

## **A: Projektinformationen**

### **Kurztitel:**

Charakterisierung der Proteinexpression der zink-abhängigen Metalloprotease *Insulin-Degrading Enzyme (IDE)* in Tumorgeweben und Blut von Mammakarzinom-Patientinnen und Korrelation mit Krankheitsverlauf und Therapieansprechen

### **Fragestellung:**

Ermittlung der prognostischen Bedeutung des IDE für das Mammakarzinom und die Ansprechbarkeit auf verschiedene Therapieregime. Das IDE ist eine thiol- und zink-abhängige insulin-abbauende Metalloprotease und als solche das Hauptenzym in der intrazellulären Inaktivierung von Insulin (einem der wichtigsten Wachstumsfaktoren) und anderer strukturähnlicher Peptide, z.B. IGF-II. Es gibt Hinweise dafür, dass das IDE den Tumorsuppressor Retinoblastomprotein vor seiner Inaktivierung durch Insulin schützt. Eine Beeinflussung des Tumorwachstums durch das IDE erscheint daher sehr wahrscheinlich. Zur dieser Fragestellung liegen bislang keine publizierten Daten vor.

Zuordnung zu einem Forschungsschwerpunkt/Modul  
Tumorbiologie

Verantwortlicher Wissenschaftler/in, Name, Stellenzeichen  
Dr. Cecylia Giersig (BfArM) in Kooperation mit  
Prof. Martin Schmitt (TU-München)

### **Abstract:**

Insulin und andere Hormone sowie Wachstumsfaktoren werden von Zellen rasch internalisiert und in den Zellkern verlagert. Weshalb Insulin in den Zellkern verlagert wird, ist bislang ungeklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass Insulin - ähnlich wie andere Wachstumsfaktoren und Hormone - an der Zellproliferation und DNA-Synthese beteiligt ist. Nach Internalisierung in die Zelle wird das meiste Insulin durch das IDE abgebaut. Ziel des vorliegenden Projektes ist es, die von uns im Mammakarzinomgewebe bereits nachgewiesene IDE-Genexpression auf der Ebene der Proteinexpression (Immunhistochemie, ELISA) nachzuweisen und zu quantifizieren und diese Expression sowie die Enzymaktivität mit dem Krankheitsverlauf (Prognose) und der Ansprechbarkeit der Mamma-Karzinom-Patientinnen auf Krebstherapeutika (Prädiktion) zu korrelieren. Diese Untersuchungen sollen in Niedrigrisiko- und Hochrisikokollektiven vorgenommen werden, stratifiziert vor allem nach Nodalstatus, Tumorgröße, Metastasenhäufigkeit, Tumorgrading, Steroidhormon-Rezeptorstatus und Defekten in der Genstruktur des IDE (LOH-Analyse), aber auch nach dem Gehalt an Insulin und anderen tumor-assoziierten Faktoren (uPA, PAI-1, HER2). Wir erwarten dadurch neue Erkenntnisse hinsichtlich der tumorbiologischen Rolle der Metalloprotease beim Abbau von Insulin sowie deren klinischer Wertigkeit (Tumorwachstum, Metastasierung, Prognose, Therapieansprechen) für das Mammakarzinom.

### **Laufzeit:**

Für die Durchführung des Projekts sind 2 Jahre geplant, beginnend Juli 2005

## **B: Publikationen aus dem Projekt**

Radulescu et al., Immunohistochemical demonstration of the zinc metalloprotease insulin-degrading enzyme in normal and malignant human breast: correlation with tissue insulin levels. *International Journal of Oncology* 30, 2006, 73-80.