

Masterarbeit Studiengang Molekulare Medizin zum Thema:

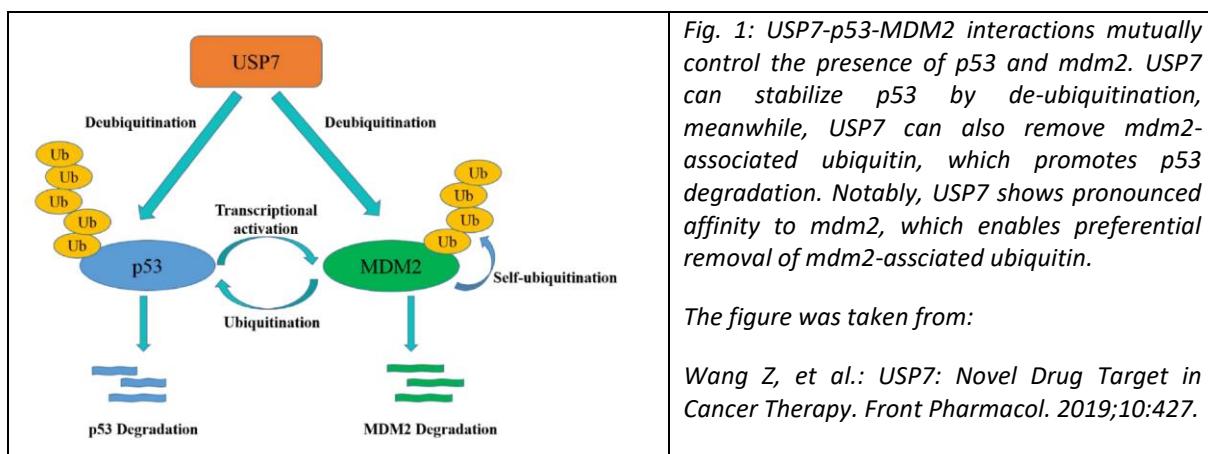
USP7 als potentielles, therapeutisches Target für das Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinom

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“ Moleküls führt zu unkontrolliertem, malignem Zellwachstum.

Daher stellt mdm2 ein potentielles, therapeutische Target dar. Der Einsatz sog. *small molecule* Inhibitoren wurde jahrelang erprobt, ist jedoch ineffektiv, unspezifisch und klinisch nicht vertretbar. Eine Alternative ist die Eliminierung von mdm2 mittels *PROteolysis TArgeting Chimeras* (PROTAC), aber auch diese Strategie ist aus verschiedenen Gründen schwierig umsetzbar.

Die Expression von mdm2 selbst wird auch durch dessen (Auto-)Ubiquitinierung reguliert. Der Abbau von mdm2 nach Ubiquitinierung stabilisiert p53. Die **Ubiquitin-Specific Protease 7 (USP7)** wiederum ist der Gegenspieler für eine mdm2 Ubiquitinierung und degradiert an mdm2 gebundene Ubiquitinmoleküle, was wiederum zur Stabilisierung von mdm2 und zur Destabilisierung von p53 führt (Fig. 1).



Aufgabenstellung und Methoden:

In dieser Masterarbeit soll untersucht werden, ob eine spezifische Inhibition von USP7 eine wirksame Behandlungsoption für Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinomzellen darstellt. Diese Strategie soll als Alternative, bzw. als Ergänzung zu einem direkten mdm2-Targeting mittels PROTAC getestet werden. Dabei kommen folgende Methoden zum Einsatz:

- Zellkultur
- Durchflusszytometrie (versch. *read-out assays* für die Behandlungen)
- Proteinchemie (Western Blotting)
- Ggf. weitere Techniken, Tests z. B. der Proteaseaktivität.

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