

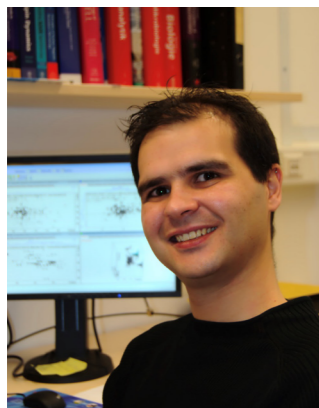
EGFR-ACTIV

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATION BY CYTOHESINS - STRUCTURAL INSIGHTS

Projektleitung HHU



Dr. Manuel Etzkorn
Institut für Physikalische
Biologie
Telefon +49 211 81-1 20 23
manuel.etzkorn@hhu.de



Dr. Aldino Viegas
MSCA Fellow
a.viegas@fct.unl.pt

Worum geht es in Ihrem Projekt und was sind die Forschungsziele?

Das Zellwachstum wird unter anderem durch Proteine in der Zellmembran gesteuert. Die sogenannten EGF-Rezeptoren bilden dabei eine zentrale Schnittstelle zwischen der Zelle und ihrer Umgebung. Aufgrund dieser Bedeutung sind Störungen in dem System eine häufige Ursache für Krebserkrankungen, bei denen es gerade zu einem fehlerhaft kontrollierten Zellwachstum kommt.

Viele Medikamente wirken direkt auf die EGF-Rezeptoren ein. Deren Wirkungsmechanismen konzentrieren sich auf zwei Schlüsselbereiche des Rezeptors: Zum einen auf die Sensoreinheit, welche aus der Zelle ragt und direkt mit Botenstoffen, die von außen an die Zelle gelangen, interagiert. Zum anderen auf die in die Zelle ragende sogenannte Kinase-Einheit, welche das Signal weiter in die Zelle leitet. Bei bestimmten Krebserkrankungen haben sich aber bereits Resistenzen gegen Wirkstoffe entwickelt, die auf diese beiden Bereiche zielen.

Der EGF-Rezeptor besteht aber zusätzlich noch aus einer weiteren Einheit, welche sich zwischen dem äußeren Sensor und der Kinase befindet: dem sogenannten Juxtamembrane (JM)-Segment. Es ist bekannt, dass Moleküle auch mit diesem Segment

interagieren und dadurch die Signalweiterleitung beeinflussen können. Doch kennt man bislang nur sehr wenige Interaktionspartner. Ebenfalls ist unklar, wie diese Interaktionen genau aussehen.

Ziel des EGFR-Active Projekts war es genau diese Wissenslücke zu schließen. In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Michael Famulok von der Universität Bonn konnten wir in der Tat ein Netzwerk von Interaktionspartnern des JM-Segments identifizieren. Zusätzlich konnten wir hochaufgelöste Einblicke in die molekulare Architektur, welche der Interaktion zugrunde liegt, gewinnen. Damit wird auch der dritte Bereich des Rezeptors für die Entwicklung neuer Wirkstoffe deutlich interessanter. Insbesondere zeigen unsere Ergebnisse auf einen neuen Ansatz bei Krebserkrankungen, die Resistenzen auf aktuelle Wirkstoffe entwickelt haben.

Wie ist die Projektidee entstanden?

Die Idee ist dem Rahmen einer Netzwerkveranstaltung entsprungen, bei der die molekularbiologische Expertise unserer Kooperationspartner auf unsere strukturblogische Erfahrung getroffen ist. Es war allen Beteiligten schnell klar, dass diese Kombination sehr vielversprechend ist, was für dieses Projekt erfreulicherweise ebenfalls durch die Gutachter und erzielten Resultate bestätigt wurde.

Wieso haben Sie sich für die EU-Forschungsförderung entschieden?

In dem konkreten Fall hatten wir Zusagen sowohl von der Alexander von Humboldt Foundation als auch von der EU. Herr Dr. Viegas hat sich für das Programm der EU entschieden, da dieses zum einen im europäischen Rahmen etwas bekannter erschien und da es zu dem Zeitpunkt schon ‚richtige‘ Arbeitsverträge im Gegensatz zu Stipendien angeboten hat.

Was raten Sie Forschenden, die sich für eine EU-Forschungsförderung interessieren?

Aufgrund der (insbesondere formalen) Besonderheiten der EU Antragstellung ist es sehr zu empfehlen rechtzeitig das ausgezeichnete Beratungs- und Support-Angebot des HHU Forschungsmanagements in Anspruch zu nehmen. Zusätzlich sollte man sich gut mit dem Fragenkatalog der Gutachter vertraut machen, da diese die einzelnen Punkte separat bewerten müssen und dementsprechend alles aufgeführt sein sollte.

Laufzeit	Fördersumme HHU	Fördersumme gesamt	Förderprogramm
4. Mai 2015 bis 3. Mai 2017	EUR 159.460,80	EUR 159.460,80	Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowships (IF-EF)