



Doctoral Thesis

Humanes Tenascin Expression in Weichteiltumoren und Nachweis im Serum von Tumorpatienten

Author(s):

Schnyder, Bruno

Publication Date:

1994

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000945386> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 10693

Humanes Tenascin: Expression in Weichteiltumoren und Nachweis im Serum von Tumorpatienten

Abhandlung zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

vorgelegt von
Bruno Schnyder
Dipl. Nat. ETH
von Bratsch-Erschmatt (VS), Schweiz

Angenommen auf Antrag von:
Prof. K.H. Winterhalter, Referent
Dr. B. Odermatt, Korreferent
Dr. L. Vaughan, Korreferent

1994



Zusammenfassung

Tenascin wurde mittels Gelfiltration und Ionenaustauschchromatographie oder mittels Immunaффinitätschromatographie aus verschiedenen menschlichen Quellen (Zellkulturen, Geweben oder Blut) gereinigt. Es wurden monoklonale (hT191, hT63) und polyklonale Antikörper gegen menschliches Tenascin aus Gliomzellkulturen hergestellt, mittels derer das Protein immunhistochemisch in Geweben nachgewiesen oder durch IRMA-Messungen quantitativ in Blutseren oder -plasmen bestimmt wurde. Obwohl Tenascin in embryonalen Geweben häufig vorkommt, konnten wir mit dieser Arbeit zeigen, dass im adulten menschlichen Organismus in der Blutflüssigkeit sowie in sämtlichen Organen zwar, das Protein mit dem monoklonalen Antikörper hT191 nachweisbar ist. Im Gewebe ist es aber nur noch in den Basalmembranregionen von Epithelien, von venösen Sinusoiden und von Zellen der glatten Muskulatur, sowie in den straffen Bindegeweben immunhistochemisch zu finden. Das lockere Bindegewebe der Subdermis und die zellulären Basalmembranregionen des Fettgewebes sowie die des quergestreiften Muskels wiesen dagegen keine Tenascinimmunfärbung auf.

Der Vergleich normaler Geweben mit mesenchymalen Tumoren zeigte, dass das Immunsignal des Tenascin in Tumoren - mittels polyklonaler Antikörper festgestellt - stark erhöht war. Deutlich erhöhte Expressionen von Tenascin konnten in den Tumoren von Fettgewebe, des quergestreiften Muskels und des subdermalen Bindegewebes nachgewiesen werden, wo Tenascin neu exprimiert wird. Es wurde festgestellt, dass der Tenascingehalt nicht nur im Tumorgewebe, sondern auch im Blutserum oder -plasma von Tumorpatienten ansteigt. So war der - mittels eines Sandwich-RIA gemessene - Tenascingehalt in der Blutflüssigkeit bei einem Teil der Patienten mit malignen, epithelialen Tumoren oder mit Leukämien und Lymphomen bis maximal zwanzigmal höher als durchschnittlich bei einem Kollektiv gesunder Personen ($1\mu\text{g} / \text{ml}$ Tenascin). Bei den qualitativen Untersuchungen der Tenascinisoformen (aus Blutserum oder -plasma isoliert) zeigte sich, dass im Blut gesunder Blutspender wie auch von Tumorpatienten hauptsächlich die grossmolekularen Isoformen (260/265 kDa) vorkommen. In der Tonsille überwiegen jedoch die niedermolekularen Isoformen (195/210 kDa).

Nach umfangreichen Untersuchungen von insgesamt 273 mesenchymalen Tumorgeweben und von Blutseren oder -plasmen von 170 Patienten mit

epithelialen Tumoren (Karzinomen) und Bluttumoren zeigte sich jedoch, dass Tenascin allein nicht als Tumormarker benutzt werden kann. Zwar stimmt ein zunehmender Tenascingehalt statistisch mit erhöhter Malignität überein, aber im Einzelfall ist diese Korrelation nicht eindeutig. Doch kann Tenascin als Teil eines Satzes von Antigenen für die immunhistochemische Diagnostik von Tumoren eingesetzt werden.

Summary

Tenascin was purified from a variety of sources (tissue culture, human tissue or peripheral blood) by gel filtration and ion exchange chromatography. Monoclonal antibodies, hT191 and hT63, and rabbit polyclonal antibodies were produced against tenascin derived from human glioma cell cultures, and were later used to identify tenascin from tissues or serum by immunohistochemistry or radioimmunoassay, respectively. Although tenascin is abundantly present in embryonal tissues, we also demonstrate its presence immunohistochemically (with hT191) in adult tissue in a pattern restricted to the basement membrane region of epithelia, of venous sinusoids and of smooth muscles, as well as in dense connective tissue. In contrast tenascin could not be demonstrated in the loose connective tissue of the subdermis, the cellular basement membrane regions of adipose tissue and striated muscle.

A comparison of normal tissues to mesenchymal tumors, utilizing the polyclonal antibody, demonstrated a marked elevation of tenascin immunoreactivity in tumors. Unequivocally new expression of tenascin was demonstrated for tumors of adipose tissues, striated muscle, subdermal connective tissue. The presence of tenascin was ascertained in the serum or plasma of patients with tumors, occasionally with marked elevation. In certain patients with carcinoma, leukemia or malignant lymphoma, a tenascin concentration up to 20 times the mean normal levels (1 $\mu\text{g/ml}$) was recorded. Qualitative examination of tenascin isoforms from patients with tumors and normal healthy subjects revealed a predominance of the larger isoform (260/265 kDa). Interestingly, the tonsil exhibits a predominance of the smaller isoforms (195/210 kDa).

Following the extensive study of 273 mesenchymal tumors and serum or plasma from 170 patients with carcinoma or leukemia it must be concluded that tenascin alone would not serve as an accurate indicator for the presence of neoplasia. The general correlation of serum or plasma tenascin concentration with degree of malignancy is valid, but in individual cases could be misleading. Tenascin, therefore, may prove a useful parameter in the immunohistochemical and serological diagnosis of tumors in the context of other tests.