

Abstract

Tumorzellen zeichnen sich im Vergleich zu normalen Zellen durch einen Verlust der physiologischen Zellproliferationskontrolle aus. Diese Störung beruht im wesentlichen auf Aberrationen im pRb-Cdi-Signalweg, die zu einer deregulierten Aktivität der E2F Transkriptionsfaktoren führen. Da E2Fs entscheidend an der Regulation des G1/S-Phasenübergangs beteiligt sind, führt diese erhöhte E2F-Aktivität zu einer Steigerung der Zellproliferationsrate. Neben diesem onkogenen Potential besitzt E2F1 jedoch zusätzlich pro-apoptotische Eigenschaften, die für die Tumorsuppressoraktivität von E2F1 verantwortlich gemacht werden. Um das pro-apoptotische Potential von E2F1 besser zu verstehen, ist die Kenntnis der durch E2F1-regulierten Gene, deren Funktion und Regulation essentiell.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausgehend von regulierbaren E2F1-exprimierenden Zelllinien eine DNA-Mikroarray-Analyse durchgeführt, die zur Identifizierung einer Vielzahl neuer E2F1-regulierter Gene führte. Validierungen der Mikroarray-Daten hoben die drei Gene KIAA0455, KIAA0717 und KIAA0767 unbekannter Funktion als mögliche neue pro-apoptotische E2F1-Zielgene hervor. Überexpressionsstudien dieser drei Proteine ordneten dem KIAA0767 Genprodukt, das als Dip für '*death inducing protein*' bezeichnet wurde, eindeutig pro-apoptotische Funktionen zu. Funktionelle Analysen identifizierten Dip als einen weiteren an der Apoptose beteiligten Faktor. Weiterhin wurde die mitochondriale Lokalisation von Dip sowie der Export aus diesem subzellulären Kompartiment während E2F1-induzierter Apoptose nachgewiesen. Dip ist wie klassische Tumorsuppressorproteine während des normalen Zellzyklus nicht detektierbar. Schließlich wurde die Aktivierung von Dip durch p73 β nachgewiesen.

Durch die Identifizierung dieses neuen E2F1-Targetgens wurde die Grundlage geschaffen, um nach weiteren Charakterisierungen langfristig ein neues Transgen für eine effizientere Tumorthherapie auf gentherapeutischer Basis zu besitzen. Gerade vor dem Hintergrund, daß viele Tumoren eine erhöhte Resistenz gegen p53-vermittelte Tumorsuppressorgentherapie zeigen, könnten neue, unabhängig von p53 agierende Faktoren diese Resistenz durchbrechen.