



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

Nachweis von *Helicobacter pylori* DNA sowie *K-ras* Mutationen in Pankreassekret, Galle und Pankreasgewebe und deren Assoziation zu Pankreaserkrankungen

Autor: Christiane Möhrke
Institut / Klinik: II. Medizinische Universitätsklinik
Doktorvater: Prof. Dr. J.-M. Löhr

Nach der Entdeckung von *Helicobacter pylori* konnte in der Folge dessen kausale Rolle bei der Entstehung von gastroduodenalen Erkrankungen wie chronischer Gastritis, peptischem Ulkus, MALT-Lymphom und Magenkarzinom nachgewiesen werden. Neuere Studien beweisen, dass auch die Besiedelung der Galle mit dem Bakterium zu einem erhöhten Risiko für maligne Gallengangs- und Gallenblasenerkrankungen führt. Über eine Besiedelung des Pankreas durch *H. pylori* liegen bisher keine Berichte vor, obwohl bekannt ist, dass bei Nachweis von *H. pylori* Antikörpern im Serum ein doppelt so hohes Karzinomrisiko besteht.

In dieser Arbeit wurden 42 Pankreas- und Galleproben von 35 Patienten untersucht, die an Pankreaskarzinomen, chronischer Pankreatitis oder anderen gastrointestinalen Erkrankungen litten. Letztere dienten als Kontrolle. Des weiteren wurden 19 Gewebeproben aus Pankreaskarzinomen oder chronischer Pankreatitis untersucht. Ein Ziel dieser Arbeit war es, mittels Nested PCR *H. pylori* nachzuweisen und die Ergebnisse mit Erkrankungen des Pankreas zu korrelieren.

H. pylori wurde weder in Pankreassekret noch in Galle mittels PCR gefunden. Auch in den Gewebeproben gelang kein Nachweis von *H. pylori*. Erst die Untersuchung mit dem LightCycler brachte zwei positive Resultate in Galleproben, die allerdings nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Zusammenhang gebracht werden können. Daraus kann geschlossen werden, dass *H. pylori* den Pankreas nicht besiedelt und keine Rolle in der Pathogenese von Pankreaserkrankungen spielt. Ob andere Bakterien Infektionen im Pankreas verursachen oder ob *H. pylori* an der Entwicklung von Gallenblasen- oder Gallengangskarzinomen beteiligt ist, müssen weitere Studien zeigen.

K-ras Mutationen lassen sich in Pankreaskarzinomen, aber auch in normalem Pankreas, bei chronischer Pankreatitis und in PanIN-Läsionen nachweisen. Mehr als 90% dieser Mutationen befinden sich in Codon 12. Es wird vermutet, dass die Mutation des *K-ras* Gens ein frühes Ereignis in der Karzinogenese darstellt. In dieser Studie sollte erarbeitet werden, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von *K-ras* Mutationen und anderen Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms. Es zeigte sich, dass Raucher ein zweifach erhöhtes Risiko haben, ein mutiertes *K-ras* zu besitzen, unabhängig von der Erkrankung. Prospektive Studien könnten zeigen, dass Rauchen über eine *K-ras* Mutation zum Auftreten von Pankreaskarzinomen führt.

Nach der Entdeckung von HP-MP1, einem Membranprotein von *H. pylori*, wurde dessen karzinogene Wirkung in Kooperation mit viralem *ras* in Zellkultur- und Tierexperimenten nachgewiesen. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von *K-ras* Mutationen und *H. pylori* in differenzierten Magenkarzinomen gefunden werden. Es stellte sich nun die Frage, ob diese Ergebnisse auch auf das Pankreas übertragbar sind, bei dem die Frequenz von *K-ras* Mutationen wesentlich höher ist. Da in keiner der Proben *H. pylori* gefunden wurde, muss davon ausgegangen werden, dass das gemeinsame Auftreten von *H. pylori* und *K-ras* keine Rolle in der Pathogenese von Pankreaserkrankungen spielt.