



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

Identifizierung eines neuen Kandidaten-Onkogens

Autor: Melanie Hudler
Institut / Klinik: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (dkfz) /
Abteilung Molekulare Genomanalyse
Doktorvater: Prof. Dr. M. Hafner

Das Glioblastom (WHO Grad IV) zählt bei Erwachsenen zu den am häufigsten auftretenden und aggressivsten primären Tumoren des zentralen Nervensystems. Trotz der Fortschritte in der Tumortherapie, ist die Prognose für die Patienten mit Glioblastom noch immer ungünstig. Entsprechend bedeutsam ist die Identifizierung neuer tumorrelevanter Kandidatengene, die optimalerweise als neue Zielmoleküle für zukünftige therapeutische Ansätze herangezogen werden können.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein Set von 40 Kandidatengenen, die sich aus im Glioblastom differentiell exprimierten Genen sowie aus der Gruppe von Proteinkinasen mit unbekannter Funktion rekrutierten, hinsichtlich ihrer Effekte in der Glioblastom-Zelllinie U373-MG analysiert. Hierzu kam ein neues Rekombinations-basiertes System zur Anwendung, das die schnelle serielle Herstellung von isogenen und stabilen Rekombinanten mit induzierbarer Expression ermöglicht. Unter anderem konnte MLKL, eine mutmaßliche Proteinkinase mit bis dato unbekannter Funktion identifiziert werden. MLKL löst bei Überexpression in verschiedenen Tumortypen moderate Apoptose aus. Eine Inhibition von MLKL führt in diversen Tumortypen zu einer Reduktion der Zellvitalität, die - soweit analysiert - auf einem Arrest des Zellzyklus in der S- bzw. G2-Phase basiert. Des Weiteren ist MLKL in einem hohen Prozentsatz von primären Gehirn-, Brust- und in Lungentumoren hochreguliert. Mutante Varianten von MLKL, denen die mutmaßliche Kinase-Funktion fehlt, führen zu starken apoptotischen Effekten. Möglicher Mechanismus ist hierbei die Bindung und Blockade von zellulären Interaktionspartnern, ohne diese zu phosphorylieren. Als Kandidat für einen dieser Interaktionspartner konnte die Kinase RIPK3 identifiziert werden.

Über Genom-weite Expressionsanalysen konnte eine Vielzahl von Tumor-relevanten Signalwegen erarbeitet werden, die möglicherweise der Positiv- bzw. Negativ-Regulation durch MLKL unterliegen. Demnach wurden die signifikant deregulierten Signalwege Cytokin-Cytokinrezeptor-Interaktion, Jak/STAT sowie TGF-beta identifiziert, die entscheidende intrazelluläre Prozesse wie Zellwachstum, Differenzierung, Apoptose und Immunantwort beeinflussen und bereits mit Krebs in Verbindung gebracht wurden.

Basierend auf diesen Ergebnissen wird MLKL als neues Onkogen mit Relevanz für ein mutmaßlich breites Spektrum von Tumoren vorgeschlagen. Sofern es sich bei MLKL um eine Proteinkinase handelt, wie anhand der hier erarbeiteten Daten vermutet werden muss, könnten sich neue Ansatzpunkte für therapeutische Strategien ergeben.