



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Nachweis der Phosphorylierung des Epidermalen
Wachstumsfaktorrezeptors EGFR in kolorektalen Tumorzellen über
Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)**

Autor: Torsten Herzog
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Sturm

Beim kolorektalen Karzinom ist eine erhöhte EGF- Rezeptorexpression bekannt. Die meisten Messungen zum EGF- Rezeptorstatus beschränken sich auf immunhistologische Untersuchungen. Nachweismethoden zur EGFR Aktivität beschränken sich auf Gewebshomogenat, sind semiquantitativ und wenig spezifisch. Sensitive Nachweismethoden zur EGFR- Aktivität auf Einzelzellniveau oder im Gewebeschnitt sind jedoch gerade in Anbetracht der neuen EGFR- inhibierenden Chemotherapeutika von besonderem Interesse.

Über die Technik Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) kann die EGFR Aktivität durch den Nachweis der Phosphorylierung des Rezeptorproteins über ein fluorochromgekoppeltes Antikörperpaar auf Einzelzellniveau visualisiert und quantitativ gemessen werden.

Fünf unterschiedliche humane Kolonkarzinomzelllinien wurden auf die Aktivität und die Expression von EGFR untersucht. In allen Tumorzelllinien konnten auch nach Entzug von Wachstumsfaktoren phosphorylierte EGFR dargestellt werden. Dies ist durch die parakrine Sekretion aktivierender Liganden erklärbar. Die Rezeptoraktivität ließ sich, abhängig von der basalen Phosphorylierung, durch EGF oder durch Hemmung der zellulären Phosphatasen erhöhen. Die EGFR Expression zeigte eine inverse Korrelation zur EGFR Aktivität. In Operationspräparaten humaner Kolonkarzinome konnte in Tumorzellen eine höhere EGFR Aktivität als in der korrespondierenden gesunden Kolonmukosa nachgewiesen werden. Da die Rezeptoraktivität und nicht die Rezeptorexpression der entscheidende Faktor für das maligne Transformationspotential EGFR positiver Tumoren ist, gewinnt eine EGFR Aktivitätsanalyse in Tumorzellen klinische Bedeutung. Die Methodik ist gut geeignet, um durch Biopsien gewonnenes Gewebe oder Operationspräparate zu untersuchen. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt der klinischen Erprobung neuer Therapiekonzepte gegen EGFR exprimierende Tumoren könnten Patienten identifiziert werden, deren Tumoren sich durch eine hohe EGFR Aktivität auszeichnen. Dadurch könnte es möglich werden, die Patienten zu selektionieren, deren Tumoren auf eine EGFR Blockade ansprechen werden.