

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

Der Prozeß des Tumorwachstums und der Metastasierung ist eine komplexe Kaskade von Ereignissen, wobei der essentielle Schritt die Basalmembrandestruktion durch proteolytischen Abbau der Extrazellulärmatrix (ECM) ist. Verantwortlich für den ECM-Abbau sind die Matrixmetalloproteasen (MMP), deren proteolytische Aktivität durch spezifische Inhibitoren (Tissue inhibitor of matrixmetalloproteinases TIMP) reguliert wird. Die Expression der Proteasen und ihrer Inhibitoren ist mit Tumorzellinvasion und Metastasierung in einer Vielzahl von humanen Tumoren assoziiert. In dieser Arbeit wurde die mRNA- und Proteinexpression der Proteasen MMP-2 und MMP-9 und deren Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 untersucht. In einem ersten Schritt wurden die Transkriptionslevel von MMP-2, MMP-9, TIMP-1 und TIMP-2 mittels RT-PCR in jeweils 5 malignen Schilddrüsengeweben ermittelt. Dabei wurden die Transkripte von MMP-2 in 68%, MMP-9 in 72%, TIMP-1 in 84% und von TIMP-2 in 88% der Tumoren nachgewiesen.

Anschließend erfolgte die immunhistochemische Untersuchung nach der Avidin/Biotin Komplex-Methode in Gefrierschnitten von 80 malignen Schilddrüsengeweben: 10 follikuläre (FTC), 17 papilläre (PTC), 7 schlecht differenzierte (pdTC), 16 undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome (UTC), 30 medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) und 15 benigne Schilddrüsengewebe (Struma colloidosa et nodosa). In den malignen Geweben war eine signifikant erhöhte Expression sowohl von MMP-2 und MMP-9 als auch von TIMP-1 und TIMP-2 zu beobachten. MMP-2 war in den FTC, PTC und pdTC hoch exprimiert, während in den UTC und MTC nur in 56% bzw. 40% der Karzinome eine erhöhte Expression feststellbar war. MMP-9 zeigte in allen malignen Schilddrüsengeweben eine starke Expression, im besonderen Maße in den pdTC und in den UTC. TIMP-1 konnte in allen Tumoren beobachtet werden, wobei eine starke Expression in den pdTC auffiel. Ein ähnliches Ergebnis wies TIMP-2 auf, auch hier zeigte sich in allen Schilddrüsenneoplasien eine deutliche Expression, wobei auch hier die pdTC eine starke Immunreaktivität aufwies. In den nicht-malignen Schilddrüsengeweben konnte keine oder nur eine geringe Expression der beiden Proteasen und auch der Inhibitoren festgestellt werden.

Die Immunreaktivität der untersuchten MMP und TIMP wurde im Zytoplasma der Tumorzellen und in den Fibroblasten des umgebenden Stromas detektiert. Zwischen den Primärtumoren und den Rezidiven der einzelnen Tumorarten konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. In Bezug auf die Tumorgroße, die Lymphknotenbeteiligung und die hämatogene Metastasierung war keine Korrelation mit dem Expressionsgrad von MMP-2, MMP-9, TIMP-1 und TIMP-2 feststellbar. Die Ergebnisse zeigen, daß die Proteasen und auch die Inhibitoren mit dem malignen Verhalten der untersuchten Schilddrüsenneoplasien assoziiert sind. Beim Übergang vom differenzierten zum undifferenzierten Karzinom war eine verstärkte Expression von Proteasen und Inhibitoren zu beobachten.

*Spens Antje: Expression von Matrixmetalloproteasen (MMP-2 und MMP-9) und ihrer Inhibitoren (TIMP-1 und TIMP-2) in humanen Schilddrüsengeweben.  
Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2000*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Allgemeine Grundlagen zur Krebsentstehung .....	1
1.2 Die Familie der Matrixmetalloproteasen .....	2
1.3 Die Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen .....	5
1.4 Maligne Schilddrüsenerkrankungen .....	7
1.5 Tumorartige benigne Schilddrüsenerkrankungen .....	11
1.6 Postoperative histopathologische Klassifikation (pTNM) .....	12
<b>2 Zielstellung der Arbeit .....</b>	<b>13</b>
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>13</b>
3.1 Patientenmaterial .....	13
3.2 Histologische Klassifikation .....	14
3.3 RT-PCR .....	18
3.4 Immunhistochemie .....	19
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
4.1 MMP-2 und MMP-9 .....	21
4.1.1 RT-PCR .....	21
4.1.2 Immunhistochemischer Nachweis .....	24
4.2 TIMP-1 und TIMP-2 .....	37
4.2.1 RT-PCR .....	37
4.2.2 Immunhistochemischer Nachweis .....	40
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>54</b>
5.1 MMP-2 .....	54
5.2 MMP-9 .....	56
5.3 TIMP-1 .....	58
5.4 TIMP-2.....	60
5.5 Klinische Bedeutung der gewonnenen Ergebnisse .....	62

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>75</b>

**Lebenslauf**

**Selbständigkeitserklärung**

**Publikationen**

**Danksagung**

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AG	Antigen
AK	Antikörper
BM	Basalmembran
cDNA	complementary Desoxyribonucleic Acid
DAB	3,3-Diaminobenzidin
ECM	Extracellulärmatrix
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
FTC	Follicular Thyroid Carcinoma
IGF	Insulin like Growth Factor
IgG	Immunglobulin G
kDa	kiloDalton
LK	Lymphknoten
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MMP	Matrixmetalloprotease
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma
NTP	Nucleosidtriphosphat
PBS	Phosphate-buffered-Saline
pdTC	Poorly differentiated Thyroid Carcinoma
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma
RNA	Ribonucleic Acid
RT-PCR	Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction
TBE	TRIS-Borsäure-EDTA
TGF $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
TIMP	Tissue Inhibitor Matrixmetalloproteinase
TNM	Tumor Node Metastasis (Tumorklassifikation)
TSH	Thyreoid Stimulating Hormon
UTC	Undifferentiated Thyroid Carcinoma
UICC	Union Internationale contre le Cancer