

Bekanntes Protein – neue Funktion: tBID kann direkt Zelltod auslösen

Wissenschaftler:innen weisen dem Protein tBID, welches bisher nur in einer Vermittlerrolle mit Zelltod und Krebs in Verbindung gebracht wurde, eine neue Funktion zu. tBID selbst kann den kontrollierten Zelltod (Apoptose) auslösen. Möglicher neuer Ansatz für die Krebstherapie / Veröffentlichung im „EMBO Journal“.

Das Protein tBID kann den programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen durch Schädigung der Energielieferanten der Zellen, der Mitochondrien. Apoptose ist für die Aufrechterhaltung des Gewebegleichgewichtes unerlässlich. Darüber hinaus spielt Apoptose eine entscheidende Rolle als Abwehrmechanismus und bei der Beseitigung geschädigter oder überflüssiger Zellen im Körper. Eine gestörte Apoptose wird mit vielen menschlichen Krankheiten – von Krebs und Autoimmunkrankheiten bis zu neurologischen Störungen und Herzversagen – in Verbindung gebracht. Die Entdeckung von Professorin Ana J. Garcia-Saez und ihren Mitarbeiter:innen und Kolleg:innen am CECAD Exzellenzcluster für Altersforschung der Universität zu Köln, dass das Protein tBID, das bislang als Signalüberträger galt, auch Apoptose ausführen kann, könnte künftig therapeutisch gegen bösartige Zellen wie beispielsweise Krebszellen angewendet werden. Der Artikel „tBID can act as a BAX-like effector of apoptosis“ wurde jetzt im EMBO Journal veröffentlicht.

Das Protein tBID gehört zu der Familie der BCL-2-Proteine, welche von grundlegender Bedeutung für die selbstbestimmte Apoptose von Zellen und das Gewebegleichgewicht sind. Aufgrund der sich überschneidenden Funktionen dieser Proteinfamilie ist ihre individuelle Untersuchung eine besondere Herausforderung. Garcia-Saez und ihr Team machten es sich zur Aufgabe, die Rolle der verschiedenen Familienmitglieder zu charakterisieren. Mit Hilfe von Zelllinien, denen ein Großteil der BCL-2-Proteine fehlt, konnte die Funktion von tBID bestimmt werden. Zudem wurde modernste Mikroskopie (konfokal, STED und Elektronenmikroskopie) eingesetzt, um die Auswirkungen von tBID an der Mitochondrienmembran in der Zelle im Detail zu analysieren. Auch konnte durch die Aktivierung von tBID eine zelluläre Infektion mit dem Bakterium *Shigella flexneri* bekämpft und Blutkrebszellen (Leukämie) abgetötet werden. Zudem zeigten die Forscher:innen, dass die Apoptose, die durch tBID ausgelöst wird, unabhängig von anderen bekannten Apoptosesignalwegen ist.

„Für uns ist es besonders erstaunlich, dass uns eigentlich bekannte Proteine nach vier Jahrzehnten immer noch überraschen. Die Erkenntnis, dass ein Protein, das zwanzig Jahre lang als Signalüberträger galt, unter bestimmten Bedingungen eine Effektorfunktion hat, ist umwerfend“, sagt Garcia-Saez. Diese nun bekannte Funktion von tBID könnte künftig in der Medizin genutzt werden. „Zum Beispiel könnte durch die Aktivierung von tBID Apoptose ausgelöst werden, wenn andere bekannte Apoptosesignalwege nicht funktionieren oder die ausführenden Proteine fehlen“, fügt die Forscherin hinzu. „Die Aktivierung von tBID könnte auch bei *Shigella*-Infektionen helfen, bei denen die Proteine, die üblicherweise Apoptose auslösen, nicht aktiviert werden.“

Die Arbeiten für diese Studie begannen am IFIB (Interfakultäres Institut für Biochemie) in Tübingen und wurden am CECAD-Forschungszentrum, Institut für Genetik, im Kern des Garcia-Saez-Labors, zusammen mit den Laboren von Professor Dr. Hamid Kashkar und Dr. Lukas Frenzel und externen Kooperationspartner:innen der Universität Nebraska und dem Labor von Andreas Villunger (CeMM

Research Center und Universität Innsbruck) weiterentwickelt.

Veröffentlichung:

Flores-Romero H, Hohorst L, John M, Albert MC, King LE, Beckmann L, Szabo T, Hertlein V, Luo X, Villunger A, Frenzel LP, Kashkar H and Garcia-Saez AJ. tBID can act as a BAX-like effector of apoptosis. EMBO J 2021

<https://www.embopress.org/doi/10.15252/emboj.2021108690>