

8 Thesen

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 matrixmetalloproteases TIMP) reguliert wird. Ziel der vorliegenden Arbeit war der Nachweis der Matrixmetalloproteasen MMP-2 und MMP-9 und deren Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 mittels RT-PCR und Immunhistochemie in malignen Schilddrüsengeweben. Zum Vergleich wurden benigne Gewebe der Schilddrüse mituntersucht.

1. Mittels RT-PCR konnten in den malignen Schilddrüsengeweben die Transkriptionslevel von MMP-2 in 68% , MMP-9 in 72%, TIMP-1 in 84% und TIMP-2 in 88% der Tumoren ermittelt werden.
2. In den immunhistochemischen Untersuchungen war MMP-2 hoch exprimiert in den FTC, PTC und pdTC. In den UTC und MTC ließ sich eine erhöhte MMP-2 Expression in 56% bzw. 40% der Tumoren nachweisen.
3. MMP-9 zeigte in allen malignen Schilddrüsengeweben eine starke Expression, insbesondere in den schlecht differenzierten und undifferenzierten Karzinomen (pdTC und UTC).
4. Eine hohe Expression von TIMP-1 war in fast allen Tumoren (95%) zu beobachten, wobei eine besonders starke Expression in den schlecht differenzierten Karzinomen (pdTC) auffiel.
5. Der Nachweis einer erhöhten TIMP-2 Expression erfolgte in 86% der Schilddrüsenneoplasien, hier konnte in den pdTC eine starke Immunreaktivität nachgewiesen werden.
6. Die zum Vergleich mit den Neoplasien untersuchten benignen Strumen zeigten keine oder nur eine geringe Expression der Proteasen MMP-2, MMP-9 und deren Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2.
7. Eine Übereinstimmung der Expressionsmuster von MMP-2- und dessen spezifischen Inhibitors TIMP-2 konnte in den meisten Neoplasien festgestellt werden.

8. Ein ähnliches Ergebnis zeigten MMP-9 und dessen spezifischer Inhibitor TIMP-1, hier konnte in der Mehrzahl der untersuchten Neoplasien eine Übereinstimmung der Expressionsmuster erfaßt werden.
9. Das Immunreaktionsprodukt der Proteasen und der Inhibitoren war im Zytoplasma der Tumorzellen und in den Fibroblasten des umgebenden Stromas zu beobachten.
10. Zwischen den Primärtumoren und den Rezidiven der einzelnen Tumorarten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.
11. Die von den C-Zellen ausgehenden medullären Schilddrüsenkarzinome glichen in Bezug auf die Proteasen- und Inhibitorexpression, mit Ausnahme von MMP-2 (in 40% der MTC), den vom Follikel epithel hervorgehenden Schilddrüsenkarzinomen.
12. In Bezug auf die TumorgroÙe, die Lymphknotenbeteiligung und die hämatogene Metastasierung ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Expressionsgrad von MMP-2, MMP-9, TIMP-1 und TIMP-2 darstellen.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Proteasen und 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.

Die Beeinflussung der MMP-Aktivität durch synthetische Inhibitoren könnte auch bei den Schilddrüsenneoplasien ein erfolgversprechender Schritt im Kampf gegen Invasivität und Metastasierung sein.