



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

Einfluss von Loss of Imprinting von Insulin-like Growth Factor 2 auf die Expression antiapoptotischer Gene in Mammakarzinomen

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

Um die Bedeutung des Wachstumsfaktors IGF2 und der antiapoptischen Moleküle BIRC3 und Survivin für die Tumorbilogie des Mammakarzinoms besser zu verstehen, wurden kryoasservierte Gewebeprobe von humanen Mammakarzinomen (n=59) und tumornahem normalem Mammagewebe (n=43) mittels allelspezifischer PCR, reverse Transkriptase PCR, quantitativer RealTime PCR, ELISA und Western Blot untersucht. Die Relevanz der erhobenen Befunde wurde mittels funktioneller Assays an siRNA-modifizierten oder pharmakologisch manipulierten Zellen der humanen Mammakarzinom-Zelllinie MCF7 überprüft. Die Expressionsstärke von IGF2 in Blutproben von Mammakarzinom-Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen wurde vergleichend untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl IGF2 als auch BIRC3 und Survivin in Mammakarzinomgewebe im Vergleich zu normalem Mammagewebe überexprimiert sind, wobei die erhöhte Expression in Mammakarzinomen mit einem Loss of Imprinting des *IGF2*-Gens korrelierte. In der Mammakarzinomzelllinie MCF7 ging ein IGF2 Knockdown mit einer signifikanten Reduktion der Expression von BIRC3 und Survivin einher, wohingegen eine Stimulation mit IGF2 zu einer Hochregulation von BIRC3 und Survivin führte. Die durch IGF2 Stimulation hervorgerufene Hochregulation von BIRC3 und Survivin konnte sowohl durch pharmakologische Hemmung der AKT-Phosphorylierung als auch NF- κ B Inhibition verhindert werden. Ob dieser Zusammenhang bei einem Teil der Mammakarzinome auch in vivo besteht, müssen zukünftige Analysen zeigen.

Die Untersuchung präoperativ entnommener Blutproben von Mammakarzinom-Patientinnen zeigte eine Überexpression von IGF2 in peripheren Blutzellen und Serum, welche nicht mit einem Loss of Imprinting von *IGF2* korrelierte.

Die erhobenen Befunde lassen es sinnvoll erscheinen, bei zukünftigen klinischen Studien, deren Interventionen die IGF2-PI3K/AKT-Achse betreffen, den Expressions- und Imprinting-Status von *IGF2* sowie das Expressionsniveau von *BIRC3* im Tumorgewebe als Selektionskriterien bzw. potentielle Biomarker zu bestimmen.