



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

**Untersuchungen zur Expression des Insulin-like growth factor-
Systems in Hodennormalparenchym und Seminomen**

Autor: Andrea Kristina Hasenus
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Grobholz

Die Familie der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren, bestehend aus den Liganden IGF-1 und IGF-2, IGF-Bindungsproteinen (IGFBP) 1-6 und den IGF-Rezeptoren IGF-R1 und IGF-R2, bildet ein System, welches eine bedeutende Rolle in der Entwicklung des Organismus und Aufrechterhaltung der physiologischen Zellfunktion des Körpers spielt. Das IGF-System besitzt sowohl starke antiapoptotische als auch apoptose-induzierende Effekte und spielt eine entscheidende Rolle in der Proliferation, Adhäsion und Migration von Tumorzellen. IGF-Bindungsproteine beeinflussen durch Bindung der IGF deren Bioverfügbarkeit und Verteilung in der extrazellulären Matrix und greifen somit indirekt in Mitose, Zelldifferenzierung und Zellregulation ein. Zudem weisen einige IGFBP IGF-unabhängige Mechanismen auf. Neben hemmenden Effekten sind auch stimulierende Effekte der IGFBP bekannt. Über IGF-R1 üben die IGF ihre mitogene Wirkung aus. IGF-R2 ist für die Internalisierung und Degradierung von IGF-2 verantwortlich und besitzt keine Signalaktivität. Ein weiterer Rezeptor, über den die IGF ihre Wirkung entfalten können, ist der Insulinrezeptor. IGF-2 entfaltet über die Bindung an IR-A vorwiegend mitogene Wirkung und ist somit in vielen Tumoren entscheidend an deren Wachstum beteiligt. Die IGF-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in Zellproliferation, maligner Entartung und Apoptoseinhibition.

Ziel der Studie war, das IGF-System in Hodennormalparenchym und Seminomen zu untersuchen. Dabei sollten Unterschiede zwischen Normal- und Tumorgewebe hinsichtlich der mRNA-Expression der einzelnen Faktoren mittels real-time RT-PCR beobachtet werden. Sowohl im normalen Hodengewebe als auch im Seminom wurde mittels Immunhistochemie IGF-2 lokalisiert und mittels Western Blotting die Proteinexpression von IGFBP5 ermittelt.

Von allen untersuchten Genen wird IGF-2 am stärksten exprimiert, auch in den Seminomen trotz massiver Herunterregulation. Aufgrund des immunhistochemischen Profils von IGF-2 und dessen Übereinstimmung mit den mRNA-Expressionsdaten der LightCycler PCR kann man davon ausgehen, dass IGF-2 eine wichtige Rolle in der Hodenfunktion spielt und über einen autokrinen oder parakrinen Mechanismus in der Spermatogenese mitwirkt. Das in den Seminomen herunterregulierte IGF-2 spielt in der Regulation des Tumorstwachstums wahrscheinlich keine Rolle. Jedoch spricht die starke Färbung von IGF-2 einiger Kapillarendothelzellen im Seminom für eine stimulierende Wirkung von IGF-2 auf die Tumorangio-genese mit den Folgen eines gesteigerten Tumorstwachstums und einer erhöhten Tumordinvasion. Hinsichtlich desselben Expressionsmusters für IGFBP5 Protein und mRNA könnte die Herunterregulation dieses Gens in den Seminomen die Tumorstprogression widerspiegeln. Auch IGFBP1, IGFBP4 und IGFBP6 sind in den Seminomen herunterreguliert. Vermutlich wird in den Seminomen durch die Herunterregulation von v.a. IGF-hemmenden IGFBP das physiologische Gleichgewicht in Richtung Tumorstwachstum verschoben. Eine Progredienz des Tumorstwachstums zeigt sich in den mRNA-Expressionsdaten für IGFBP3 und IGFBP5: beide Gene sind in den pT2-Stadien im Vergleich zu den pT1-Stadien herunterreguliert. Die konstante Expression von IGF-1, IGFBP2, IGF-R1 und IR-A trotz fehlender Spermatogenese spricht für eine relevante Rolle dieser Gene im Tumormetabolismus.