



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

**Untersuchungen zu epigenetischen Regulationsstörungen des
Insulin-Like Growth Factor-II Systems bei Patientinnen mit
Mammakarzinom**

Autor: Franziska Geißler
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. P. Ströbel

Das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von 23 % (1,38 Millionen) aller Krebserkrankungen der häufigste maligne Tumor der Frau weltweit. Das Alter ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines Mammakarzinoms. Altersbedingte Krebserkrankungen können ein Resultat der Akkumulation von DNA-Schäden oder von epigenetischen Veränderungen in somatischen Zellen sein. Genomisches Imprinting ist einer der Mechanismen für epigenetische Genregulation. Hierbei kommt es aufgrund von epigenetischen Markern und ohne Alteration der eigentlichen DNA-Sequenz zur differentiellen, elternspezifischen Expression der beiden Allele eines Gens. Die Expression des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors II (IGF-II) ist über Imprinting reguliert. Ein Verlust des Imprintings (loss of imprinting = LOI) des *IGF-II*-Genlocus und die damit assoziierte Überexpression von *IGF-II* ist bei vielen Krebserkrankungen zu beobachten und assoziiert mit einer schlechten Prognose. Die aktuelle Forschung weist darauf hin, dass die Messungen des IGF-II Levels im Blut sowie genetische und epigenetische Tests des *IGF-II*-Gens als prädiktive Marker für Krebsrisiko und die Prognose von Krebserkrankungen dienen könnten. Ziel der vorliegenden Studie war es, entsprechend dieser Ansätze, IGF-II und seine Regulation im peripheren Blut von Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom zu untersuchen und erstmalig die Evaluation des Nachweises von LOI in PBL als prädiktiver Marker für das Mammakarzinom durchzuführen. Hierfür wurden zunächst eine Untersuchung des rs680G>A Single-Nucleotid-Polymorphismus (SNP) des *IGF-II*-Gens in nicht-neoplastischen peripheren Blutzellen von 132 Mammakarzinompatientinnen mittels eines eigens etablierten Polymerase-Kettenreaktion-Systems mit sequenz-spezifischen Primern (PCR-SSP-System) durchgeführt. Bei den für den rs680G>A SNP informativen Proben wurde der Imprinting Status mittels eines cDNA-spezifischen PCR-SSP-Systems bestimmt. Des Weiteren wurde die *IGF-II* Expression mittels real time PCR (qRT-PCR) quantifiziert und ein Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) zur Messung des IGF-II Proteins im Plasma der Patientinnen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den Daten einer Kontrollgruppe von 151 gesunden und altersgematchten Blutspenderinnen verglichen. Obwohl Alterationen des IGF-II Systems vermutlich eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progression des Mammakarzinoms spielen, eignen sich der Nachweis des Heterozygotie-Status (SNP rs680G>A) und die Bestimmung von LOI des *IGF-II*-Gens in peripheren Blut-Leukozyten nicht als prädiktive Screening-Marker. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten aber eine signifikant niedrigere *IGF-II* Expression in PBL von Brustkrebspatientinnen und deren Entkopplung vom Imprinting Status. In vorherigen Studien konnten erhöhte Plasmakonzentration an freiem IGF-II in Brustkrebspatientinnen, die Korrelation von freiem IGF-II mit der Tumorgroße und die in vitro beobachtete Beeinflussung der Tumorproteinsynthese durch IGFs, sowie deren wachstumsfördernde Wirkung auf Brustkrebszellen beobachtet werden. Zusammengefasst sprechen diese Daten gemeinsam mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit dafür, dass in der Tumorbilogie des Mammakarzinoms epigenetische Regulationsstörung des *IGF-II*-Gens unabhängig vom Imprinting Status eine wichtige Rolle spielen.