



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

**Die Auswirkung von Loss of Imprinting von IGF2 auf die Expression antiapoptotischer Gene in Kolonkarzinomen**

Autor: Katharina Czerwinski  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Der Insulin-like growth factor 2 (IGF2) ist ein Protoonkogen, dessen Expression u.a. durch genomisches Imprinting reguliert wird. Das maternale Allel ist durch Demethylierung in der Prägungskontrollregion (Imprinting Control Region, ICR) verstummt, während das paternale Allel aktiv ist. Die ICR ist zwischen IGF2 und H19 als differentiell methylierte Region (DMR) lokalisiert und besitzt sieben Bindungsstellen, an denen das regulatorisch wirkende Protein CTCF binden kann, sofern die Bindungsstellen unmethyliert sind. Der direkte Effekt von *Loss of Imprinting* von IGF2 auf die Zelltodblockade durch Aktivierung antiapoptotischer Proteinen in Kolonkarzinomen und der Regulationsmechanismus sind bis heute unbekannt. In dieser Arbeit wurden Genexpressionsanalysen von IGF2, cFLIP und BIRC3 mittels quantitativer Real-time PCR, Immunhistologie und Western Blots sowohl von Kolonkarzinomen mit *Loss of Imprinting* als auch von solchen mit *Retention of Imprinting* durchgeführt. Die Kolonkarzinomzelllinien HCT 116, HT-29 und RKO dienen zur funktionellen Analyse. Der Methylierungsstatus der ICR wurde mittels methylspezifischer PCR analysiert.

Die Kolonkarzinome mit *Loss of Imprinting* zeigten eine signifikant höhere IGF2 Expression als Fälle mit *Retention of Imprinting*. Außerdem war die Expression der antiapoptotischen Moleküle cFLIP und BIRC3 in den *Loss of Imprinting* Fällen höher als in den *Retention of Imprinting* Fällen. Die Prägungskontrollregionen 1, 4 und 7 waren in mehr *LOI* Fällen methyliert als in *Retention of Imprinting* Fällen. Die Kolonkarzinomzelllinien HCT 116, HT-29 und RKO reagierten auf einen siRNA-vermittelten IGF2 Knockdown mit einer Herabregulation der cFLIP und BIRC3 Expression; nach IGF2 Stimulation wurde die Expression von cFLIP und BIRC3 hingegen hochreguliert, was durch pharmakologische NF- $\kappa$ B Inhibition in 2 der 3 untersuchten Zelllinien zu verhindern war.

Diese neuen Befunde legen eine Korrelation zwischen IGF2 Überexpression und (teilweise NF- $\kappa$ B abhängiger) Hochregulation von cFLIP und BIRC3 in Kolonkarzinomen mit *Loss of Imprinting*, nahe. Daher erscheinen die antiapoptotischen Moleküle cFLIP und BIRC3 als vielversprechende „Kandidaten-Zielmoleküle“ für eine molekular-begründete („gezielte“) Behandlung von Kolonkarzinomen mit *LOI*.