DDI2 ALS NEUES THERAPEUTISCHES TARGET BEI DER BEHANDLUNG DES MULTIPLEN MYELOMS



Projektträger:
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Wissenschaftliche Leitung:
Pierre Hopmeier

Weitere beteiligte Einrichtungen:
IMC Fachhochschule Krems

Forschungsfeld:
Molekulare Medizin

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS19-012

Projektbeginn: 01. September 2021

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 290.000,00

Kurzzusammenfassung:
Derzeit ist das Multiple Myelom (MM) eine unheilbare hämatologische Erkrankung. Trotz bemerkenswerter therapeutischer Fortschritte liegt die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch unter 50%. Die übliche Standardtherapie beruht zurzeit auf der Anwendung von Proteasom-Inhibitoren (PIs). Trotz guter Anfangsansprechraten kommt es dabei häufig zur Entwicklung einer Resistenz aufgrund einer kompensatorischen Hochregulation der Proteasom-Synthese. Die erhöhte Expression des Proteasoms, die bei funktioneller Hemmung des Proteasoms durch PIs induziert wird, beruht auf einem hochkonservierten Regulations-Mechanismus des Transkriptionsfaktors NRF1: Unter steady-state Bedingungen wird ubiquitiniertes NRF1 am endoplasmatischen Retikulum (ER) verankert und vom Proteasom schnell abgebaut. Bei Störung der Proteasom-Funktion sammelt sich NRF1 an, wird proteolytisch durch die Aspartyl-Protease DDI2 gespalten und aus der ER-Membran freigesetzt. Gespaltenes NRF1 wandert in den Zellkern, wo es die Transkription fast aller kodierender Untereinheiten des Proteasoms aktiviert und so zur de-novo Synthese neuer Proteasom-Komplexe führt.
In soliden Krebszellen wird die Aktivierung eines zweiten Transkriptionsfaktors, nämlich NRF3, analog zu NRF1 durch die Aspartyl-Protease DDI2 als Reaktion auf noch nicht identifizierte zelluläre Signale reguliert. Nach Spaltung durch DDI2 wandert NRF3 in den Kern und aktiviert Zielgene, die an der Proliferation von Krebszellen beteiligt sind.
Aufgrund seiner wichtigen Rolle bei der Aktivierung von NRF1 und NRF3 ist davon auszugehen, dass die Hemmung der DDI2-Aktivität das Überleben und die Proliferation von MM Zellen negativ beeinflusst. Unser Ziel ist es deshalb, DDI2 als neues potenzielles Target bei der MM Behandlung (vor allem in Kombination mit PIs) zu evaluieren. Zu diesem Zweck werden wir DDI2 mittels small hairpin RNAs aus Zellen depletieren und die molekularen und zellulären Effekte in MM Zelllinien und primären MM Zellen von Patienten untersuchen. Weiters werden wir nach potenziellen DDI2- Inhibitoren suchen und deren Effekt auf das MM Wachstum in Zelllinien und in von Patienten stammenden MM Zellen analysieren. Da es Hinweise gibt, dass für die katalytische Aktivität von DDI2 Proteine als Interaktionspartner erforderlich sind, werden wir zusätzlich in vivo untersuchen, ob/welche Proteine für die Regulation der DDI2- Aktivität eine Rolle spielen.
Wir sind überzeugt, dass die im Rahmen dieses Projekts gewonnenen Erkenntnisse einen umfassenderen Einblick in die Regulation und Funktion von DDI2 in MM Zellen ermöglichen werden. Wir hoffen darüber hinaus, dass unsere Untersuchungen zur DDI2-Hemmung zu Entwicklung neuer und dringend benötigter Behandlungsstrategien beim MM beitragen werden.

Schlüsselbegriffe:
Cell Biology, Cancer Research