



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

**Differentielle Expression und epigenetische Regulation des  
Insulinähnlichen Wachstumsfaktors 2 (IGF2) im humanen  
Prostatakarzinom**

Autor: Tobias Gutting  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

IGF2 wird als hauptsächlicher fetaler Wachstumsfaktor angesehen, eine Überexpression und veränderte Regulierung von IGF2, dessen Rezeptoren und Signalwege spielen in verschiedenen Krebserkrankungen und anderen Syndromen eine große Rolle. Zielgerichtete Therapien gegen dieses System wurden bereits entwickelt und in klinischen Studien auf ihre Wirkung untersucht. IGF2 ist im Gesunden streng differentiell reguliert und wird gewebe- und zeitabhängig exprimiert. Mechanismen der Regulation beinhalten epigenetische Phänomene wie Imprinting und Methylierung. Ein Verlust des Imprintings wurde in der alternden Prostata gehäuft beschrieben, die genauen Mechanismen dieses Verlusts und die Relevanz von IGF2 im Prostatakarzinom waren jedoch bisher nicht vollständig geklärt. Nach gängiger Vorstellung resultiert aus einem Verlust des Imprintings eine höhere, weil biallelische Expression. In der vorgelegten Arbeit fanden wir in den meisten untersuchten Tumorseiten allerdings eine Reduktion der IGF2-Expression im Vergleich zum umliegenden Nicht-Tumorgewebe. Zudem fand sich in Tumorgewebe im Gegensatz zu Normalgewebe keinen Zusammenhang zwischen Imprintingstatus und Genexpression. Stattdessen zeigte sich ein spezifischer Zusammenhang mit der differentiellen Aktivität der vier verschiedenen IGF2-Promotoren und deren Methylierung. So war im Normalgewebe und Tumorgewebe die Expression v.a. durch Promotor 3 und 4 gesteuert. Ein Teil der untersuchten Patienten zeigte eine in Tumorgewebe erhöhte IGF2-Expression, was sich ebenfalls durch eine differentielle Methylierung in einem Teilbereich des Promotors 4 erklären ließ. Diese Patienten wiesen einen Trend zu jüngerem Alter zum Zeitpunkt der Prostatektomie auf. Die Kontrolle des Imprintings soll nach bisher gängigem Modell durch Methylierung einer Imprinting-Kontroll-Region erfolgen. Es konnten an dieser jedoch keine Unterschiede zwischen Proben mit Verlust des Imprintings und erhaltenem Imprinting festgestellt werden. Jedoch fanden sich bei Karzinomen mit Verlust des Imprintings häufiger Tumoreinbrüche in Lymphgefäße. Zusammenfassend zeigte die Mehrzahl der Prostatakarzinome eine verminderte IGF2-Expression, die sich durch differentielle Promotormethylierung und -aktivität erklären lässt. Die Unabhängigkeit von Imprinting und die fehlenden Methylierungsunterschiede zwischen erhaltenem und verlorenem Imprinting nähren zudem Zweifel an der Vollständigkeit und Relevanz des bisherigen Modells der IGF2-Imprintingkontrolle zumindest beim Prostatakarzinom. IGF2 und Verlust des Imprintings bieten jedoch Potential als Biomarker des Prostatakarzinoms, was in größeren Studien validiert werden sollte.