



## Doctoral Thesis

# Synthetic lethal screening in *Drosophila melanogaster* reveals novel kinases that can suppress Pten loss-of-function in vivo

**Author(s):**

Basu, Sreya

**Publication Date:**

2009

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005941222> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr.18574

**Synthetic lethal screening in *Drosophila melanogaster* reveals novel kinases that can suppress Pten loss-of-function *in vivo***

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

**DOCTOR OF SCIENCES**

presented by

**SREYA BASU**

Master of Science, Indian Institute of Science, Bangalore, India

Date of birth 3<sup>rd</sup> August, 1981

Citizen of India

accepted on the recommendation of

Professor Dr. Wilhelm Krek

Professor Dr. Christian Frei

Professor Dr. Renato Paro

2009

---

# Abstract

The Pi3K signaling pathways control key aspects of cellular growth, survival and proliferation. In these pathways, mutations of several components are known to be implicated in various types of cancer. One example is the tumor suppressor Pten whose loss-of-function leads to over-activation of Pi3K signaling, and hence to uncontrolled growth and proliferation. A better understanding of how different signaling inputs are integrated into the Pten-Pi3K networks will provide potential targets for novel therapeutic treatments of cancer.

With *Drosophila* as a model organism, we attempted to identify novel interactors of Pten, using a cell-based RNAi microarray approach coupled to the principle of synthetic lethality. Here we report the results of RNAi screening performed with the kinase/phosphatase protein families in *Drosophila* Kc167 cells. This led to the discovery of Heartless, Tssk1, and Sik2 as novel synthetic lethal kinases for Pten which can additionally suppress overgrowth *in vivo* induced by Pten loss-of-function. These kinases are potentially exciting candidates as anti-cancer targets, and will provide new insights into control and regulation of Pi3K signaling.

---

# Zusammenfassung

Die Pi3-Kinase Signaltransduktionswege sind wesentliche verantwortliche für die Kontrolle des Wachstums, dem Überleben und der Teilung einer Zelle. Für einige Komponenten dieser Signaltransduktionswege sind Mutationen bekannt welche Krebs verursachen können. Ein Beispiel ist der Tumorsuppressor Pten, der in verschiedenen Krebsarten mutiert ist und zu einer Überaktivierung des Pi3-Kinase-Signaltransduktionsweges führt. Aus diesem Grund ist es wichtig ein besseres Verständnis für die Funktionsweise des Pten-Pi3K Netzwerkes zu erlangen, um dadurch neue therapeutische Angriffspunkte zur Krebsbehandlung zu erhalten.

Mit Drosophila als Modellorganismus wollten wir neue Interaktionspartner des wohlbekanntes Tumorsuppressors Pten identifizieren. Dazu verwendeten wir das Prinzip der synthetischen Letalität in Kombination mit einem Zell basierenden RNAi array Ansatz.

Hier zeigen wir die Ergebnisse des RNAi Screens, der mit allen Drosophila Kinasen und Phosphatasen in Kc167 Zellen durchgeführt wurde. Dies führte zur Entdeckung von Heartless, einem Tsk1 Homolog und einem Sik2 Homolog als neue Kinasen, deren RNAi in Abwesenheit von Pten zu Letalität führten. Zusätzlich konnten wir in vivo zeigen, dass deren Knockdown in der Lage ist das übermäßige Wachstum, das durch den Verlust von Pten verursacht wird, aufzuheben. Diese Resultate schaffen die Basis für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente und erweitern unser Wissen über die Interaktionen des Pi3-Kinase Signaltransduktionsweges