



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Über die Verteilung STK 11 positiver neuroendokriner Zellen in
intestinalen Polypen des Peutz-Jeghers Syndroms**

Autor: Hans-Ulrich Kässner
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. W. Back

Die von dem holländischen Internisten Johannes L. Peutz erstmals ausführlich beschriebenen und von dem amerikanischen Internisten Harold Jeghers 20 Jahre später erneut zusammengetragenen Befunde über eine erbliche Erkrankung, welche sich zum Einen über charakteristische Haut- und Schleimhautpigmentationen und zum Anderen über Polypen des Verdauungstraktes und des Nasenrachenraums definiert, werden seit 1949 unter dem Namen des „Peutz-Jeghers Syndrom“ zusammengefasst. Die Polyposis hat ihren bevorzugten Sitz im Jejunum und Ileum, ist aber auch im Dickdarm und im Magen nachweisbar. Das Krankheitsbild des Peutz-Jeghers Syndroms gilt heute als paradigmatisch für die Gruppe der „hamartomatösen Polyposesyndrome“. Im Verständnis der WHO-Klassifikation der Tumoren, zählen hamartomatöse Polypen zu den nicht neoplastischen Polypen. Auch wenn nur in seltenen Fällen eine gesteigerte Entartungsgefahr von den Polypen selbst ausgeht, so ist doch das allgemeine Risiko einer Neoplasie beim Peutz-Jeghers Syndrom erhöht. 1998 wurde ein Gen für das Peutz-Jeghers Syndrom auf dem kurzen Arm des Chromosom 19 (19p) identifiziert. Es kodiert eine bis dahin unbekannte Serin-Threonin-Kinase, die den Namen Serin-Threonin-Kinase 11 (STK11) erhielt. Dieses Gen ist in sehr vielen Organen und Geweben exprimiert. Erste Untersuchungen haben gezeigt, daß zumindest in einem Teil der Schleimhautpolypen von Peutz-Jeghers-Patienten ein Verlust des Wildtypallels eintritt, dessen Ursachen nicht völlig geklärt sind. Mit Antikörpern gegen das STK11 Protein hat sich eine besonders starke Expression in einem Teil der neuroendokrinen Zellen des Intestinaltrakts, die den L-Zellen entsprechen, nachweisen lassen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Häufigkeit und die Verteilung von STK11-positiven, neuroendokrinen Zellen unter den verschiedenen Schleimhautzellen in Dünndarmpolypen beim Peutz-Jeghers Syndrom. Mit Hilfe der immunhistochemischen Methode der Immundoppelfärbung werden Zellen neuroendokrinen Ursprungs, die STK11 und/oder den allgemeinen neuroendokrinen Zellmarker Chromogranin A in ihrem Zytoplasma aufweisen, dargestellt und ausgewertet. Etwa 5% der neuroendokrinen Zellen des Dünndarms zeigen eine zytoplasmatische Reaktivität für STK11 (5,26% in normaler Ileumschleimhaut und 4,83% in Peutz-Jeghers Polypen des Ileum). In 15 Peutz-Jeghers Polypen bei 12 Patienten mit jeweils molekulargenetisch nachgewiesener STK11-Mutation finden sich durchschnittlich 25% mehr enteroendokrine Zellen als in Normalschleimhaut. Dabei sind 11% mehr STK11-positiv neuroendokrine Zellen in diesen Peutz-Jeghers Polypen nachweisbar. Diese immunhistologischen Untersuchungen belegen eine verstärkte Proliferation und verstärkte enteroendokrine Differenzierung in Peutz-Jeghers Polypen des Dünndarms. Es finden sich keine statistisch signifikant verringerten relativen Anteile an STK11-positiven neuroendokrinen Zellen. Lediglich tendenziell sind die Mittelwerte der STK11-positiven neuroendokrinen Zellanteile bei Peutz-Jeghers Polypen niedriger.

Ein Verschwinden der STK11-Expression und ein kompletter Verlust von STK11-positiven, neuroendokrinen Epithelzellen ist in den Peutz-Jeghers Polypen des Dünndarms nicht nachweisbar. Dies korreliert sowohl mit tierexperimentellen als auch mit humanpathologischen Befunden, die in Peutz-Jeghers Polypen keinen Verlust der STK11-Expression und nur partiell einen „loss of heterozygosity“ für das STK11-Gen nachweisen konnten. Für eine direkte wachstumshemmende Wirkung der STK11-positiven, neuroendokrinen Zellen im Darmepithel bieten die Ergebnisse keine Hinweise.