

Stephan Ulrich Ziehms

**Expression von Bindungsstellen endogener Lektine und Neoglykoproteine bei Bronchialkarzinomen, Pleuramesotheliomen und tumorfreiem Lungengewebe**

Geboren am 25.06.1968 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 21.05.1987 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis SS 1996

Physikum am 18.03.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Karlsruhe

Staatsexamen am 30.04.1996 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. K. Kayser

Es wurden in Paraffin eingebettete Gewebeschnitte von jeweils 20 Patienten mit folgenden Tumoren ausgewählt: epidermoidale, Adeno-, kleinzellige und großzellige Bronchialkarzinome sowie Pleuramesotheliome. Tumorfreie Lungengewebe dienten zu Kontrollzwecken. Diese wurden ligando- und immunhistochemisch mit Träger-immobilisierten Lektinen, Neoglykoproteinen sowie humanen Anti-Saccharid-Antikörpern und einem polyklonalen anti-heparinbindendes-Lektin-Antikörper auf ihre Bindungskapazitäten untersucht.

Zusätzlich wurde an einem Teil der Schnitte eine quantitative syntaktische Strukturanalyse bezüglich der Intensität der Ligandenexpression und der räumlichen Assoziation der untersuchten Zellen durchgeführt.

Eine Unterscheidung zwischen tumorösem und nicht-tumorösem Lungengewebe war durch eine histochemische Untersuchung mit den markierten Proben SAP und LACAB möglich, die im Tumorgewebe signifikant mehr Liganden aufwiesen. Eine Differenzierung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen war durch die Verwendung von

VAA und C16 möglich, wobei die nicht-kleinzelligen Karzinome häufiger Bindungsstellen aufwiesen.

Das auffälligste Ergebnis waren die stark divergierenden Ergebnisse der Untersuchungen mit dem humanen Anti- $\alpha$ -Galaktose-Autoantikörper und seiner auf  $\alpha+$  selektionierten Subfraktion, insbesondere bei den Adenokarzinomen. Deren konträres Reaktionsverhalten steht vermutlich in Zusammenhang mit ihrer Biotinylierung über N-Hydroxysuccinimidester (NHS). Auch eine therapeutische Nutzung der hohen selektiven Affinität des Antikörpers GALSUB an Adenokarzinome erscheint denkbar.

Prognostische Aussagekraft über die Überlebenszeit von Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen hatten die folgenden Analysen:

Die Expression von Bindungsstellen für C16 stellte einen positiven prognostischen Faktor bei Patienten unter 60 Jahren oder bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Tumorstadium dar.

Ältere Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, deren Tumorgewebe das  $\alpha$ -Galaktosyl-Epitop (durch GALAB nachgewiesen) aufwies sowie jüngere Patienten mit nachweisbarem heparinbindendes Lektin (durch den Antikörper BEA), zeigten ein signifikant längeres postoperatives Überleben als solche ohne diese Charakteristika.

Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen stellte nur die Bindung an  $\alpha$ -Glukose eine positive Korrelation mit der Überlebenszeit der Patienten dar. Bei Untersuchungen an Mesotheliomen zeigte das Ligandenexpressionsmuster des Tumorgewebes in keinem Falle einen deutlichen Einfluß auf die Prognose.