

1.2 Zusammenfassung

Prohibitin ist ein hoch konserviertes, ubiquitär exprimiertes Protein, dessen zelluläre Funktion ursprünglich als Inhibitor des G₁/S-Phasen Wechsels des Zellzyklus definiert wurde. Obwohl diese Funktion als Tumorsuppressor im weiteren Verlauf von Untersuchungen dem Prohibitin 3'UTR-Bereich zugeschrieben wurde, wird Prohibitins Rolle als Tumorsuppressor immer noch heftig diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Funktion von Prohibitin in der Erhaltung der Zellhomöostase über einen *knockdown* Ansatzes untersucht. Dazu wurden Krebszelllinien so verändert, dass sie nach einer Behandlung mit Doxycyclin gegen Prohibitin gerichtete shRNAs exprimieren und somit regulierbar die Prohibitin mRNA- und Proteinexpression unterdrückt wird. Es konnte nun zum ersten Mal gezeigt werden, dass Prohibitin Expression für die Proliferation von Krebszellen notwendig ist. Eine verminderte Prohibitin Proteinexpression führte zu einer stark verlangsamten Zellteilungsrate, ohne jedoch den Übergang zwischen einzelnen Zellzyklusphasen zu inhibieren. Interessanterweise führte die reduzierte Prohibitin Expression zu einem Verlust des Adhäsions-unabhängigen Wachstums in den untersuchten Krebszelllinien, die ein typisches Erkennungsbild der Karzinogenese ist. Auch die Adhäsion an die extrazelluläre Matrix war stark inhibiert, was darauf hinweist, dass Metastasierung von Krebszellen mit einem Prohibitin *knockdown* behindert ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Prohibitin eine wichtige Rolle für Krebsentwicklung und -wachstum hat, was dieses Protein zu einem optimalen Ziel für eventuelle Therapieansätze macht.

Prohibitins Hauptaufgabe, die von der Funktion in der Karzinogenese unabhängig zu sein scheint, liegt in der Funktion als mitochondriales Chaperon. Hier stabilisierte Prohibitin mit seinem homologen Partner Prohibitin 2 das Fusionsprotein OPA1 und verhindert eine unverhältnismäßige Spaltung durch die m-AAA Protease. Ein Verlust bzw. verminderte Prohibitin Expression führt über die Spaltung der fusionskompetenten OPA1 Fragmente zu einer Fragmentierung der Mitochondrien.