

Jing Chi-Kern
Dr. med.

Identifikation von Proteinen, die an der zentrosomalen Bündelung in Tumorzellen beteiligt sind.

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Alwin Krämer

Zentrosomale Aberrationen sind ein in malignen Zellen fast aller Tumorentitäten häufig beobachtetes Phänomen. Fehlerhafte Zentrosomenzahl und -funktion können zu multipolaren Mitosen, Aneuploidie, Störung der Zellpolarität, fehlerhafter Stammzellteilung und letztendlich zur Tumorgenese führen. Das Ausmaß zentrosomaler Aberrationen korreliert mit dem Schweregrad an chromosomaler Instabilität und Malignität des Tumors. Im Gegensatz dazu zeigen gesunde Zellen keine Zentrosomenamplifikation. Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe eines genomweiten RNAi-Screenings in einer humanen Tumorzelllinie mit überzähligen Zentrosomen, Proteine zu identifizieren, die am Mechanismus der zentrosomalen Bündelung beteiligt sind. In einem genomweiten RNAi-Screening wurden dafür diejenigen Gene identifiziert, deren Depletion in Tumorzellen die Bildung einer multipolaren Mitosespindel auslöst. Die Ergebnisse zeigen, dass funktionell in die Zellteilung involvierte Gene eine zentrale Rolle für die zentrosomale Bündelung spielen. Dies betrifft in erster Linie diejenigen Gene, die am Aufbau und Aufrechterhaltung der Spindelspannung während der Mitose beteiligt sind, z.B. die Komponenten des Chromosomalen Passengerkomplexes oder des Ndc80-Komplexes. Es hat sich gezeigt, dass bei Reduktion der Spindelspannung durch unterschiedliche Mechanismen, die Zelle ihre überzähligen Zentrosomen nicht mehr auf zwei gegenüberliegende Pole bündeln kann. Wir schlussfolgern daher, dass bei einer ausreichend starken Spindelspannung ein Gleichgewicht innerhalb der Spindel hergestellt wird, bei der die überzähligen Zentrosomen in einer bipolaren Anordnung gebündelt sind. Darüber hinaus wurden in dem Screening an der Zytokinese beteiligte Proteine identifiziert, deren Depletion ebenfalls multipolare Spindeln induziert. Diese Proteine tragen jedoch nicht direkt zu der Bündelung überzähliger Zentrosomen bei, da Spindelmultipolarität nach deren Depletion erst sekundär durch Verdoppelung des Zentrosomengehalts nach Zytokineseabbruch entsteht.