

Masterarbeit Studiengang Molekulare Medizin zum Thema:

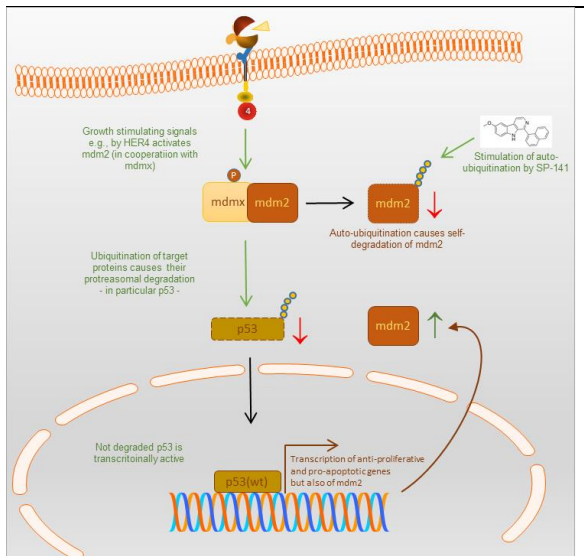
Untersuchungen zum Einsatz des mdm2 Degraders **SP-141** für das therapeutische Targeting von p53(wt) und p53(mut) Mammakarzinomzellen

Hintergrund:

Mdm2 ist der Haupt-Negativregulator des Tumorsuppressors **p53**. Als E3 Ligase ubiquitiniert mdm2 das p53, was zu dessen proteasomalen Abbau führt. Eine übermäßige Eliminierung dieses essentiellen „Wächter des Genoms“ führt zu unkontrolliertem, malignen Zellwachstum.

Daher stellt mdm2 ein potentiell, therapeutische Target dar. Der Einsatz sog. *small molecule* Inhibitoren wurde jahrelang erprobt, ist jedoch ineffektiv, unspezifisch und klinisch nicht vertretbar. Eine Alternative zum inhibitorischen Targeting ist der Einsatz von Molekülen, die zur Degradierung des mdm2 führen. Eine potentielle Möglichkeit ist die Eliminierung von mdm2 mittels *PROteolysis TArgeting Chimeras* (PROTAC), die in der Arbeitsgruppe auch getestet wird, die aber aus verschiedenen Gründen schwierig umsetzbar ist.

Eine andere Option könnte in der Verwendung eines *pyrido[b]indols* namens **SP-141** liegen, dass offensichtlich die Autoubiquitinierung von mdm2 (aber nicht die Ubiquitinierung von mdm2 targets wie dem p53) stimuliert, die den Abbau von mdm2 nach sich zieht. Verschiedene Hinweise deuten darauf hin, dass eine mdm2 Degradierung ganz andere, intrazelluläre Effekte auf Signalmoleküle und Zellzyklusregulatoren hat, als eine mdm2 Inhibition. Wir erwarten, dass die Eliminierung von mdm2 das Tumorzellwachstum, -vitalität und -metastasierung nicht nur von p53 (wt), sondern auch von p53(mut) Zellen inhibiert.



Zusammenhang und Interaktion von HER4, mdm2 und p53. Der Einsatz von SP-141 könnte die Autoubiquitinierung von mdm2 stimulieren und damit zur Degradierung dieser Ubiquitinligase führen. Das würde die Zellzykluskontrolle über Stabilisierung von p53(wt) wieder herstellen. Bei p53(mut) würden andere Mechanismen, die kaum verstanden sind, zum Tragen kommen.

Darüber hinaus liegen der Arbeitsgruppen Hinweise darauf vor, dass die **HER4** Rezeptor-Tyrosin-Kinase in Interaktion mit **CDK4/6** und somit auch mit **mdm2** in die Regulation der Zellproliferation eingreift. Insofern ist das o. g. Targeting mittels **SP-141** auch in Abhängigkeit einer HER4 Expression von Interesse.

Aufgabenstellung und Methoden:

In dieser Masterarbeit soll untersucht werden, ob eine spezifische Inhibition der Autoubiquitinierung durch **SP-141** wirksame Behandlungsoption für Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinomzellen mit und ohne p53 Mutation darstellt. Außerdem besteht die Frage, welchen Einfluss die HER4 Rezeptorexpression auf ein derartiges Targeting hat. Dabei kommen folgende Methoden zum Einsatz:

- Zellkultur
- Durchflusszytometrie (versch. *read-out assays* für die Behandlungen)
- Proteinchemie (Western Blotting)
- Ggf. weitere Techniken u. Tests

Beginn: So bald wie möglich.

Bei Interesse kontaktieren Sie bitte:

Prof. Dr. Gero Brockhoff (Gero.Brockhoff@ukr.de)

Mehr Informationen zur Arbeitsgruppe finden Sie unter:

www.forschung-fhk-regensburg.de