



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

**Einfluss der microRNA100-Expression auf die IGF2-Regulation im  
Prostatakarzinom**

Autor: Sergej Münzenberg  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung und stellt die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland dar. Bis auf einige Risikofaktoren ist die Ursache der Entstehung im Wesentlichen unbekannt. Mehrere Studien konnten kürzlich zeigen, dass in zahlreichen menschlichen Tumoren die microRNA100 (miR100), der Wachstumsfaktor IGF2 (Insulin-like growth factor 2) und die IGF1R/PI3K/AKT Signalkaskade dysreguliert waren.

Vor dem Hintergrund der bisher unbekanntten Beziehung zwischen microRNA100 einerseits und IGF2 und Prostatekarzinom andererseits hatte diese Arbeit das Ziel, die Relevanz dieser Faktoren erstmals im Rahmen des Prostatekarzinoms *ex vivo* und *in vitro* zu untersuchen, sowie zu klären, ob die Expression des phospho-IGF1-Rezeptors (p-IGF1R) und phospho-AKT (p-AKT) im Zusammenhang mit dem Prostatekarzinom steht.

Dazu wurde die Expression der miR100, IGF2, p-IGF1R und p-AKT in kryoasservierten Prostatekarzinomen (n=30) sowie in normalen, nicht-neoplastischen Prostategeweben (n=29) mittels quantitativer Real-Time-PCR, ELISA und Western Blot vergleichend analysiert. Des Weiteren wurde ein möglicher Einfluss der miR100 auf die IGF2-Expression in zwei Prostatekarzinomzelllinien (DU145, LNCAP) durch eine Transfektion mit 10nM miR100-Inhibitor und miR100-Mimic nach 24h untersucht. Die Auswirkung der Transfektion auf das Zellüberleben wurde nach neuntägiger Kultivierung anhand eines Clonogenic Assays dargestellt.

Es konnte festgestellt werden, dass miR100 in allen Prostatekarzinomgeweben im Vergleich zu normalen, nicht-neoplastischen Prostategeweben herunterreguliert war, die IGF2-Expression war signifikant erhöht. Weiterhin waren in Prostatekarzinomen sowohl p-IGF1R als auch p-AKT verstärkt exprimiert. Die Transfektion eines miR100-Inhibitors führte sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene zu einer signifikant erhöhten IGF2-Expression, die Transfektion eines miR100-Mimics zu einer signifikanten Abnahme der IGF2-Expression. Im Clonogenic Assay zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der miR100-Expression und der Zelldichte.

Mit dieser Arbeit gelang es aufzuzeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der microRNA100- und der IGF2-Expression im Prostatekarzinom gibt. MicroRNA100 hemmt die IGF2-Expression und wirkt auf diese Weise tumorsuppressiv. Eine verminderte microRNA100-Expression führt zur Aufhebung seiner tumorsuppressiven Eigenschaft und die erhöhte IGF2-Expression könnte über die Aktivierung der IGF1R/PI3K/AKT Signalkaskade letztlich zur Entstehung des Prostatekarzinoms führen.

Diese neugewonnenen Erkenntnisse bieten neue microRNA-basierte therapeutische Möglichkeiten für die zukünftige Therapie des Prostatekarzinoms.