

Untersuchungen zur Apoptoseresistenz

CD30-exprimierender

Tumorzellen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im
Fachbereich Biologie, Chemie und Pharmazie
der Freien Universität Berlin

von Diplom-Chemikerin

Corinna Hahn

Gutachter:

1. Professor Dr. Harald Stein
2. Professor Dr. Volker A. Erdmann

Tag der mündlichen Prüfung 30.07.2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1997 bis Dezember 2001 am Institut für Allgemeine Pathologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin in der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. Harald Stein angefertigt.

Danksagung

Allen an der Entstehung der vorliegenden Arbeit Beteiligten gebührt mein aufrichtiger Dank.

Besonders danken möchte ich meinen Betreuern Herrn Professor Dr. H. Stein und Herrn Professor Dr. H. Dürkop für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Überlassung des überaus interessanten und vielfältigen Themas.

Herrn Professor Dr. Volker A. Erdmann danke ich für die Übernahme der 2. Berichterstattung.

Meinem Kollegen und Teampartner Herrn Dr. Burkhard Hirsch danke ich für die vertrauensvolle und freundschaftliche Zusammenarbeit und seinen Humor, der uns auch in schwierigen Tagen begleitet hat.

Mein Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern des Institutes für die stete Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Kollegialität.

"Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit und Arbeit gesteckt hat, wieder wegzuwerfen."

(Albert Einstein, über die Arbeit des Wissenschaftlers)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Apoptose	1
1.1.1.	Der mitochondrial vermittelte Apoptoseweg	2
1.1.2.	Vermittlung der Apoptose über Mitglieder der Tumor Nekrose Faktor Rezeptor (TNFR) Familie	3
1.1.3.	Die regulierenden Proteine	4
1.1.4.	Die Verbindung von Rezeptor- und Mitochondrien-vermittelter Apoptose	6
1.2.	Die Signaltransduktion der Tumor Nekrose Faktor Rezeptor (TNFR)-Familie ohne DD	7
1.2.1.	Der Rezeptor CD30	7
1.2.2.	Die Adapterproteine der TNFR-Signaltransduktion	8
1.3.	Die posttranslationale Modifikation als Regulativ von Apoptose und Zellproliferation	11
2.	Fragestellung	14
3.	Ergebnisse	16
3.1.	Expressionsanalyse der TNFR-Signaltransduktionskomponenten in CD30-exprimierenden Tumorgeweben	16
3.2.	Funktionelle Analysen aberrant exprimierter Proteine in HRS-Zellen	25
3.3.	Identifikation neuer Interaktionspartner von CD30 und TRAF5	31
3.4.	Mutationsanalyse von Schlüsselproteinen der Apoptose	35

4. Diskussion	39
5. Zusammenfassung / Summary	49
6. Material und Methoden	52
7. Literaturverzeichnis	65
8. Anhang	82
8.1. Schriftenverzeichnis	82
8.2. Lebenslauf	83
8.3. Eidesstattliche Versicherung	84