

Sebastian Timo Kloos
Dr. med.

Veränderungen des Insulin – like – Growth – Factor – 1 Rezeptors im nicht – kleinzelligen Lungenkarzinom

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv. – Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

Der IGF – 1R ist von großer funktioneller Bedeutung in der Mehrzahl der humanen Krebserkrankungen und steht im NSCLC als direktes Angriffsziel gerichteter Therapien sowie als Vermittler von Therapieresistenz im Fokus. Klinische Studien zeigen einige erfolgversprechende Ergebnisse, weisen jedoch auch darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen der biologischen Bedeutung des IGF – 1R für NSCLC – Zellen und klinischer Ausprägung der Erkrankung noch nicht ausreichend verstanden ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb, Veränderungen des IGF – 1R im NSCLC zu finden, die den klinischen Verlauf beeinflussen könnten.

Mutationen des IGF – 1R Gens in NSCLC Zellen könnten einen Mechanismus darstellen, dessen onkogene Funktion zu verstärken. DNA von 20 NSCLC Patienten wurde auf Mutationen in den Exons der Tyrosinkinasedomäne des IGF – 1R mittels PCR – vermittelter Amplifikation der entsprechenden Abschnitte und anschließender Sequenzierung untersucht. Dabei wurden 4 verschiedene Punktmutationen gefunden, davon drei im Intronbereich ((2) an Position chr15:99,478,683 A→T, (3) an Position chr15:99,500,711 C→T und (4) an Position chr15:99,491,981 C→T), die jeweils einmal vorkamen.

Eine Mutation im Exonbereich ((1) an Position chr15:99,478,204 C→T) bei 2 Patienten (10%), entsprach einer synonymen Mutation, bei der die letzte Base eines Triplets ausgetauscht war und es zu keinem Aminosäureaustausch kam (Asparagin (AAC) → Asparagin (AAT)). Diese 4 Mutationen entsprechen keinen vorbeschriebenen Polymorphismen und liegen deshalb, obwohl keine Sequenzierung von Patienten – DNA erfolgte, sehr wahrscheinlich nur im Tumor vor. Es wurde somit gezeigt, dass der IGF – 1R in NSCLC Zellen von tumorspezifischen Mutationen betroffen ist. Ob diese einen Einfluss auf die Prognose der betroffenen Patienten besitzen, ist derzeit unklar.

Zudem wurde mittels immunhistochemischer Färbung die Expressionstärke des IGF – 1R in einem Kollektiv von 181 NSCLC – Tumoren untersucht. Es zeigte sich, dass der IGF – 1R auf 44% der Tumoren überexprimiert ist. Die Expression des IGF – 1R ist in Tumoren plattenepithelialen Ursprungs größer als in Adenokarzinomen ($p < 0,0001$). Es konnte kein prognostischer Wert der Expressionsstärke für Überleben oder Rezidiv – freies Überleben gezeigt werden. Tendenziell war eine hohe Expression jedoch mit einer besseren Überlebensprognose assoziiert ($p = 0,08$). Innerhalb der Gruppe der Plattenepithel – Karzinome zeigte sich die gleiche Tendenz ($p = 0,07$). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen sowohl im NSCLC als auch in anderen Tumoren. Sie stützen außerdem die Vermutung, dass der IGF – 1R besonders in Plattenepithel – Karzinomen von Bedeutung ist.

In der vorliegenden Studie wurden erstmals selektionierte SNPs in der funktionell wichtigen Tyrosinkinasedomäne des IGF – 1R als mögliche interindividuelle genetische Variationen genotypisiert, die in verschiedenen Tumoren klinische Bedeutung besitzen (rs2229765, rs8038415, rs8041224, rs12437963, rs3743262 und rs2016347). Das T – Allel des SNP rs8038415 beeinflusst die Prognose in der Subgruppe der Adenokarzinome positiv. Homozygote (TT) Träger des T – Allels überlebten signifikant besser als Heterozygote (CT) Träger ($p = 0,025$), und nicht – signifikant besser als homozygote Träger des C – Allels ($p =$

0,098). Der positive Einfluss von rs8038415 (T) wurde erstmalig für die Prognose von NSCLC – Adenokarzinomen gezeigt und steht im Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen zum Brustkrebsrisiko. Eine mögliche funktionelle Bedeutung des Polymorphismus in Krebserkrankungen wurde somit untermauert. Er sollte daher in neuen Genotypisierungsstudien zu Krebsrisiko und Prognose miteinbezogen werden.

In dieser Studie wurden mehrere Ansätze zur genaueren Stratifikation von NSCLC Patienten bezüglich Veränderungen des IGF – 1R aufgezeigt, die tumorale Mutationen, Rezeptorexpression sowie genetische Prädisposition betreffen. Letztlich steht die Verifizierung der gezeigten Veränderungen für das Stadium IV noch aus. Besonders im Hinblick auf eine gegen IGF – 1R gerichtete Therapie sollte des Weiteren die klinische Bedeutung in prospektiven Studien unter Aquis von Biomaterialien untersucht werden.

