



# Funktion af protease/inhibitor par i cellulær vækst og relaterede sygdomsmekanismer

Claus Oxvig



Molekylærbiologi: Ja  
Molekylær Medicin: Ja  
Bioteknologi: Ja

Øvrige medarbejdere: 1 postdoc, 1 TAP, 3 PhD. studerende,  
2 specialestuderende/bachelorstuderende

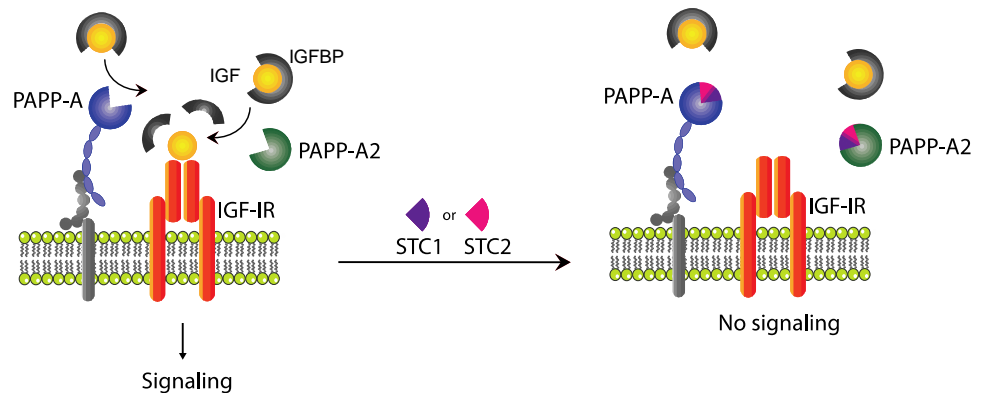
co@mbg.au.dk  
Bygning 3135, 202  
+4530362460

I CO lab arbejder vi med at forstå hvordan den ekstracellulære protease pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) – og dens inhibitorer fungerer i forskellige biologiske systemer.

PAPP-A kløver bindingsproteinet IGFBP, hvorved vækstoffaktoren insulin-like growth factor (IGF) frisættes. IGF stimulerer IGF-receptoren og er nødvendig for de fleste mammale cellers vækst. PAPP-A hæmmes af glycoproteinet STC (stanniocalcin), og tilsammen udgør STC, PAPP-A, IGFBP, IGF og IGF-R et regulatorisk system.

Denne protease er vigtige i centrale funktioner såsom cellulær vækst og derfor linket til en række sygdomme hvor de-reguleret cellevækst og proliferation er involveret, såsom cancer, reproduktion og hjertekar-sygdomme.

En central del af vores arbejde omhandler ligeledes at omsætte denne viden til udviklingen af biomarkører Og potentielle lægemidler, især antistofudvikling. Vi arbejder i fladen mellem grundforskning og molekylær medicin.



Generelt benytter vi molekylærbiologiske og protein- og biokemiske teknikker til at isolere og strukturelt karakterisere proteiner, hvis biologiske potentiale ikke er fuldt klarlagt. Med baggrund i de funktionelle og strukturelle data søges proteinets biologiske aktivitet belyst i relevante cellekulturer og dyremodeller, heriblandt mus og zebrafisk.

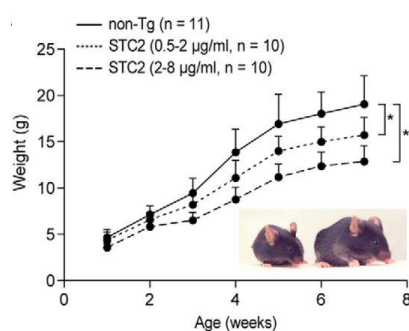
Et projekt involverer altid flere forskellige teknikker. Dette giver en god indsigt i mange forskellige teknikker, der kan bruges fremover.

## Eksempler på metoder

Design af ekspressionskonstrukt, PCR, mutagenese, ekspressionskloning, qPCR, protein ekspression og proteinoprensning, enzymkinetik, ELISA, Western Blot, TEM, Cryo-EM, biacore, flowcytometri, histologi, immunofluorescens, fluorescensmikroskopi, cellerarbejde, dyremodeller.



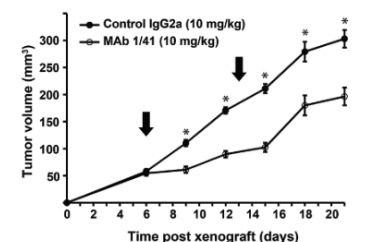
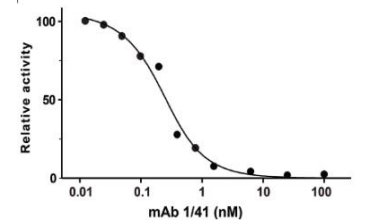
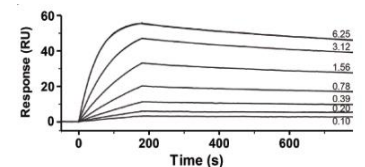
Transgene zebrafisk med PAPP-A knockout brugt i en model for bruskudvikling



En transgen mus, som udtrykker STC2 har samme fænotype, som PAPP-A knockout-musen. Eksperimentet viser, at STC2 fungerer *in vivo* som en regulator af PAPP-A's aktivitet



Behandling af åreforkalkning. Udvikling af kolesterolholdige "plaques" ses som røde pletter på musens aorta. De to kar til højre stammer fra mus, som er behandlet med en inhibitor af PAPP-A's proteolytiske aktivitet.



Behandling af cancer - udvikling af et højaffint inhibitorisk antistof imod PAPP-A. Øverst vises biacoreeksperiment for bestemmelse af KD (97 pM) og kinetisk analyse (Ki = 135 pM). Nederste figur illustrerer brug af inhibitoren i en simpel musemodel for tumor-vækst (xenograft-model). Tumorer i behandlede mus vokser langsommere som følge af to injektioner.

## Eksempler på projekter

- Rollen af IGF-regulering på Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)
- Indflydelse af kønshormoner på PAPP-As proteolytiske funktion
- Strukturel analyse af PAPP-A samt dens inhiberede kompleks med STC
- PAPP-A og STCs ekstracellulære regulering af langerhanske øer
- PAPP-As involvering i ciliaudvikling
- PAPP-As rolle i knogledannelse og bruskudvikling *in vitro* og *in vivo*