

## 6 Zusammenfassung

Einer der wichtigsten Schritte für die Metastasierung eines Tumors ist die Aktivierung der lokal produzierten proteolytischen Enzyme, welche einen Abbau der umgebenden extrazellulären Matrixproteine bewirken. Zu diesen Enzymen zählen die Matrixmetalloproteasen. Die Aktivierung und die enzymatische Aktivität dieser Proteasen werden durch spezifische Inhibitoren (Tissue inhibitor of matrixmetalloproteases TIMP) reguliert. Ziel dieser Arbeit war der Nachweis der Matrixmetalloproteasen MMP-2 und MMP-9 und deren Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 in malignen und benignen Schilddrüsengeweben.

- 1) Mittels RT-PCR konnte eine Korrelation der mRNA Expression mit der immunhistochemisch nachgewiesenen Proteinexpression der Proteasen und ihrer Inhibitoren in Schilddrüsenkarzinomen aufgezeigt werden.
- 2) Die zum Vergleich mit den Neoplasien mit untersuchten benignen Schilddrüsengewebe zeigten keine oder nur eine geringe Expression der beiden Proteasen und auch der Inhibitoren.
- 3) In den malignen Geweben war eine signifikant höhere Expression sowohl von MMP-2 und MMP-9 als auch von TIMP-1 und TIMP-2 zu beobachten.
  - 0 MMP-2 war hoch exprimiert in den FTC, PTC und pdTC. Während in den UTC und MTC nur in 56% bzw. 40% der Tumoren eine erhöhte Expression vorzufinden war.
  - 1 MMP-9 zeigte in allen malignen Schilddrüsengeweben eine starke Expression, im besonderen Maße in den pdTC und in den UTC.
  - 2 TIMP-1 konnte in allen Tumoren in hoher Expression beobachtet werden, wobei eine besonders starke Expression in den pdTC auffiel.
  - 3 Ein ähnliches Ergebnis wies TIMP-2 auf, hier zeigte sich in allen Schilddrüsenneoplasien eine starke Expression, wobei auch hier für die pdTC eine auffallend starke Immunreaktion nachgewiesen werden konnte.
- 4) Der Übergang vom differenzierten zum undifferenzierten Karzinom ist mit einer stark erhöhten Expression sowohl der Proteasen als auch der Inhibitoren verbunden.
- 5) Das Immunreaktionsprodukt der Proteasen und auch der Inhibitoren war im Zytoplasma der Tumorzellen und auch in den Fibroblasten des umgebenden Stromas zu beobachten.
- 6) Zwischen den Primärtumoren und den Rezidiven der einzelnen Tumorarten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.
- 7) In Bezug auf die Tumorgröße, die Lymphknotenbeteiligung und die hämatogene Metastasierung konnte keine Korrelation mit dem Expressionsgrad von MMP-2, MMP-9, TIMP-1 und TIMP-2 festgestellt werden.

Trotz der Schwierigkeit der Doppelerkennung der latenten und der aktiven Form der Matrixmetalloproteasen durch die verwendeten Antikörper können die vorliegenden Ergebnisse eine deutliche Assoziation der malignen Schilddrüsengewebe mit einer starken Expression der Proteasen und deren Inhibitoren aufzeigen.