



Pressemitteilung

Frei zur Veröffentlichung ab 21.03.2022, 18 Uhr. Bei Abdruck Belegexemplar erbeten.

Neue Studie zeigt Strategien zur zielgerichteten Therapie von nicht behandelbaren KRAS-Mutationen

Promega und Forschende der UCSF quantifizieren das Target-Engagement des am häufigsten mutierten Proteins bei Krebs

Walldorf, Deutschland (21.03.2022). Eine aktuell in **Nature Chemical Biology** veröffentlichte Studie zeigt neue Möglichkeiten für den Einsatz niedermolekularer Wirkstoffe gegen KRAS, dem am häufigsten mutierten Protein bei Krebs. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von Promega arbeiteten mit der Forschungsgruppe der University of California - San Francisco unter der Leitung von Dr. Kevan M. Shokat, einem weltweit führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet der KRAS-Biologie, zusammen, um die Bindung potenzieller therapeutischer Moleküle an häufige Mutanten des KRAS-Proteins zu untersuchen. Diese Studie repräsentiert die erste Beobachtung und Quantifizierung der direkten Bindung (Target-Engagement) von KRAS(G12D) und anderen onkogenen KRAS-Hotspot-Mutanten in Zellen unter Verwendung reversibel bindender Moleküle (Tracer).

KRAS und Krebs

KRAS ist ein Protein, das als "Hauptschalter" für die Regulierung der Zellproliferation dient. Es ist das am häufigsten mutierte Protein bei Krebs. Lange Zeit galt es als unmöglich, KRAS direkt mit Medikamenten zu adressieren, bis das Shokat-Labor 2013 kovalent an KRAS(G12C) bindende Wirkstoffe entdeckte. Bei KRAS(G12C) handelt es sich um eine häufige Mutante, bei der anstelle einer Glycin-Aminosäure ein Cystein auftritt. Diese Entdeckung führte zu einer zunehmenden Erforschung von Medikamenten und schließlich zu den ersten Inhibitoren, die auf KRAS(G12C) abzielen.

Allerdings stellten andere KRAS-Mutationen neue Herausforderungen dar. Alle bekannten Inhibitoren von KRAS(G12C) waren auf einen inaktiven Zustand des Proteins angewiesen, den andere Mutanten häufig nicht aufweisen. Die G12C-Mutation bot auch die Möglichkeit, Methoden zur Erforschung kovalent bindender Medikamente einzusetzen, die bei anderen Hotspot-Mutationen nicht anwendbar wären. Aus diesen Gründen galten Allele wie KRAS(G12D) und KRAS(G12V) weiterhin als nicht behandelbar.

Targeting von Hotspot-Mutanten zur Entdeckung neuer Wirkstoffe

In der in *Nature Chemical Biology* veröffentlichten Studie wurde ein Biolumineszenz-Resonanz-Energie-Transfer(BRET)-Test verwendet, um das Target-Engagement von RAS-Komplexen in lebenden Zellen zu quantifizieren. Die Forschenden stellten fest, dass die Switch-II-Tasche von KRAS eine bevorzugte Bindestelle für nicht-kovalente Liganden ist und die Bindung nicht vom Aktivierungszustand von KRAS abhängt. Diese Ergebnisse eröffnen neue Möglichkeiten, andere KRAS-Mutanten als G12C in der Arzneimittelforschung zu adressieren.

"Wir konnten nachweisen, dass einige dieser hochaggressiven Mutanten tatsächlich anfällig für niedermolekulare Inhibitoren sind", sagt Matt Robers, Senior Research Scientist bei Promega. "Mit unserer neuen Target-Engagement-Methode können wir die Bindung in lebenden Zellen messen und zeigen, dass die Bindung, die wir bei diesen Hotspot-Mutationen sehen, tatsächlich zu anti-proliferativen Effekten in den Bauchspeicheldrüsenkrebslinien führt."

Zusätzlich zu den BRET-Methoden zur Messung des Target-Engagements werden in der Studie auch Methoden der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) zur Beobachtung der reversiblen Ligandenbindung *in vitro* und zur Bestimmung des Zustands des KRAS-Proteins beschrieben. Die Autorinnen und Autoren erhoffen sich, dass die von ihnen beschriebenen Methoden ein wertvolles Hilfsmittel für Forschende sein werden, um Behandlungen für einige der aggressivsten KRAS-Mutationen zu entwickeln, von denen man bisher annahm, dass sie nicht behandelbar seien.

Promega bietet, basierend auf einer sensitiven Biolumineszenz-Plattform, eine umfassende Auswahl an Werkzeugen an, um die Entdeckung von Medikamenten für den RAS-Signalweg zu beschleunigen. Erfahren Sie mehr darüber auf der [Promega-Webseite](#).

Über Promega

Die Promega Corporation ist ein führender Anbieter innovativer Lösungen und technischer Unterstützung für die Life-Science-Branche. Das Portfolio des Unternehmens mit über 4.000

Produkten unterstützt biowissenschaftliche Forschung in Bereichen wie Zellbiologie, DNA-, RNA- und Proteinanalyse, Arzneimittelentwicklung, Identifizierung von Menschen und Molekulardiagnostik. Seit über 40 Jahren finden diese Produkte und Technologien immer mehr Anwendung und werden heute von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Technikerinnen und Technikern in Laboren der akademischen und staatlichen Forschung, der Forensik, der Pharmazie, der klinischen Diagnostik sowie bei landwirtschaftlichen und ökologischen Tests eingesetzt. Der Hauptsitz von Promega befindet sich in Madison, WI, USA, mit Niederlassungen in 16 Ländern und über 50 weltweiten Vertriebspartnern.

Seit 1997 ist die Promega GmbH als Tochtergesellschaft der Promega Corp. in Deutschland präsent und ist mit mehr als 110 Mitarbeitenden für den Vertrieb der Produkte des Promega-Konzerns in Deutschland, Österreich und Osteuropa zuständig.

Mehr Informationen finden Sie auf der [Webseite des Unternehmens](#).

Kontakt:

Dr. Anette Leue
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Promega GmbH
anette.leue@promega.com