

Lena Anna Neumann  
Dr, med.

## **Multiplex-Elisa-Analyse zur Quantifizierung eines Matrixmetalloproteinase- und Gewebsinhibitor der Metalloproteinasen-Expressionsprofils in Gewebe und Serum von Patienten mit Kolonkarzinom zur Identifizierung potentieller Prognosefaktoren**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexis Ulrich

Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und ihre endogenen Gewebsinhibitoren (TIMPs) sind involviert in die Tumorprogression und Metastasierung. Neben der proteolytischen Degradation der extrazellulären Matrix fungieren MMPs außerdem als Regulatoren der Immunantwort und tragen zur Zellmigration, Zelldifferenzierung, Zellwachstum, Neovaskularisierung und Apoptose bei. TIMPs wirken MMP-inhibitorisch, greifen aber über intrazelluläre Signalkaskaden unabhängig von den MMPs in die Regulation von Zellwachstum, Apoptose und Angiogenese ein.

Ziel dieser Arbeit war es, ein Expressionsprofil von MMP 1, -2, -3, -7, -9, -10, -12 und -13 sowie von TIMP 1, -2, -3 und -4 im Tumorgewebe des Kolonkarzinoms und in gesunder Mukosa, sowie im Serum dieser Patienten im Vergleich zu Kontrollseren gesunder Probanden zu erstellen. Zudem erfolgte die Korrelation mit den klinischen Daten der Patienten.

Hierzu wurden 76 Proben von MMP1, -2, -7, -9, und -10, sowie 78 Proben von MMP3, -12, -13 und TIMP1, -2, -3 und -4 mit einem Kryotom dissektiert und lysiert. Anschließend wurde mit einem Multiplex-ELISA die exakte Proteinkonzentration bestimmt.

Dabei zeigte sich für alle Marker, bis auf TIMP4, eine signifikant erhöhte Konzentration im Tumorgewebe. Für MMP1 und -7 wurde eine signifikant erhöhte Serumkonzentration nachgewiesen, für MMP3 war die Serumkonzentration signifikant erniedrigt.

Die Auswertung der Patientendaten stellte keinen Zusammenhang der Konzentrationen mit dem Metastasierungsstatus fest. Im Fall von MMP3, -7, -10 und -12 konnte durch eine Quotientenbildung der Serum- und Kontrollserumkonzentration für Patienten mit erhöhter Serumkonzentration ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben festgestellt werden. Für TIMP1 zeigte sich durch eine Quotientenbildung der Tumor- und Mukosakonzentration bei erhöhter Konzentration im Tumor ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben, während eine erhöhte TIMP3-Konzentration im Tumor, ebenfalls in Form eines Tumor/Mukosa-Quotienten, mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben korrelierte.

Die festgestellten Einflüsse bestimmter Marker auf das Gesamtüberleben unterstreichen die potentielle Funktion dieser Marker als Prognoseparameter. Die Reliabilität der Marker als Prognoseindikatoren bedarf jedoch tiefergreifender Studien zur unabhängigeren Korrelation der Konzentrationen mit dem Gesamtüberleben sowie weiterer in-vitro Studien.