

## Pressemitteilung

Universität Innsbruck

Mag. Susanne Röck

25.01.2021

<http://idw-online.de/de/news761757>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen  
Biologie, Chemie, Medizin  
überregional



## Neuer Mechanismus schützt vor Krebszellwanderung und Gewitter im Gehirn

**3BP Proteine hemmen den Stoffwechsel-Treiber MTOR – ein Signalprotein, das bei Tumorerkrankungen und Entwicklungsstörungen des Gehirns eine zentrale Rolle spielt. Zu diesem Ergebnis, das neue Chancen für personalisierte Therapien bei Krebs und neuronalen Erkrankungen eröffnen könnte, kamen Wissenschaftler\*innen der Universität Innsbruck und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) gemeinsam mit der Medizinischen Universität Innsbruck und einem europaweiten Forschungsnetzwerk. Sie publizierten ihre Arbeit in der renommierten Fachzeitschrift Cell.**

Das Signalprotein MTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) ist ein Sensor für Nährstoffe wie Aminosäuren und Zucker. Wenn genügend Nährstoffe zur Verfügung stehen, kurbelt MTOR den Stoffwechsel an und sorgt dafür, dass ausreichend Energie und Bausteine für das Wachstum und die Funktion aller Zellen im menschlichen Körper zur Verfügung stehen. „Weil MTOR ein derart zentraler Schalter für den Stoffwechsel ist, führen Fehler in seiner Aktivierung zu ernstesten Krankheiten. Dies sind zum Beispiel Krebserkrankungen, die mit übermäßiger Stoffwechselaktivität, Zellwachstum und -ausbreitung einhergehen. Auch Fehlentwicklungen des Nervensystems, die zu Schwierigkeiten in der Reizverarbeitung bis hin zu Verhaltensstörungen und Epilepsie führen, können die Folge sein, wenn MTOR fehlgeschaltet ist“, erklärt Kathrin Thedieck, Professorin für Biochemie an der Uni Innsbruck.

Um Fehler in der MTOR-basierten Signalverarbeitung zu verhindern, kontrolliert die Zelle seine Aktivität sehr genau. Dies tut sie unter anderem durch sogenannte Suppressoren. Das sind Moleküle, die ein Protein hemmen und dabei helfen, seine Aktivität zu dosieren. Der TSC Komplex ist so ein Suppressor für MTOR. Er ist nach der Erkrankung, die sein Fehlen hervorruft, benannt – der Tuberosen Sklerose (engl. tuberous sclerosis, TSC). Der TSC Komplex sitzt gemeinsam mit MTOR an kleinen Strukturen in der Zelle, den sogenannten Lysosomen, und hält dort MTOR in Schach. Wenn der TSC Komplex - beispielsweise durch Veränderungen (Mutationen) in einer seiner Komponenten - nicht mehr am Lysosom bleibt, kann dies zu übermäßiger MTOR Aktivität mit schweren gesundheitlichen Folgen führen.

### Protein mit Ankerfunktion

Die Teams um Kathrin Thedieck an der Universität Innsbruck und Christiane Opitz am DKFZ erforschten deshalb, auf welche Weise der TSC Komplex an Lysosomen bindet. Hierbei entdeckten sie, dass die G3BP Proteine (Ras GTPase-activating protein-binding protein) zusammen mit dem TSC Komplex an Lysosomen sitzen. Dort bilden die G3BP Proteine einen Anker, der dafür sorgt, dass der TSC Komplex an die Lysosomen binden kann. Diese Ankerfunktion spielt in Brustkrebszellen eine entscheidende Rolle. Ist die Menge von G3BP Proteinen in Zellkulturen vermindert, so führt dies nicht nur zu einer erhöhten MTOR Aktivität, sondern steigert auch die Ausbreitung der Zellen. Wirkstoffe, die MTOR hemmen, verhindern diese Ausbreitung. In Brustkrebspatient\*innen korreliert eine niedrige G3BP Menge mit einer schlechteren Prognose. „G3BP Proteine könnten daher interessante Marker sein, um personalisierte Therapien zu entwickeln und die Effizienz von Medikamenten, die MTOR hemmen, zu verbessern“, so Christiane Opitz vom DKFZ.

Auch im Gehirn hemmen die G3BP Proteine MTOR. Im Zebrafisch, einem für die Pharmaforschung wichtigen Tiermodell, beobachteten die Forscher\*innen Störungen der Gehirnentwicklung, wenn G3BP fehlt. Dies führt zu neuronaler

Hyperaktivität ähnlich wie bei Epilepsie im Menschen. Diese neuronalen Entladungen konnten durch Wirkstoffe, die MTOR hemmen, unterdrückt werden. „Wir hoffen deshalb, dass Patient\*innen mit neurologischen Erkrankungen, bei denen die G3BP Proteine fehlerhaft sind, von MTOR-gerichteten Wirkstoffen profitieren könnten. Hier stehen wir noch am Anfang und möchten dies zukünftig gemeinsam mit unserem Forschungsnetzwerk weiter untersuchen“, sagt Kathrin Thedieck von der Universität Innsbruck. Zu diesem zählt auch Lukas A. Huber, Direktor der Zellbiologie der Medizinischen Universität Innsbruck, der sich über den gemeinsamen Erfolg freut: „Durch diese, bereits so erfolgreiche Zusammenarbeit entsteht gerade ein starker Forschungsschwerpunkt zu MTOR und Lysosomen an den beiden Innsbrucker Universitäten, und ich sehe unseren nächsten Projekten schon mit Spannung entgegen“, so Lukas A. Huber.

Die Studie ist in der Fachzeitschrift Cell erschienen. Ihre Autor\*innen wurden u.a. von der deutschen Tuberosöse Sklerose Stiftung, der niederländischen Stiftung TSC Fonds, dem österreichischen Wissenschaftsfonds, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Europäischen Union im Rahmen des Brustkrebskonsortiums MESI-STRAT (<http://www.mesi-strat.eu>) gefördert.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Univ.-Prof. Dr. Kathrin Thedieck  
Lab for Metabolic Signaling  
Institut für Biochemie  
Universität Innsbruck  
Tel: +43 512 507 - 57500  
Email: [kathrin.thedieck@uibk.ac.at](mailto:kathrin.thedieck@uibk.ac.at)

Christiane Opitz  
Brain cancer metabolism group B350  
German Cancer Research Center, DKFZ, INF 280, Heidelberg, Germany  
Tel: +49 176 95523393  
Email: [c.opitz@dkfz.de](mailto:c.opitz@dkfz.de)

Originalpublikation:

G3BPs tether the TSC complex to lysosomes and suppress mTORC1 signaling.  
Cell 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.024>



Die Comic-Graphik zeigt G3BP (G), das den TSC-Komplex an ein Lysosom bindet, und so das MTOR (alias Thor) Signalprotein daran hindert, aktiv zu werden.  
Christoph Luchs



Univ.-Prof. Dr. Kathrin Thedieck, Lab for Metabolic Signaling, Institut für Biochemie, Universität Innsbruck  
Andi Friedle