

Aus der Medizinischen Klinik  
mit Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

KUMULATIVE HABILITATION

**Klinische Relevanz von Effektoren des  
p53-Tumorsuppressorgens in malignen  
Tumoren**

Zur Erlangung der *Venia Legendi*  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Dr. med. Isrid Sturm  
aus Saarbrücken

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kneba  
2. Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Datum der Habilitation: 18. Dezember 2006

***Widmung***

*Meinen Kindern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>ZELLZYKLUSREGULATION</b> .....	<b>8</b>
3.1	ZELLZYKLUSREGULATION DURCH DEN RB-SIGNALWEG.....	8
3.2	CYCLINE UND DEREN INHIBITOREN.....	10
<b>4</b>	<b>APOPTOSEREGULATION</b> .....	<b>12</b>
4.1	ZELLULÄRE REAKTION AUF DNA-SCHÄDIGUNG.....	12
4.2	VERNETZUNG DER SIGNALWEGE VON ZELLZYKLUS UND APOPTOSE.....	13
4.3	MITOCHONDRIALER APOPTOSE-SIGNALWEG.....	17
<b>5</b>	<b>SIGNALWEGDEFEKTE IN MALIGNEN ERKRANKUNGEN</b> .....	<b>19</b>
5.1	p53/BAX.....	20
5.2	p53/APAF-1.....	23
5.3	ATM/p53.....	24
5.4	p53-APOPTOSE UND -ZELLZYKLUSEFFEKTOREN.....	26
5.5	NBK/BIK.....	27
<b>6</b>	<b>UNTERSCHIEDLICHE ZYTOTOXISCHE THERAPIEN NUTZEN DIFFERENTE SIGNALWEGSKOMPONENTEN</b> .....	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>FAZIT</b> .....	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>LITERATUR</b> .....	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>EIDESTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>49</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>50</b>

## 9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Peter Daniel. Durch seine große Gabe zur Motivation, auch in schwierigen Phasen, und seine Umsicht ist es gelungen, die Arbeiten kontinuierlich und mit Freude durchzuführen. Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Bernd Dörken. Er hat an mich geglaubt, und mir die Durchführung der Arbeiten an seiner Abteilung an den Standorten Charité - Campus Buch und Campus Virchow Klinikum ermöglicht. Für die langjährige und gute Zusammenarbeit danke ich Frau Priv.Doz. Dr. Beate Rau, Berlin, Herrn Professor Dr. Steffen Hauptmann, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Herrn Dr. Henrik Petrowsky und Professor Dr. Matthias Lorenz (=), J. W. Goethe Universität Frankfurt; Herrn Dr. Andrew Bosanquet, Bath Cancer Research, UK; Herrn Priv.Doz. Dr. Hans Scherübl und Frau Dr. Patricia Grabowski, Campus Benjamin Franklin der Charité und Herrn Dr. Carsten Stephan, Charité-Campus Mitte. Für fruchtbare Diskussionen zu molekulargenetischen Techniken danke ich Herrn Dr. Timo Hillebrand und Frau Carmen Hahstedt, Fa. Invitek, Biomedizinischer Forschungscampus Berlin-Buch. Für die gute Zusammenarbeit im Labor bedanke ich mich bei Dr. Alicja Mrozek und Dr. Katharina Schelwies, die beide ihre Doktorarbeit im Laufe der Zusammenarbeit angefertigt haben. Mein Dank gilt insbesondere auch Frau Jana Rossius und Frau Sylvia Scheele für die exzellente technische Mitarbeit. Für die Forschungsförderung möchte ich mich herzlich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Mildred-Scheel-Stiftung der Deutschen Krebshilfe e.V. bedanken.

## **10 Eidstattliche Versicherung**

### **gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité**

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 24.08.2005

Dr. Isrid Sturm