



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

**Die Coexpression von Insulin-like Growth Factor I Rezeptor mit  
Insulin Rezeptor, Epidermal Growth Factor Rezeptor und Her2-neu  
in malignen Tumoren und Normalgeweben**

Autor: Victoria Schubert  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. P. Ströbel

Wachstumsfaktorrezeptoren vom Typ der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) werden häufig durch Dimerisierung aktiviert. Hierbei kommen nicht nur Homo- sondern auch Heterodimere mit anderen RTKs vor, die sich in Affinität und Funktionalität von den ursprünglichen Rezeptoren unterscheiden. Auf diese Weise ist zum Beispiel Insulin-like Growth Faktor Rezeptor 1 (IGF-IR) dazu in der Lage, mit Insulin Rezeptor (IR) oder Epidermal Growth Faktor Rezeptor (EGFR) zu interagieren. Der IR wird in zwei Varianten auf menschlichem Gewebe exprimiert. Neben dem vor allem metabolisch wirksamen IR-B wurde insbesondere in fetalem Gewebe und auf einigen Tumoren die Expression der Variante IR-A gefunden, deren  $\alpha$ -Kette um 12 Aminosäuren verkürzt ist. Eine Aktivierung dieser Variante hat vor allem zellproliferative Effekte zur Folge. In der vorgelegten Arbeit wurde die Expression verschiedener RTKs (IR-A, IR-B, IGF-1R, EGFR, HER2) in einem breiten Spektrum humaner Tumoren mittels Immunfluoreszenz untersucht. Die Co-Expression der verschiedenen Moleküle wurde als Annäherung an Heterodimerisierung verwendet. Untersucht wurden 120 Mammakarzinome, 56 Pankreaskarzinome, 10 Thymuskarzinome, 140 Colonkarzinome, 140 Normalgewebe des Colon, 140 Nierenzellkarzinome, 140 Normalgewebe der Niere, 80 Prostatakzinome, 40 Normalgewebe der Prostata und 182 Sarkome auf Multi-Tissue-Arrays. Der IGF-IR wurde sowohl in Karzinomen als auch in Sarkomen in einem Großteil der Fälle exprimiert. Darunter zeigten sich besonders Mammakarzinome, Colonkarzinome, Thymuskarzinome und Normalgewebe des Colon stark positiv. Der IR war nur für Mammakarzinome, Thymuskarzinome, Angiosarkome und GIST in mehr als der Hälfte der Fälle positiv. In der Färbung mit dem Antikörper gegen IR-A nahm die Anzahl der positiven Fälle ab, jedoch fanden sich unter den Mammakarzinomen, Thymuskarzinomen, Angiosarkomen, Liposarkomen und Rhabdomyosarkomen auch Fälle mit mäßig bis stark positiver Wertung. EGFR wurde in fast allen Geweben mit mäßig bis stark positiver Ausprägung exprimiert. Die Coexpression von IGF-IR und IR war in Mammakarzinomen und Thymuskarzinomen stark, in Prostata-, Colon- und Nierenzellkarzinomen schwach ausgeprägt. Unter den Sarkomen zeigten Angiosarkome die stärkste Coexpression. Für IR-A und IGF-IR ließ sich in Mammakarzinomen, Thymuskarzinomen und einigen Sarkomen eine Coexpression erkennen. Die Coexpression von IGF-IR und EGFR kam in fast allen untersuchten Geweben vor, insbesondere bei Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Thymuskarzinomen, Colonkarzinomen, Normalgewebe des Colon, Angiosarkomen, Leiomyosarkomen, MPNST, UPS und Rhabdomyosarkomen. Mammakarzinome wiesen in über 60% der Fälle eine Coexpression von Her2 und IGF-IR auf.

Der von uns entwickelte Antikörper gegen IR-A zeigte ein spezifisches Bindungsverhalten mit hauptsächlich membranöser Färbung und erlaubte erstmals die immunhistochemische Darstellung dieses onko-fetalen Antigens im Kontext der anderen untersuchten RTKs. Die Ergebnisse geben einen umfassenden Überblick zur Expression von RTKs in häufigen Tumoren und zeigten häufig eine Co-Expression verschiedener RTKs. Diese Befunde haben hohe Relevanz im Zeitalter der sog. personalisierten Medizin und sollten bei der Planung und Bewertung von Therapiestudien mit berücksichtigt werden.