

Xiaojun Xu
Dr. med.

Actinin-4 splice variant als potentieller Marker zur Diagnostik und Prognose von neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas

Fach/ Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Klaus Felix

Actinin-4, ein Zytoskelett-Protein, ist beteiligt an der Bildung von Zellprotrusionen und besitzt damit eine wichtige Funktion bei der Zellmotilität. In verschiedenen Tumoren ist ein erhöhtes Actinin-4 mit einer Verschlechterung des Verlaufs wie Metastasenbildung oder fortgeschrittenerem Staging verbunden, wie zum Beispiel in Lungen- oder Ösophaguskarzinomen.

Eine Spleißvariante von Actinin-4, Actinin-4 splice variant, wurde 2004 von Honda et al. beschrieben. Eine erhöhte Expression dieses Proteins korreliert mit einem schlechteren Überleben der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge. Neuroendokrine Tumore finden sich außerdem auch im Pankreas. Dort werden diese als pankreatische neuroendokrine Neoplasien bezeichnet. Pankreatische neuroendokrine Neoplasien sind generell sehr selten, zeigen jedoch eine zunehmende Inzidenz mit aktuell 0,01 bis 0,04 pro 100.000. Bisher werden insbesondere die zwei Tumormarker Chromogranin A und Synaptophysin in der Diagnostik dieser Tumore verwendet. Diese Marker weisen eine Sensitivität von bis zu 80% auf. Die Erforschung weiterer Marker ist nötig, um pankreatische neuroendokrine Neoplasien besser diagnostizieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Actinin-4 splice variant nicht in normalem Pankreasgewebe oder in Adenokarzinomen des Pankreas vorkommt, jedoch in pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien nachgewiesen werden kann. Dabei korreliert die Färbeintensität von Actinin-4 splice variant auf immunhistochemisch gefärbten Gewebeschnitten von pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien mit dem Grading und Staging der Neoplasien. Eine größere Färbeintensität und somit höhere Expression von Actinin-4 splice variant weist auf ein niedrigeres Grading und Staging hin. Dies steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen, die Honda et al. zu den neuroendokrinen Tumoren der Lunge gewonnen haben. Das weist auf fundamental andere Interaktionen von Actinin-4 splice variant auf Molekularebene in den verschiedenen neuroendokrinen Tumoren hin.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer erhöhten Expression an Actinin-4 splice variant ein besseres Gesamtüberleben aufweisen. Eine erhöhte Expression von Actinin-4 splice variant weist außerdem eher auf das Vorliegen eines Gastrinoms als eines Nicht-Gastrinoms hin. Bezüglich anderer Subgruppen an funktionellen Tumoren konnte keine Korrelation hergestellt werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass Actinin-4 splice variant mit einer berechneten Sensitivität von 88,5% einen potentiellen neuen Marker zur Diagnostik von pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien darstellt. Da Actinin-4 splice variant nicht im Serum nachgewiesen werden kann, ist im Rahmen der Diagnostik eine Kombination mit einem Serummarker für pankreatische neuroendokrine Neoplasien, wie beispielsweise dem C-reaktiven Protein, vermutlich sinnvoll.