

Matteo Mario Bonsanto

Dr. med.

## **Klinische und funktionelle Aspekte der Tenascin-Expression im Zuge der Gliomprogression**

Geboren am 26.08.1961 in Eldagsen

Reifeprüfung am 19.5.1982

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis WS 1992

Physikum am 17.08.1988

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Affoltern (Schweiz), Ann Arbor Michigan (USA), Universität Heidelberg

Staatsexamen am 03.12.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Kunze

Gliome als Tumoren des ZNS gehören, abhängig von ihrer histologischen Graduierung, zu einer Gruppe von Tumoren mit hohem Aggressionsgrad. Entscheidend für den Krankheitsverlauf des Patienten ist das frühe und sichere Erkennen des individuellen Wachstumspotenzials der Tumoren. Von dieser Information abhängig können so entscheidende Therapieschritte wie eine frühzeitige Chemo- oder Strahlentherapie, bei hohem Aggressionspotenzial, frühzeitig geplant und umgesetzt werden.

Ein Molekül, das möglicherweise als Marker für solche Fragestellungen fungieren könnte, ist das extrazelluläre Matrixprotein Tenascin. Es wird im adulten Organismus vor allem in pathologischen Situationen, wie z. B. in Tumoren, vermehrt exprimiert. Ziel war es, zu überprüfen, inwieweit sich die Expression und Lokalisation von Tenascin im Zuge der glialen Tumorprogression verändert und ob eine Korrelation zu klinischen Parametern wie z. B. der rezidivfreien Zeit besteht.

Zur Klärung dieser Frage wurden Gefrierschnitte von 86 Gliomen unterschiedlicher WHO-Grade immunhistochemisch bezüglich der Tenascin-Expression und Tenascinlokalisierung untersucht. Zusätzlich wurde durch einen Proliferationsassay

die funktionelle Rolle von Tenascin in Gliomen analysiert. Die so erhobenen Daten wurden mit dem Auftreten von bildmorphologisch nachgewiesenen Tumorrezidiven sowie der Überlebenszeit der Patienten korreliert und statistisch ausgewertet.

Hinsichtlich der Tenascin-Expression konnte die malignitätsassoziierte Zunahme dieses Proteins gezeigt werden: Während in der Mehrheit der gutartigen Gliome WHO II Tenascin nur schwach (36 %) oder gar nicht (16 %) nachweisbar war, zeigten 61,5 % der malignen Gliome WHO III eine mittlere und 38,5 % eine starke Tenascinfärbung. Am malignen Endpunkt der glialen Tumorprogression, den Glioblastomen WHO IV, konnte mit 89,6 % tenascinpositiver Tumoren eine weitere malignitätsassoziierte Steigerung beobachtet werden. Bezüglich der Tenascinlokalisierung konnte zusätzlich in allen untersuchten Glioblastomen WHO IV eine perivaskuläre Anreicherung von Tenascin um tumorversorgende Blutgefäße beobachtet werden, die sich in malignen Gliomen WHO III auf einen Anteil von 69 % und in gutartigen Gliomen WHO II auf einen Anteil von 44 % reduzierte. Die Überprüfung, ob eine Glioblastom-charakteristische perivaskuläre Anreicherung von Tenascin in Gliomen WHO II und III verbunden ist mit einer schlechten klinischen Prognose, zeigte, dass in beiden Gliomgruppen Patienten, die ein solches Farbeprofil aufwiesen, signifikant früher ein Tumorrezidiv entwickelten ( $p < 0,0001$ ). So zeigten Patienten mit gutartigen Gliomen WHO II ohne perivaskuläre Tenascinfärbung ein mittleres erkrankungsfreies Intervall von 51 Monaten gegenüber 21,9 Monaten bei Vorhandensein einer solchen perivaskulären Tenascinfärbung. In Gliomen WHO III waren dies im Mittel 49 Monate ohne und 16,4 Monate mit perivaskulärem Tenascinnachweis.

Hinsichtlich der funktionellen Rolle von Tenascin in diesen Tumoren deutet die dosisabhängige Hemmung der Tumorzellproliferation in vitro in Gegenwart blockierender Anti-Tenascin-Antikörper auf einen proliferationsfördernden Einfluss der Tenascin-Expression hin.

Insgesamt sprechen die hier vorgestellten Ergebnisse einer malignitätsassoziierten Tenascin-Expression und -lokalisierung und die Korrelation mit dem erkrankungsfreien Intervall dafür, dass Tenascin als neuer potenter Marker für eine frühe Wiedererkrankung eingesetzt werden kann.