



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

**Loss of Imprinting des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 2 in
Thymustumoren**

Autor: Cornelia Maria Paul
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Vor dem Hintergrund des bisher unbekanntenen Imprintingstatus des als Onkogen geltenden insulinähnlichen Wachstumsfaktors 2 (IGF2) in epithelialen Thymustumoren hatte die vorliegende Arbeit das Ziel, in Thymustumoren unterschiedlicher Subgruppen Fälle mit einem Verlust des Imprintings (LOI) zu detektieren und dessen Auswirkungen auf die IGF2-Expression zu bestimmen, mögliche zugrunde liegende Mechanismen des Imprintingverlustes aufzudecken sowie die Effekte eines Imprintingverlustes auf ausgewählte, potentiell Tumorstadium fördernde Gene zu bestimmen.

Von 131 untersuchten Proben erwiesen sich 60 in Bezug auf den untersuchten *IGF2*-Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) RS680 als heterozygot und somit informativ. Dabei zeigten sich B3-Thymome mit 75% der Fälle am häufigsten heterozygot. Unter den heterozygoten Fällen zeigten 72,7% der B2- und 86,7% der B3-Thymomproben, jedoch keine der Thymuskarzinomproben einen Imprintingverlust des *IGF2*-Gens. Für AB-Thymome war in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle ein Imprintingverlust zu beobachten. LOI ging in allen Thymomtypen mit einer Erhöhung von *IGF2*-mRNA-Mengen einher, die jedoch nur für AB- und B3-Thymome statistisch signifikant war, und nur B3-Thymome zeigten auch signifikant erhöhte IGF2-Proteinmengen.

Eine direkte oder indirekte Korrelation des *IGF2*-Imprintingstatus in Thymustumoren mit der Expression der antiapoptotischen Gene *cFLIP*, *BIRC2*, *BIRC3* oder *Survivin* konnte nicht gesehen werden. Unter den thymischen embryonalen Entwicklungsgenen hingegen zeigten sich für *EYA1*, *HOXA3*, *FOXN1*, *PAX9*, *SIX1* und *HOXA9* teils deutliche mRNA-Mehrexpressionen in Proben mit LOI von *IGF2* in B2- und B3-Thymomen. Für *SOX2* war dies nicht der Fall.

Die erhobenen Daten verdeutlichen, dass der Imprintingverlust des *IGF2*-Gens in einem Großteil der B2- und B3-Thymome als pathogenetisch relevanter Faktor in der Karzinogenese dieser Tumoren in Frage kommt. Dies unterstützt die These, dass der IGF2-Signalweg insbesondere in B2- und B3-Thymomen, jedoch weniger in Thymuskarzinomen als Therapieangriffspunkt dienen kann. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Arbeit, dass angesichts der hoch komplexen, für verschiedene Thymustumorsubtypen offenbar differierenden Regulation von IGF2 weitere Forschungsarbeiten nötig sein werden, um genauere pathogenetische Mechanismen zu entschlüsseln.