun⁸ | Hela Audin⁹ | Alain Lachaux¹⁰ | Bernard Caumont¹¹ | Diane Lorenzo¹² | Kareen Billiemaz¹³ | Raphael Besnard¹⁴ | Stéphane Koch¹⁵ | Thierry Lamireau¹⁶ | Xavier De Koninck¹⁷ | GREPAN (Genetic REsearch on PANcreatitis) Study Group | Emmanuelle Génin² | David N. Cooper¹⁸ | Yasuo Mori⁴ | Atsushi Masamune¹ | Claude Férec^{2,3}

Pancréatite et *CFTR* gene

- En 1998 deux groupes ont rapporté une association entre des mutations du gène *CFTR* et la pancréatite dite idiopathique

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1998, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 339

SEPTEMBER 3, 1998

NUMBER 10

MUTATIONS OF THE CYSTIC FIBROSIS GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

NICHOLAS SHARER, M.R.C.P., MARTIN SCHWARZ, PH.D., GERALDINE MALONE, B.Sc., ANDREA HOWARTH, M.Sc., JOHN PAINTER, M.R.C.P., MAURICE SUPER, F.R.C.P., AND JOAN BRAGANZA, D.Sc.

RELATION BETWEEN MUTATIONS OF THE CYSTIC FIBROSIS GENE AND IDIOPATHIC PANCREATITIS

JONATHAN A. COHN, M.D., KENNETH J. FRIEDMAN, PH.D., PEADAR G. NOONE, M.D., MICHAEL R. KNOWLES, M.D., LAWRENCE M. SILVERMAN, PH.D., AND PAUL S. JOWELL, M.B., CH.B.

- 60 ICP patients
- Screening de 22 mutations *CFTR*
- 20% des patients sont porteurs d'une mutation *CFTR*
- 27 ICP patients
- Screening de 17 mutations du gène *CFTR*.
- 26% des patients porteur d'une mutation sur un allele.
- 3 patients sont hétérozygotes composites (non CF)

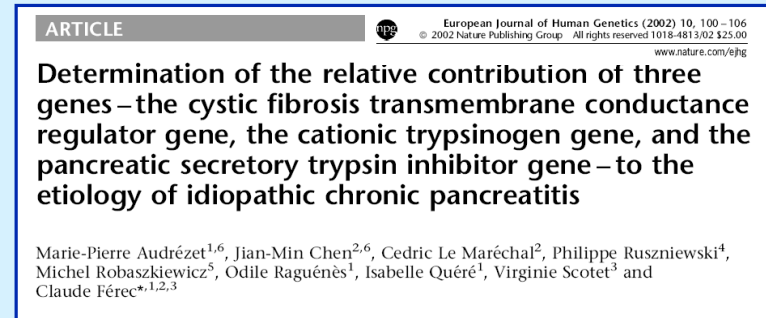
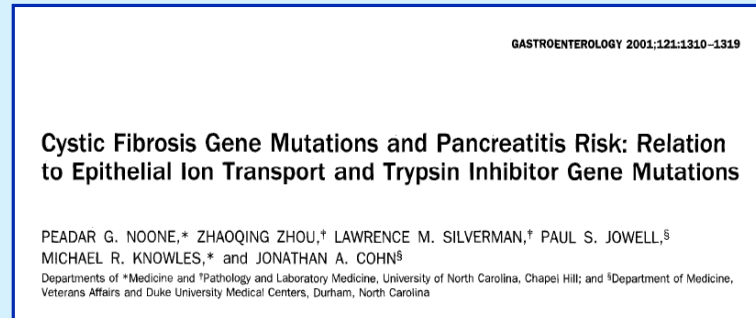
Pancreatite et gène CFTR

CFTR mutations in ICP

Study	CFTR Mutations	5T allele	Comment
Sharer <i>et al</i>	15 ~ 20% (9~12 out of 60)	Unable to calculate	Tested for 22 CFTR mutations
Cohn <i>et al</i>	29.5% (7 out of 27)	9. 3% (5 out of 54)	Tested for 17 CFTR mutations
Castellani <i>et al</i>	20% (6 out of 30)	3.3% (2 out of 60)	Tested for 18 CFTR mutations
Ockenga <i>et al</i>	27.3% (3 out of 11)	4.5% (1 out of 22)	Tested for more than 30 CFTR mutations
Arduino <i>et al</i>	15% (3 out of 20)	12.5% (5 out of 40)	Tested for 12~31 CFTR mutations
Pallares Ruiz <i>et al</i>	0% (0 out of 10)	10% (2 out of 20)	Scanning of 27 exons by DGGE
Audrezet <i>et al</i>	20.5% (8 out of 39)	9.7% (7 out of 72)	Scanning of 27 exons by DHPLC

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- Analyse complète de la région codante du gene CFTR chez des patients présentant une pancréatite idiopathique



- Nous montrons que le risque relatif est augmenté:
 - RR = 6.3 pour les porteurs d'un allele CFTR muté
 - RR = 2.4 pour l'allèle 5T
 - RR = 37 pour les porteurs d'un allele délétère et un allele hypomorphe en trans.
- Environ 10 % des patients avec une pancréatite idiopathique sont heterozygote composites (Audrézet *et al.*, 2002)
- La majorité des mutations privées ne sont pas détectées dans les kits commerciaux (intérêt du scanning complet de la region codante)

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

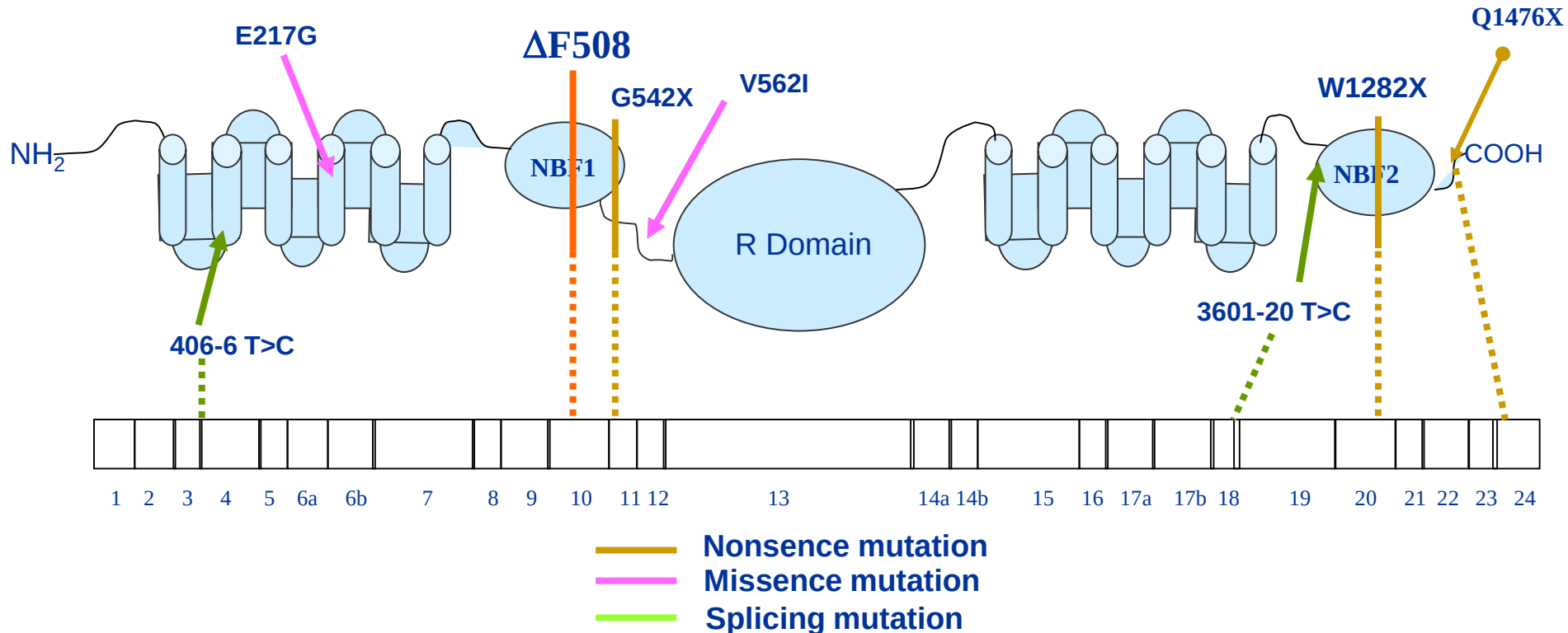
ARTICLE

Determination of the relative contribution of three genes – the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene – to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis

Marie-Pierre Audrézet^{1,6}, Jian-Min Chen^{2,6}, Cedric Le Maréchal², Philippe Ruszniowski¹, Michel Robaszekiewicz⁵, Odile Raguénès¹, Isabelle Quéré¹, Virginie Scotet³ and Claude Férec^{*,1,2,3}



European Journal of Human Genetics (2002) 10, 100–106
© 2002 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/02 \$25.00
www.nature.com/ejhg



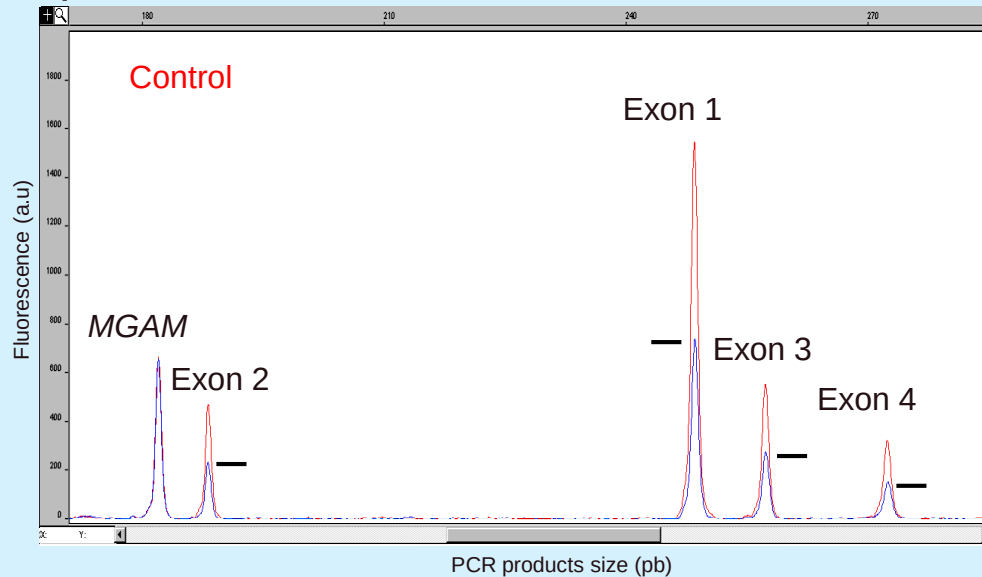
From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis

- Est-ce une maladie oligogénique ?
 - Les maladies oligogéniques comprennent un large spectre de phénotype qui ne sont ni monogénique ni complexe.
 - Ces pathologies ont une étiologie génétique mais nécessitent une action synergique d'allèles mutants dans un petit nombre de loci.

JL Badano and N Katsanis, Nature review,

CFTR, un gene modificateur?

- Identification d'une délétion du gene SPINK1 cohéritée avec la variation L997F with a CFTR L997F mutation dans une famille de pancréatite chronique



Available online at www.sciencedirect.com

 ELSEVIER

 ScienceDirect

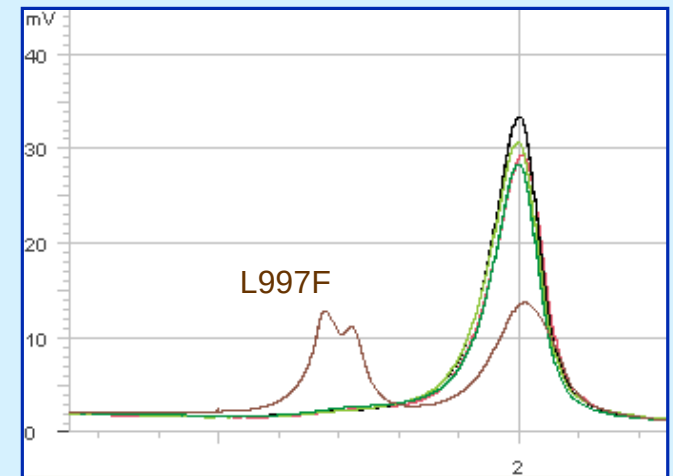
Molecular Genetics and Metabolism 92 (2007) 168–175

 Molecular Genetics and Metabolism

www.elsevier.com/locate/ymgme

Co-inheritance of a novel deletion of the entire *SPINK1* gene with a *CFTR* missense mutation (L997F) in a family with chronic pancreatitis

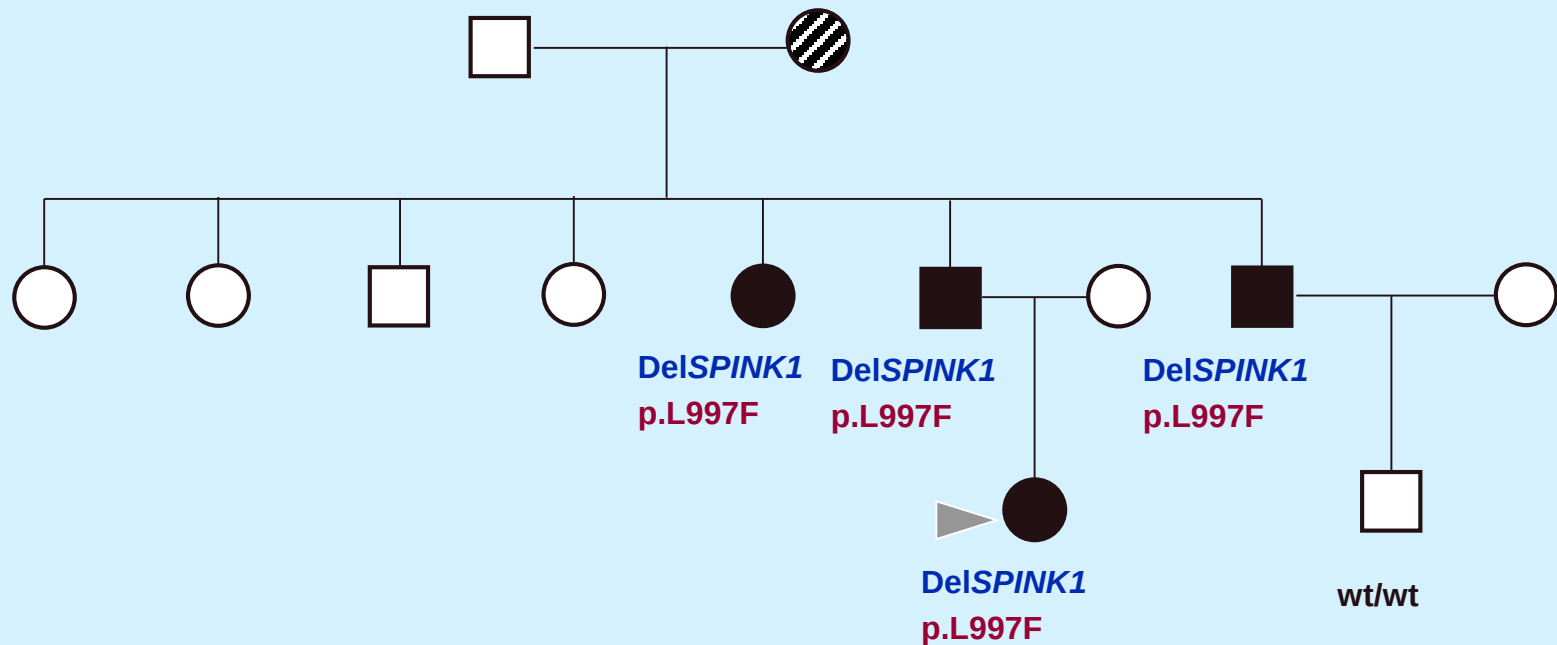
Emmanuelle Masson ^{a,b}, Cédric Le Maréchal ^{a,b,c,d}, Philippe Levy ^e, Nadia Chuzhanova ^f, Philippe Ruszniewski ^e, David N. Cooper ^g, Jian-Min Chen ^{a,c,g,*}, Claude Férec ^{a,b,c,d}



DHPLC analysis data for exon 17a

CFTR, un gene modificateur?

- Pedigree de la famille:



- Cascade screening de ces deux mutations dans cette famille .Rôle de L997F

From Hereditary Pancreatitis to Chronic Pancreatitis

- Méta Analyse des publications concernant les variants hétérozygotes de CFTR
- variants p.R74Q, p.R75Q, p. R117H, p.R170H, p.L967S, p.L997F, p.D1152H, p.S1235R, and p.D1270N chez les patients et les contrôles)

RESEARCH ARTICLE

Bicarbonate defective *CFTR* variants increase risk for chronic pancreatitis: A meta-analysis

Gergő Berke¹, Noémi Gede¹, Letícia Szadai², Klementina Ocskay¹, Péter Hegyi^{1,3,4}, Miklós Sahin-Tóth⁵, Eszter Hegyi^{1*}

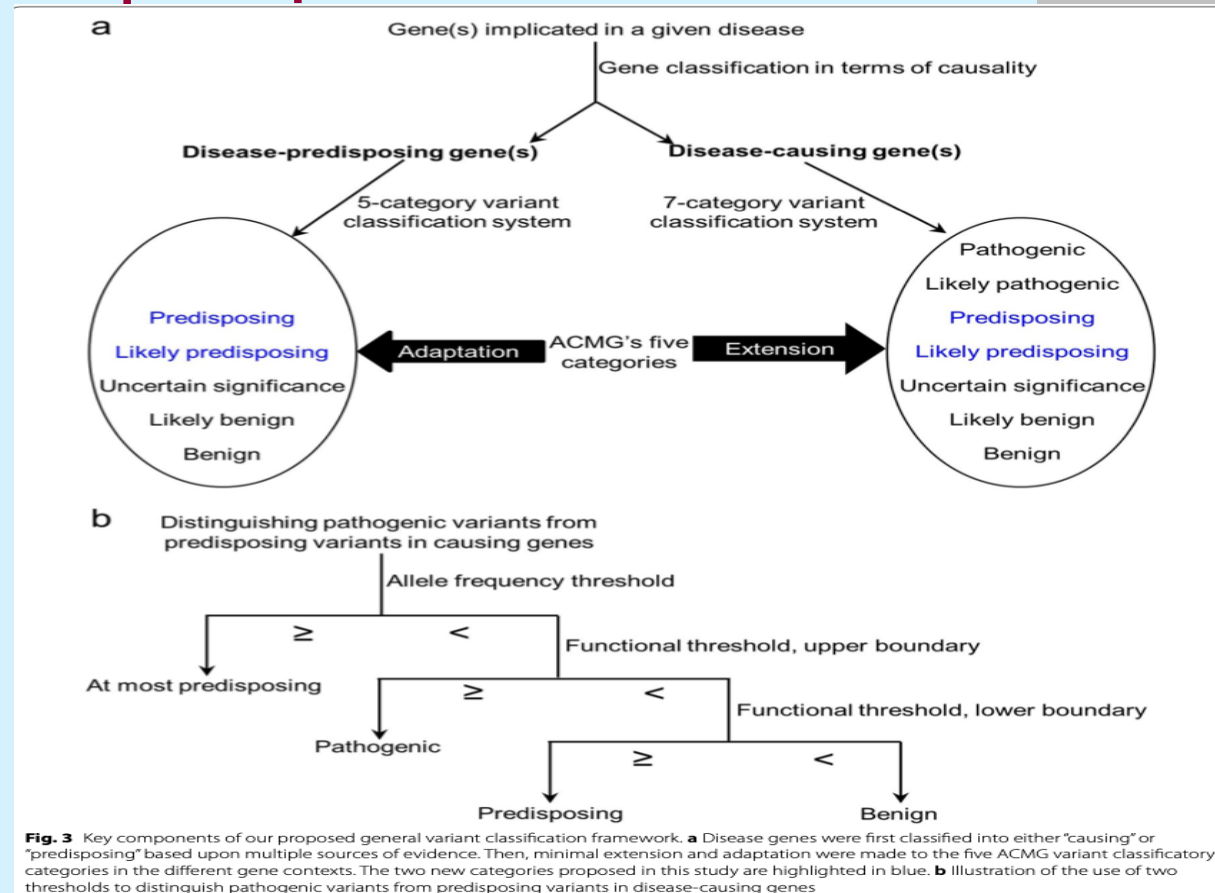
1 Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, **2** Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Szeged, Hungary, **3** Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary, **4** Division of Pancreatic Diseases, Heart and Vascular Centre, Semmelweis University, Budapest, Hungary, **5** Department of Surgery, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, United States of America

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- L'ACMG recommande de classer les variants en 5 catégories ,entraînant une contrainte pour classer ces variants en causal ou non causal .
- Nous proposons une expansion de la classification des recommandations de l'ACMG en prenant en compte non seulement le continuum clinique des phénotypes mais aussi le continuum de l'effet génétique des variants et le rôle des différents gènes impliqués
- Comme maladie modèle nous avons choisi la pancréatite chronique qui présente un spectre clinique allant de la maladie monogénique à la maladie multifactorielle en nous focalisant sur les gènes: *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* and *CTRC* avec deux catégories distinctes : »CP causing » *PRSS1* et *SPINK1* et « CP prédisposant » étendant ainsi à 7 catégories la classification ACMG

De la pancréatite héréditaire à la pancréatite

Proposition pour
revisiter la
classification des
variants :exemple
des variants de
CFTR



RESEARCH

Open Access

Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework Human Genomics

Emmanuelle Masson^{1,2†}, Wen-Bin Zou^{3,4†}, Emmanuelle Génin¹, David N. Cooper⁵, Gerald Le Gac^{1,2}, Yann Fichou¹, Na Pu^{1,6}, Vinciane Rebours⁷, Claude Férec¹, Zhuan Liao^{3,4} and Jian-Min Chen^{1*}



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- Variants gof dans *PRSS1*
- variants Lof dans *SPINK1*
- variants Lof dans *CTRC*

= augmentation de trypsine

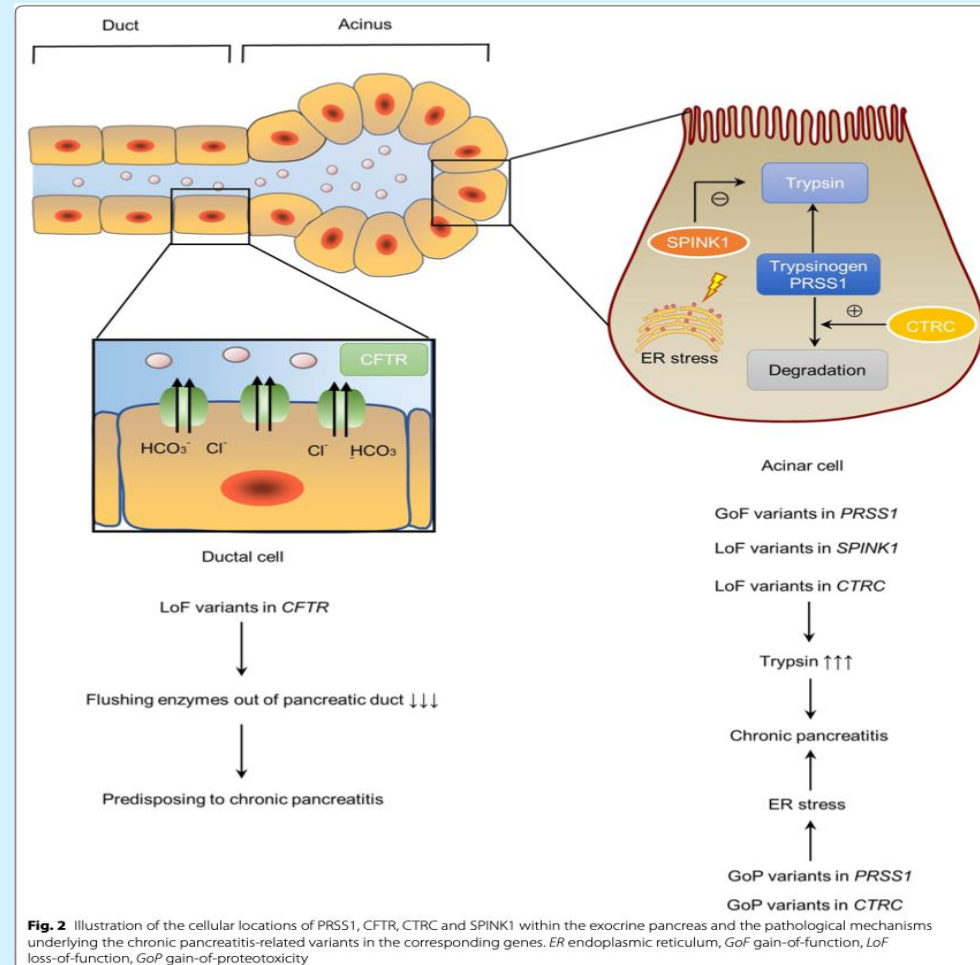
= Variants « causing »

Stress du réticulum(ER stress)

- Gof variants dans *PRSS1*
- Gof variants dans *CTRC*

- Lof dans *CFTR*
- Diminution de la sortie d'enzymes dans les cellules ductales

= Variants « predisposing »



RESEARCH

Open Access

Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework

Emmanuelle Masson^{1,2†}, Wen-Bin Zou^{3,4†}, Emmanuelle Génin¹, David N. Cooper⁵, Gerald Le Gac^{1,2}, Yann Eichou¹, Na Pu^{1,6}, Vinciane Rebours⁷, Claude Férec¹, Zhuan Liao^{3,4} and Jian-Min Chen^{1*}



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

- Les résultats des travaux sur la génétique des pancréatites obtenus en 25 ans sont impressionnants:
 - L'identification de *PRSS1*, *SPINK1* and *CTRC* and *TPRV6* comme les genes majeurs de PC confirme que la PC est une maladie autodigestive du pancreas
 - L'identification de *CFTR* et *CASR* comme genes de susceptibilité apporte un nouvel éclairage sur les facteurs de susceptibilité conduisant à une activation prématurée du trypsinogène premature trypsinogen activation
 - .La PC est une maladie complexe resultant d'une interaction entre des facteurs génétiques , génomiques et épigénétiques