

Das in Mitochondrien vorkommende Protein Frataxin ist an der Synthese von Eisen-Schwefel-Cluster-enthaltenden Proteinen beteiligt. Dabei stellen die in einer Reihe von Proteinen vorkommenden Eisen-Schwefel-Cluster die Funktionsfähigkeit dieser Proteine sicher. In vorangegangenen Arbeiten konnten wir zeigen, dass Mäuse mit einem hepatozytenspezifischen Frataxinmangel Lebertumoren entwickeln. Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass die Entstehung dieser Tumoren mit Veränderungen im Energiestoffwechsel einhergeht. In jüngster Zeit wurde berichtet, dass mehrere der an der DNA-Reparatur beteiligten Proteine Eisen-Schwefel-Cluster enthalten. In unseren aktuellen Arbeiten sind wir der Frage nachgegangen, welche Rolle ein Defekt der DNA-Reparatur in der Lebertumorentstehung bei Mäusen mit einem leberspezifischen Frataxinmangel spielt. Mit Hilfe verschiedener experimenteller Modelle konnten wir zeigen, dass der Frataxinmangel zu einer defekten DNA-Reparatur, einer erhöhten DNA-Schädigung und einer erhöhten Genmutationsrate führt. Diese Befunde legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen frataxinbedingten Veränderungen der Funktion von Eisen-Schwefel-Cluster-enthaltenden Proteinen und der Entstehung von Krebserkrankungen besteht.

The mitochondrial protein frataxin is involved in the biosynthesis of iron-sulfur cluster containing proteins, whereby iron-sulfur clusters are important for the correct functioning of these proteins. In previous studies we were able to show that mice with a hepatocyte-specific frataxin knock out develop liver tumours. Furthermore, we showed in this experimental model that liver tumour development was coupled to changes in the hepatic energy metabolism. Very recently it has been reported that various proteins involved in DNA repair contain iron-sulfur clusters. In our present work we wanted to know if defects in DNA repair played a role in the development of liver tumours in mice with a hepatocyte-specific frataxin deficiency. By making use of various different experimental models we could show that frataxin deficiency leads to a reduced DNA-repair, to an enhanced DNA-damage and to an induction of gene mutations. These results suggest that a correlation between frataxin-dependent changes in the function of iron-sulfur cluster containing proteins and the development of tumours does in fact exist.