

Neue CeMM-Studie entlarvt zentralen Regulator für Zellwachstum

Wer kontrolliert RAS, einen der entscheidendsten Regulatoren des Zellwachstums? Das Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften berichtet online in der Zeitschrift Science über die Entschlüsselung eines neuen Mechanismus, durch den RAS-Proteine, die eine zentrale Rolle in der Krebsentstehung spielen, in ihrer Aktivität und Lokalisierung reguliert werden.

Von den mehr als 23.000 Genen im menschlichen Genom nimmt nur eine Handvoll eine sehr zentrale Rolle bei der Signaltransduktion und Wachstumsregulierung ein. Drei dieser Gene, die für RAS-Proteine kodieren, sind besonders wichtig, da sie bei über 25% der menschlichen Krebserkrankungen mutiert sind. Die Prozesse rund um die RAS Gene sind darüber hinaus auch für eine Vielzahl seltener genetischer Entwicklungsstörungen beim Menschen verantwortlich, den RASopathien. RAS-Proteine sind zentrale, essentielle Regulatoren des Zellwachstums und der Krebsentstehung, und jeder Regulator von RAS ist von grundlegender Bedeutung für Krebs und andere Erkrankungen.

Ausgehend vom Interesse, die zugrundeliegenden genetischen Determinanten der Arzneimittelwirkung bei onkologischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems zu verstehen, berichtet das CeMM gemeinsam mit der MedUni Wien jetzt über die Identifizierung des LZTR1-Gens und seiner Funktion. LZTR1 ist mit einer Vielzahl seltener Krankheiten sowie Krebserkrankungen assoziiert. Nun wurde seine Bedeutung in Verbindung mit RAS-Proteinen identifiziert. Diese Erkenntnisse bedeuten einen großen Fortschritt für die Zellbiologie, da sie einen bisher unbekannten Schlüsselregler für einen ans sich sehr gut untersuchten und charakterisierten zellulären Signalweg aufzeigen. Darüber hinaus sind die Erkenntnisse von weitreichender Bedeutung, da sie nicht nur Aufschluss über die Regulierung eines zentralen, wachstumsfördernden Proteins geben, sondern auch eine molekulare Erklärung für die Beteiligung von LZTR1 in vielen verschiedenen Erkrankungen liefern. Dazu zählen beispielsweise unterschiedliche Arten von Gehirn- und Kinderkrebserkrankungen aber auch Entwicklungspathologien wie das Noonan-Syndrom.

Das Forschungsteam von Giulio Superti-Furga fand heraus, dass das Protein LZTR1 zusammen mit seinem Partner Cullin 3 eine kleine molekulare Markierung namens Ubiquitin an RAS-Proteine anheftet. Dabei zeigten Ubiquitin-modifizierte RAS-Proteine eine veränderte Lokalisation und Abundanz innerhalb der Zelle. Mutationen in oder Inaktivierung von LZTR1 führten zu einer Zunahme von RAS-abhängigen zellulären Signalwegen und schließlich zu einer Dysregulation von Zellwachstum und Differenzierung. LZTR1 wirkt somit als Bremse von RAS Proteinen und deren Aktivität in der Zelle.

Giulio Superti-Furga, Leiter der Studie, wissenschaftlicher Direktor des CeMM und Professor für medizinische Systembiologie an der Medizinischen Universität Wien erklärt: „Die Studie ist Teil eines langfristigen Bemühens, den Mechanismus von Krebsmedikamenten zu verstehen, die in der Leukämiebehandlung und darüber hinaus Anwendung finden. Ich finde es wissenschaftlich sehr erfreulich, zur Entdeckung eines neuen, grundlegenden Aspekts der Regulation von RAS-Proteinen beigetragen zu haben, da sie zu den entscheidendsten zellulären Wachstumsregulatoren zählen.“ Johannes Bigenzahn, Postdoktorand und Erstautor der Studie, fügt hinzu: „Es ist sowohl aus

medizinischer als auch aus wissenschaftlicher Sicht sehr spannend, einen Mechanismus zu finden, der hinter so vielen verschiedenen genetischen Erkrankungen und vielen ungewöhnlichen Krebsformen steckt. Es ist zu erwarten, dass unsere Entdeckung in Zukunft zur Entwicklung neuer Therapiestrategien für RAS-abhängige Erkrankungen führen kann.“

Die in Science erschienene Studie wurde in enger Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Marek Mlodzik an der Mount Sinai Icahn School of Medicine in New York und Thijn Brummelkamp, Netherlands Cancer Institute in Amsterdam und Adjunct PI am CeMM durchgeführt. Eine parallele Studie, die von der Arbeitsgruppe von Anna Sablina und Kollegen an der belgischen Universität KU Leuven durchgeführt wurde, bestätigt und erweitert die am CeMM gewonnenen Erkenntnisse und bekräftigt die Schlüsselrolle von LZTR1 für die Regulation des Zellwachstums und der Differenzierung.

Publikation: “LZTR1 is a regulator of RAS ubiquitination and signaling” wurde am 15. November 2018, in Science publiziert. DOI:10.1126/science.aap8210.

Autoren: Johannes W. Bigenzahn, Giovanna M. Collu, Felix Kartnig, Melanie Pieraks, Gregory I. Vladimer, Leonhard X. Heinz, Vitaly Sedlyarov, Fiorella Schischlik, Astrid Fauster, Manuele Rebsamen, Katja Parapatics, Vincent A. Blomen, André C. Müller, Georg E. Winter, Robert Kralovics, Thijn R. Brummelkamp, Marek Mlodzik, Giulio Superti-Furga

Förderung: Diese Studie wurde vom Europäischen Forschungsrat (ERC), dem Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF), und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) gefördert.

Originalpublikation:

“LZTR1 is a regulator of RAS ubiquitination and signaling” wurde am 15. November 2018, in Science publiziert. DOI:10.1126/science.aap8210.

Weitere Informationen:

<https://cemm.at/news/>

<https://vimeo.com/300926720>

<http://science.sciencemag.org/content/early/2018/11/14/science.aap8210>