

Philipp Riffel Dr. med.

Induktion von Spindelmultipolarität durch Depletion von Cep164

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Alwin Krämer

Zentrosomen bestehen aus einem Paar Zentriolen, die in perizentrioläres Material eingebettet sind und agieren in eukaryontischen Zellen als Mikrotubulus-organisierende Zentren. Während der Mitose fungieren sie als Spindelpole und sind somit maßgeblich an der korrekten Verteilung des Chromosomensatzes während der Zellteilung beteiligt. Krebszellen haben jedoch häufig mehr als zwei Zentrosomen. Überzählige Zentrosomen können zur Ausbildung von multipolaren Spindeln führen. Dies führt zur Fehlverteilung von Chromosomen und somit zur Entstehung chromosomaler Instabilität, einem Hauptmerkmal von Tumorzellen. Die meisten Tochterzellen, die aus einer multipolaren Mitose hervorgehen, sind nicht lebensfähig und werden apoptotisch. Allerdings scheinen einzelne Zellen, die einen angemessenen Chromosomensatz erhalten haben, auf diesem Wege einen Selektionsvorteil zu erlangen, der zur malignen Transformation beitragen kann. Zur weiteren produktiven Proliferation müssen diese Zellen allerdings mitotische Stabilität erreichen. Deshalb sind viele Tumorzellen in der Lage, trotz des Vorhandenseins multipler Zentrosomen, bipolare Mitosespindeln auszubilden. Dies wird durch die Bündelung überzähliger Zentrosomen auf zwei funktionelle Spindelpole erreicht und ermöglicht die Expansion der Tumorzellen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Mikrotubuli unter Spannung stehen müssen, damit die Zentrosomen zu Aggregaten gebündelt werden können. Nur straff gespannte Mikrotubuli positionieren die Zentrosomen nahe genug beieinander, um eine Aggregatbildung zu erlauben. Da überzählige Zentrosomen fast ausschließlich in Tumorzellen vorkommen, wäre die Inhibition der zentrosomalen Bündelung, die zwangsläufig zu multipolaren Spindeln und konsekutivem Zelltod führt, eine Möglichkeit, gezielt gegen Krebszellen vorzugehen. Um den Mechanismus der Bündelung auf molekularbiologischer Ebene zu untersuchen, wurde ein genomweiter RNAi-Screen durchgeführt. Dieser sollte die Identifizierung von Proteinen ermöglichen, die an dem Prozess der zentrosomalen Bündelung beteiligt sind. Dabei wurden neben vielen bekannten Proteinen, auch einige mit weitgehend unbekannter Funktion identifiziert, wie zum Beispiel das zentrosomale Protein Cep164.