

Peter Becker
Dr. med.

Gewebstransglutaminase und Apoptose bei glutensensitiver Enteropathie – Eine Untersuchung zum Schleimhautumbau im Dünndarm bei Sprue/Zöliakie

Geboren am 20.10.1974 in Groß-Gerau
Staatsexamen am 11.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. von Herbay

Die vorliegende Arbeit untersuchte an 52 Patienten mit Sprue/Zöliakie, 32 altersentsprechenden Kontrollpersonen sowie weiteren 17 Patienten mit Sprue-artigen Läsionen der Dünndarmschleimhaut das Vorkommen des Enzyms tTG und seinen Bezug zur Apoptose in normaler und krankhaft umgebauter Dünndarmschleimhaut. Der Nachweis von tTG erfolgte mittels Immunhistochemie, apoptotische Zellen wurden mithilfe der TUNEL-Methode sowie der Apoptose-assoziierten Proteine Bak und Bcl-2 immunhistochemisch dargestellt. Zusätzlich untersucht wurde die Proliferation mit dem immunhistochemischen Marker Ki-67.

In normaler Dünndarmschleimhaut ist tTG nicht in allen Epithelzellen, sondern nur in einem Teil, speziell in einem mittleren Abschnitt entlang der Krypten-Zotten-Achse enthalten. Diese segmentäre Expression von tTG entspricht einem transienten Vorkommen des Enzyms während einer speziellen Differenzierungsphase in der physiologischen Migration und Maturation des Dünndarmepithels. Auch die subepithelialen Myofibroblasten enthalten tTG. Angesichts der Bedeutung der Myofibroblasten bei der Regulation des Wachstums der Dünndarmschleimhaut und der Interaktion von tTG mit verschiedenen Wachstums- und Differenzierungsfaktoren ist es wahrscheinlich, dass tTG an der Ausreifung der Dünndarmschleimhaut beteiligt ist.

Bei der glutensensitiven Sprue/Zöliakie mit komplettem Schleimhautumbau ist das Vorkommen von tTG anders als im normalen Dünndarm. Die Expression der Gewebstransglutaminase im Epithel der Schleimhautoberfläche sowie der oberen Kryptenhälfte ist signifikant gesteigert ($p < 0,0001$ bzw. $0,001$), fast alle Oberflächenepithelien und ein Großteil der Kryptenepithelien enthalten tTG. Auch das Vorkommen in der Lamina propria ist gesteigert. Das vermehrte Vorkommen ist vermutlich Ausdruck der gesteigerten Umbauvorgänge der Dünndarmschleimhaut bei glutensensitiver Sprue.

Die Apoptose findet im normalen Dünndarm fast ausschließlich an den Zottenspitzen statt. Dagegen findet bei Sprue die Apoptose im Oberflächenepithel sowie in den oberen Kryptenabschnitten statt. Die Proliferation ist bei Sprue deutlich gesteigert und beschränkt sich auf die unteren und mittleren Kryptenabschnitte. Die Untersuchung mit dem antiapoptotischen Protein Bcl-2 konnte nicht zur Interpretation verwendet werden.

Aus dem unterschiedlich lokalisierten Vorkommen von tTG und Apoptose ergibt sich, dass im normalen Dünndarm Epithelzellen ohne tTG der Apoptose unterfallen. Das Enzym tTG ist daher kein Apoptosemarker im normalen menschlichen Dünndarm. Davon abweichend ereignet sich bei der glutensensitiven Sprue eine abnormale Apoptose von Epithelzellen mit tTG. Bei zudem signifikant gesteigerter Apoptoserate ($p < 0,01$ bzw. $0,00001$) resultiert ein

stark vermehrter Untergang von tTG-haltigen Epithelzellen im oberen Krypten- und Oberflächenepithel. Als Folge hiervon könnte es zu einem Verlust der immunologischen Toleranz und zur Antikörperbildung gegenüber der Gewebstransglutaminase kommen.

Mögliche Mechanismen hierbei könnten sein:

- eine Veränderung der oralen Toleranz durch die Aufnahme und immunologische Präsentation großer Mengen tTG über die Dünndarmschleimhaut
- eine veränderte immunologische Antwort durch eine anhaltende immunologische Präsentation in einem entzündlich veränderten Milieu,
- Ausbildung einer sekundären Nekrose mit Freisetzung intrazellulär veränderter tTG-Moleküle und konsekutivem Verlust der immunologischen Toleranz. Hierbei könnte sich eine funktionelle Unreife der nicht ausdifferenzierten Epithelzellen in einem fehlerhaften Apoptoseablauf, einer fehlerhaften Immunmodulation oder in einer gestörten Eliminierung der apoptotischen Epithelzellen manifestieren.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an 17 Patienten mit Sprue-artigen Läsionen der Dünndarmschleimhaut weichen nicht von den o.g. Befunden ab: bei erhaltener Schleimhautarchitektur findet sich die typische Verteilung von Proteinen und Apoptose wie im gesunden Dünndarm, bei Schleimhautumbau zeigen sich entsprechende Befunde wie bei Sprue.

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde erbringen neue Aspekte zum Vorkommen und zur Funktion von tTG im menschlichen Dünndarm und zum Schleimhautumbau bei glutensensitiver Sprue. Sie können somit zum Verständnis der Erkrankung beitragen.