

Kartierung des LZTR1-Signalwegs für personalisierte Krebstherapien

Henrik Nottelmann

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik / Dr. rer. nat. Vijay K. Ulaganathan

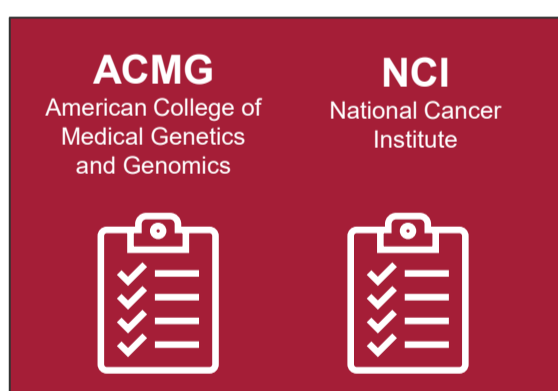
1. Einleitung & Hintergrund

- Etwa 90 % der Hirntumore werden durch überaktive Rezeptor-Tyrosinkinase-Signalwege angetrieben. Oft weisen die RTK-Gene selbst jedoch keine Mutation auf (1).
- LZTR1: Das Gen Leucine Zipper-like Transcription Regulator 1 (LZTR1) gilt als Schlüsselkomponente, da es die RTK-Signalwege regulieren kann, ohne dass Mutationen in den RTK-Genen selbst vorliegen (2).
- STAT3-verstärkende Keimbahn-Rezeptorvarianten kommen in vielen RTKs vor (3, 4, 5). Die Expressionsniveaus der RTKs werden durch LZTR1 reguliert.

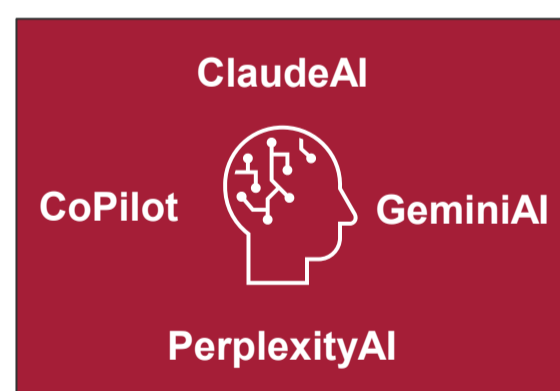
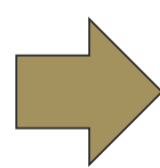
2. Zielsetzung

- Analyse: Kritische Untersuchung der wissenschaftlichen Literatur zur Beziehung zwischen LZTR1 und hoch-penetranter Krebs-Prädispositionsgene sowie bekannter Therapieziele.
- Kartierung: Erstellung eines molekularen Signalwegs mit therapierelevanten Interaktionspartnern von LZTR1.
- Das Verständnis der LZTR1-abhängigen Signalwege nutzen, um die therapeutische Relevanz von STAT3-eGRVs einzuordnen.

3. Methodik



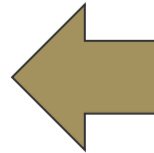
Zusammenstellung einer Liste hoch-penetranter Krebs-Prädispositionsgene (CPG-List) und FDA-zugelassener Therapieziele



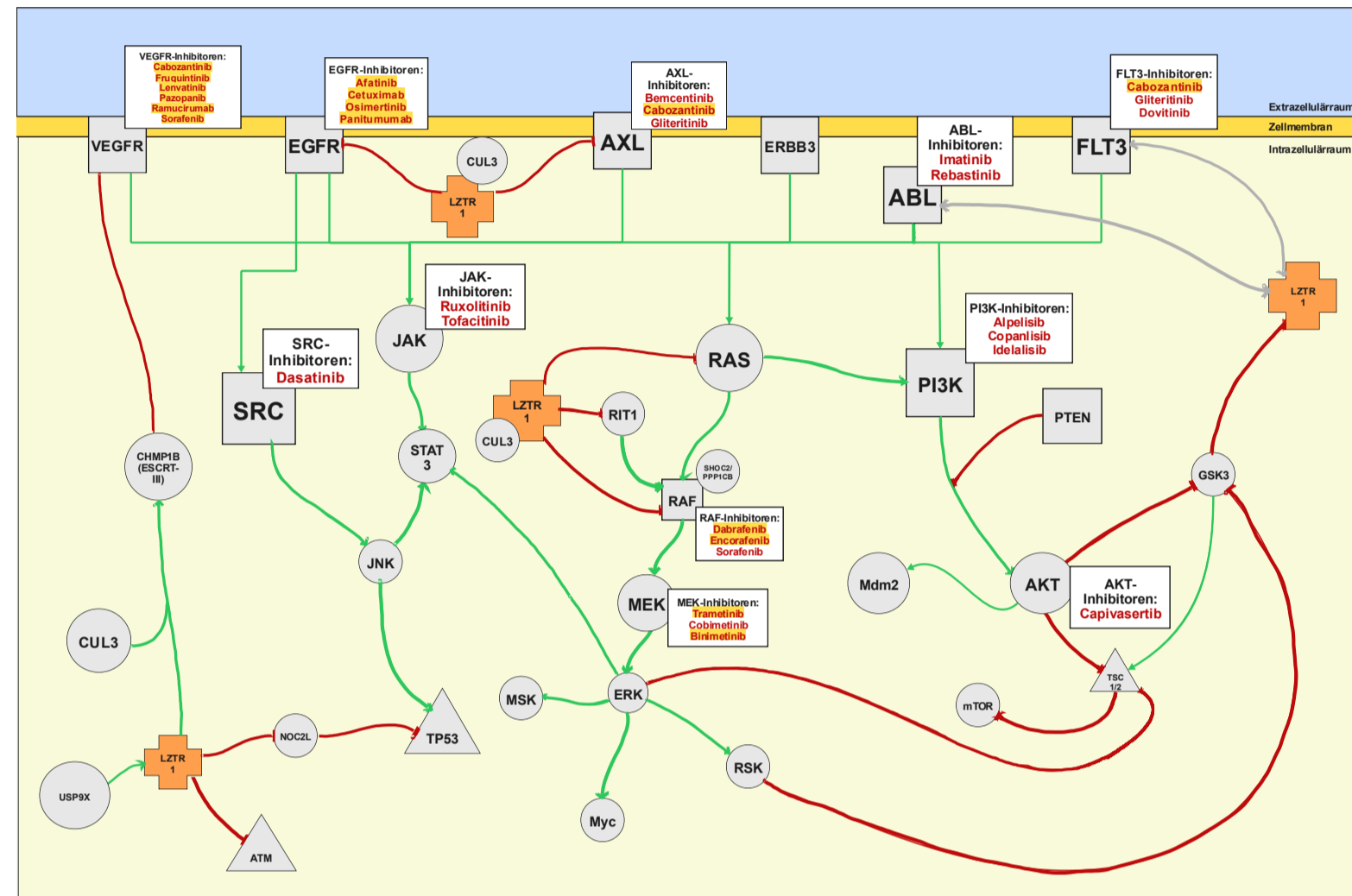
Einsatz von KI-Tools (Gemini, Perplexity, CoPilot, Claude) zur Identifizierung molekularer Verknüpfungen



Netzwerkverbindungen mithilfe von Kartonformen und Fäden physisch nachbauen



Vorbereitung der Gruppenaktivität: Erstellen von Kartonformen



Digitalisierte Version des LZTR1-Signalwegs

Roter Pfeil: Inhibition; Grüner Pfeil: Aktivierung; Grauer Pfeil: Unklare Interaktion; ■ → Therapieziel; ▲ → Prädispositionsgen; • ↔ Verbindungsmolekül; + → LZTR1

4. Ergebnisse:

Aus der Literaturrecherche und der Darstellung des Signalwegs leiten sich folgende Erkenntnisse ab:

- Der LZTR1-CUL3-Komplex fördert den Abbau von EGFR und AXL.
- LZTR1 fördert den Abbau von RAS, RIT1 und RAF.
- LZTR1 unterstützt den Abbau von VEGFR.
- Die Aktivität von LZTR1 wird durch GSK3 gehemmt, was zur Stabilisierung der RAS-Proteine führt.
- LZTR1 bindet an NOC2L und moduliert die p53-Aktivität.

5. Therapeutische Relevanz

- LZTR1-Mutationen können zu Resistenzen gegen Inhibitoren der BCR-ABL-Tyrosinkinase führen.
- LZTR1-Mutationen können zu Resistenzen gegen FLT3-Inhibitoren führen.
- LZTR1-Mutationen können zu Resistenzen gegen EGFR-Inhibitoren führen.

6. Diskussion & Fazit

Das Projekt zeigt die zentrale Rolle von LZTR1 in der Entstehung von Hirntumoren durch seine molekularen Interaktionen in der Zelle. Auch zeigt sich die therapeutische Relevanz von LZTR1-Mutationen durch die Förderung der Metastasierung sowie der Resistenzentwicklungen gegen etablierte RTK-Inhibitoren. Außerdem kann der Einfluss von STAT3-eGRVs durch Verlust- oder Gewinn-von-Funktion-Varianten im LZTR1-Gen modifiziert werden.

7. Literaturverzeichnis

- (1) The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature. 23. Oktober 2008;455(7216):1061–8.
- (2) Abe T, Umeki I, Kanno S, Ichiro, Inoue S, Ichi, Niihori T, Aoki Y. LZTR1 facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases. Cell Death Differ. März 2020;27(3):1023–35. doi:10.1038/s41418-019-0395-5
- (3) Ulaganathan VK, Speri B, Rapp UR, Ullrich A. Germline variant FGFR4 p.G388R exposes a membrane-proximal binding site. Nature. 2015 Dec 24;528(7583):570–4
- (4) Ulaganathan VK, Ullrich A. Membrane-proximal binding of STAT3 revealed by cancer-associated receptor variants. Mol Cell Oncol. 2016 May;3(3):e1145176.
- (5) Kogan D, Grabner A, Yanucil C, Faul C, Ulaganathan VK. STAT3-enhancing germline mutations contribute to tumor-extrinsic immune evasion. J Clin Invest. 2018 May 1;128(5):1867–72.

QR-Code:
Interaktive WebApp
des LZTR1-
Signalwegs

