

Margret Dueck  
Dr. med

**Detektion von Varianten des Adhäsionsmoleküls Tenascin-C in entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen der Dickdarmschleimhaut.**

Geboren am 12.04.54 in Hildesheim  
Reifeprüfung am 23.05.1973 in Hildesheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS/WS 1979 bis SS/WS 1986  
Physikum am 07.09.1981 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Sinsheim  
Staatsexamen am 30.10.1986 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. St. Riedl

Das Glykoprotein Tenascin-C ist vermehrt exprimiert in entzündlichen und neoplastisch verändertem Gewebe. Die meisten bisherigen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Bestimmung des Tenascin-C-Gehaltes im Gewebe unterschieden nicht zwischen seinen Isoformen.

Es wurde in dieser Arbeit eine quantitative Bestimmung des Tenascin-C-Gehaltes in normaler Dickdarmschleimhaut, Colitis ulcerosa, colorektalen Carcinomen und Lebermetastasen durchgeführt. Hierbei wurden fünf verschiedene monoklonale Antikörper verwendet, deren unterschiedliche Bindungsstellen bekannt sind.

Der Tenascin-C-Gehalt der Gewebeproben wurde bestimmt mit einem standardisierten Western-Blot-Verfahren und der optischen Laser-Densitometrie.

Der als Referenzantikörper gewählte monoklonale Antikörper K8 detektierte Tenascin-C-Gewebespiegel von  $4.1 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{mg}$  Gesamtprotein in normaler Dickdarmschleimhaut,  $13.8 \pm 4.7 \mu\text{g}/\text{mg}$  in Schleimhaut mit Colitis ulcerosa,  $28.8 \pm 14.5 \mu\text{g}/\text{mg}$  in colorektalen Carcinomen und  $25.6 \pm 8.9 \mu\text{g}/\text{mg}$  in Lebermetastasen dieser Carcinome.

Die Werte für die optischen Signale/ $\mu\text{g}$  Protein des Gewebeextracts, gemessen mit den fünf verschiedenen monoklonalen Antikörpern spiegeln die Menge der vorhanden unterschiedlichen Bindungsstellen von Tenascin-C wider. Die unterschiedlichen Signalintensitäten der monoklonalen Antikörper lassen die Detektion von colorektalen Carcinomen mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zu.

Die vergleichenden Untersuchungen an chronisch entzündlicher durch Colitis ulcerosa veränderter Dickdarmschleimhaut und colorektalen Carcinomen untermauern das

Vorliegen von grossen Unterschieden in der diagnostischen Wertigkeit der verschiedenen monoklonalen Antikörper gegen Tenascin-C.

Die Bindungscharakteristik des monoklonalen Antikörpers J1/tn2 zeigt eine Unterrepräsentierung der TNfnD-Domäne in metastasierten colorektalen Carcinomen, während der monoklonale Antikörper 19H12 eine erhöhte Bindungsrate an der TnfnA1,2,4-Region aufweist.

Die Veränderungen des Tenascin-C-Gehaltes in metastasierten colorektalen Carcinomen deuten auf einen prognostischen Wert spezifischer Tenascin-C-Isoformen hin und lassen vermuten, dass unterschiedliche Tenascin-C-Isoformen verschiedene biologische Funktionen wahrnehmen. Hier können weiterführende Untersuchungen wesentlich zum Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von Tenascin-C beitragen.