

„Inhibition von binären Interaktionen innerhalb der Ras-Raf-Erk-Signalkaskade“

Omar Torres-Quesada, Ph.D. forscht am Institute für Biochemie (Zentrum für Chemie und Biomedizin, LFU Universität Innsbruck) zum Thema „Aberranten Molekulare Interaktionen in Krebs“

Signalübertragungs-Netzwerke haben die Aufgabe eine Vielzahl extrazellulärer Stimuli in eine definierte biologische Antwort innerhalb einer Zelle umzusetzen. Insbesondere Proteinkinasen und sogenannte GTPasen stellen wichtige Verzweigungspunkte in der Signalweiterleitung und zellulären Vernetzung dar und sind deshalb auch, im Fall anomaler Aktivierung, wesentlich an der Krebsentstehung beteiligt. Die Ras GTPase steuert die mitogene Raf-Mek-Erk Kinase Kaskade an deren Ende nukleäre Effektorproteine, wie die Transkriptionsfaktorkomplexe Myc/Max oder Jun/Fos (AP-1), stehen.

In diesem Projekt wird eine Reihe von verfügbaren Wirkstoffen auf ihr Potential getestet, entscheidende binäre Protein-Protein Interaktionen (PPI) in der Ras-Raf-Erk Kaskade zu stören. Diese spezifischen Wechselwirkungen könnten vielversprechende Ziele in einer zukünftigen Krebstherapie darstellen. Im Gegensatz zu konventionellen Ansätzen, in denen direkt katalytische Aktivitäten von pathogenen Enzymen oder Rezeptoren inhibiert werden, sollen hier anomal aktivierte Kinasekaskaden angegriffen werden um das maligne Zellwachstum zu reduzieren. Als erstes planen wir funktionelle *protein complementation assay* (PCA) Reporter der Ras-Raf-Erk Kaskade zu entwickeln und zu analysieren ob diese Komplexe dynamisch reguliert werden. Zweitens möchten wir zugelassene Wirkstoffe in der Krebstherapie mit unseren Biosensoren systematisch testen. Drittens sollen, nach Applikation von ausgewählten Wirkstoffen, die funktionellen Konsequenzen der PPI Inhibitionen unter Verwendung eines etablierten Zelltransformationssystems, in dem die mitogene Signaltransduktion aberrant aktiviert vorliegt, analysiert werden. Ein langfristiges Ziel unserer Studien ist der Einsatz dieser Biosensoren in Hochdurchsatz-*Screening* Verfahren, um die Wirkung von zugelassenen Arzneistoffen auf spezifische Proteinkomplexe zu testen, die für eine gestörte Ras-Raf-Erk Signalweiterleitung in humanen Tumoren verantwortlich sind.

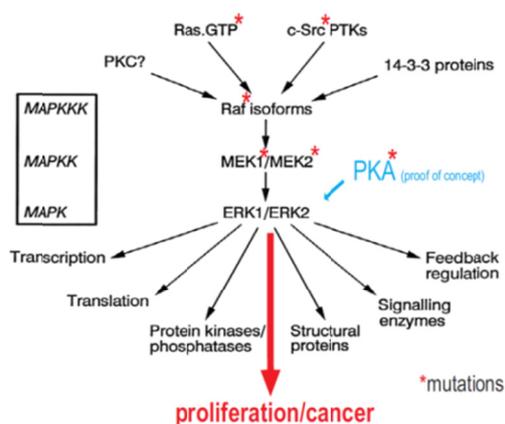


Abbildung: Die Ras-Raf-Erk-Kaskade. *Mutationen in kritischen Proteinen, die zu fehlerhafter Signalisierung und Krebs-Ätiologie oder Progression führen.