



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Analyse des Urokinase(-Typ)-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors, seiner Promotorregion und verschiedener Matrix-Metalloproteinasen in benignen und malignen Tumoren der menschlichen Schilddrüse – Diagnostische und prognostische Relevanz**

Autor: Daniel Bürgy  
Institut / Klinik: Abteilung für Experimentelle Chirurgie und KKE Molekulare Onkologie Solider Tumoren (DKFZ) der Med. Fakultät Mannheim  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Dipl. oec. med. Heike Allgayer, PhD

**Hintergrund:** Schilddrüsenkarzinome gehören zu den seltenen Tumoren, die meist mit einer vergleichsweise guten Prognose einhergehen. Dennoch kommt es auch bei Patienten mit differenzierten Karzinomen nicht selten zu Metastasen oder Rezidiven und damit zu einer Verschlechterung der Prognose. Diese ist generell schlechter, wenn ein anaplastisches Karzinom diagnostiziert wird. Es ist daher von höchster Relevanz, Risikogruppen unter den differenzierten Karzinomen zu bestimmen. Ein weiteres zentrales klinisches Problem stellt die schwierige Differenzialdiagnose zwischen benignen follikulären Adenomen und follikulären Karzinomen dar. Bis dato gibt es keine molekularen Marker, die diese Unterscheidung mit ausreichender Signifikanz ermöglichen. Die hier vorgelegte Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Identifikation von neuen molekularen Markern, die eine Differenzierung zwischen follikulären Adenomen und follikulären Karzinomen ermöglichen. Ein weiteres Ziel war die Evaluation der Anwendbarkeit dieser Marker im Hinblick auf eine individuellere Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen. Im Zentrum der Untersuchungen standen dabei sowohl MMP-1, MMP-7 und MMP-9 als auch der u-PAR und dessen transkriptionelle Regulation.

**Patienten und Methoden:** Es wurden Schilddrüsenkarzinome oder Adenome von 69 Patienten mittels EMSA- und ELISA-Analysen untersucht, um die Proteinmengen und DNA-Protein-Interaktionen festzustellen. Die ermittelten Daten wurden durch Überlebensanalysen und durch Korrelationen mit klinischen Parametern hinsichtlich einer prognostischen Signifikanz geprüft.

**Ergebnisse:** Eine Transkriptionsfaktorbindung am u-PAR-Promotor wurde nachgewiesen, war aber nicht assoziiert mit der u-PAR-Expression. Karzinome, mit Ausnahme vom medullären Typ, exprimierten signifikant mehr u-PAR und MMPs als Adenome und Normalgewebe. Die Faktoren waren zusätzlich mit fortgeschrittenen pT- oder M-Stadien korreliert. MMP-1, u-PAR und MMP-9 wurden in follikulären Karzinomen in signifikant größeren Mengen exprimiert als in follikulären Adenomen. In Karzinomen korrelierte eine hohe u-PAR-Expression signifikant mit hoher MMP-9-Expression. Letztere war dagegen nur in Normalgeweben mit der MMP-7-Expression signifikant korreliert. Verkürztes Gesamtüberleben war bei allen Patienten signifikant mit der u-PAR-Expression assoziiert ( $p = 0,043$ ). Die Analyse der differenzierten Karzinome ergab einen Trend für einen Zusammenhang eines verkürzten Gesamtüberlebens mit der u-PAR-Expression ( $p = 0,07$ ), die signifikanteste Korrelation mit dem Überleben zeigten die u-PAR-Werte aber bei Patienten mit Karzinomen follikulären Ursprungs ( $p = 0,015$ ).

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Die Unterscheidung zwischen follikulären Adenomen und Karzinomen ist mittels Quantifizierung von MMP 1, MMP-9 und u-PAR signifikant möglich. Besonders die Menge von MMP-9 im Primärtumor ist ein vielversprechender Marker für die zytologisch schwierige Unterscheidung zwischen Adenomen und Karzinomen. Erhöhte u-PAR-Werte waren signifikante Prognosefaktoren und mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Damit belegt die vorliegende Studie nicht nur erstmals, dass die Quantifizierung von MMPs oder u-PAR mittels ELISA eine Unterscheidung zwischen follikulären Adenomen und Karzinomen ermöglicht, sondern demonstriert ferner eine prognostische Relevanz des u-PAR in Schilddrüsenkarzinomen. Diese prognostische Relevanz war in unserem Kollektiv nur für Karzinome follikulären Ursprungs nachweisbar. Damit besteht die Möglichkeit, dass medulläre Karzinome andere Mechanismen zur Metastasierung und Gewebedestruktion haben. Zusätzlich zu den prognostischen Resultaten zeigt die vorliegende Arbeit, dass in Schilddrüsengeweben Bindungen von Sp1, Sp3, AP-1 und AP-2-ähnlichem Faktor an artifizielle u-PAR-Promotorelemente nachweisbar sind. Die Regulationsmechanismen des u-PAR in Schilddrüsengewebe bleiben aber weiterhin Gegenstand der Forschung, da die Transkriptionsfaktorbindungen nicht mit der u-PAR-Expression korreliert waren.