Wechselspiel der Gene – Kaum bekannter Transkriptionsfaktor RFX7 hat zentrale Bedeutung bei Wachstum und Krebs

In der Krebsforschung stehen Proteine im Fokus, die oft verändert in Tumoren auftreten und eine wichtige Rolle bei Krebserkrankungen spielen können. Das RFX7-Protein, ein weitgehend unbekannter Transkriptionsfaktor, wurde kürzlich mit Lymphdrüsenkrebs in Verbindung gebracht. Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung (FLI) in Jena konnten nun die Funktionsweise dieses Proteins teilweise aufklären. RFX7 fungiert als Tumorsuppressor und wirkt der Entstehung von Krebs entgegen. Nach eigener Aktivierung aktiviert er weitere Tumorsuppressoren und hemmt wichtige Wachstumsregulatoren. Die Reaktivierung von RFX7 könnte daher von zentraler Bedeutung für die Krebsforschung sein.

Jena. Der biologische Prozess der Zellteilung ist für das Wachstum und die Fortpflanzung aller Lebewesen essentiell. Bestimmte Proteine können durch ihre Aktivität diesen Teilungsprozess steuern und die Vermehrung von Zellen kontrollieren. Der Verlust dieser Kontrolle ist daher ein wichtiges Merkmal der Krebsentstehung. Proteine, die die Zellteilung fördern, tragen so auch oft zur Entstehung von Krebs bei (Onkoproteine). Gleichfalls können Proteine aber auch die Zellteilung hemmen und als sogenannte Tumorsuppressoren der Entstehung von Krebs entgegenwirken. Der wohl bekannteste Vertreter davon ist der Transkriptionsfaktor p53. Dieses Protein ist in der Lage, den Prozess der Zellteilung gezielt zu unterbrechen, um die Vermehrung gestresster und entarteter Zellen zu stoppen. Das verschafft der Zelle Zeit, um vorhandene Schäden durch interne Reparaturmechanismen zu beheben. Sind diese jedoch zu gravierend und nicht vollständig reparabel, dann wird ein internes „Selbstzerstörungsprogramm“ eingeleitet und die Zelle hört auf, sich zu vermehren.

Transkriptionsfaktoren spielen sehr oft bei der Entstehung von Krebs eine wichtige Rolle, da sie für gewöhnlich viele Gene regulieren. Die Mutation eines Transkriptionsfaktors hat dadurch weitreichende Konsequenzen für eine Zelle und kann, wie bei p53, die Krebsentwicklung stark begünstigen: p53 liegt in circa der Hälfte aller Tumore mutiert vor oder ist in den übrigen Tumoren verschiedenartig deaktiviert. Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena haben nun Teile des Netzwerkes der Gene genauer untersucht, die über p53 reguliert werden: Durch p53 wird das Protein RFX7 aktiviert, ein weiterer Transkriptionsfaktor und Tumorsuppressor, der wiederum sein eigenes Netzwerk von Genen aktiviert.

Neuartiger Tumorsuppressor RFX7

„Das RFX7-Protein ist wie p53 ein Transkriptionsfaktor, dessen erhöhte Mutationsrate erst kürzlich dank modernster Analysemethoden in Lymphdrüsenkrebs festgestellt wurde, der aber im Gegensatz zu p53 noch kaum erforscht ist“, erläutert PD Dr. Martin Fischer, Laborleiter in der Forschungsgruppe Hoffmann am FLI. Neben Krebs wurden bislang auch metabolische und neurologische Erkrankungen mit RFX7 in Verbindung gebracht – wesentliche Hindernisse für ein gesundes Altern.

Die Forschenden fanden nun heraus, dass in Folge von Stress das Protein RFX7 durch p53

Alle Rechte: © DeutschesGesundheitsPortal | HealthCom | www.deutschesgesundheitsportal.de

angeschaltet wird, und dass viele der durch RFX7 regulierten Gene gleichfalls bekannte Tumorsuppressoren sind. „Dass RFX7 seine Funktion als Tumorsuppressor durch die Kontrolle anderer Tumorsuppressoren auszuüben scheint und damit indirekt auch p53 befähigt, diese Proteine zu regulieren, ist äußerst spannend für uns“, berichtet Steve Hoffmann, Leiter der Bioinformatik-Forschungsgruppe am FLI. „Durch die Identifikation der RFX7-Zielgene waren wir in der Lage Tumordatenbanken systematisch nach Veränderungen der Genregulation zu durchforsten. In Krebsgeweben scheint RFX7 häufig inaktiv zu sein, auch wenn es nicht mutiert vorliegt“.

Kontrollinstanzen p53 und RFX7 – Hemmung von mTORC1 und AKT

Das Zellwachstum ist eine wesentliche Vorbereitung für die Zellteilung. Besonders wichtig sind dabei die Kinasen AKT und mTORC1; beides Enzyme, die durch Wachstumsfaktoren und andere externe Signale aktiviert werden und sowohl die Tumorentwicklung als auch das Zellwachstum fördern können. Bei Krebserkrankungen sind diese beide Kinasen oft übermäßig aktiv, beim Alternsprozess spielt mTORC1 eine wichtige Rolle. Bereits länger ist bekannt, dass p53 die beiden Kinasen AKT und mTORC1 hemmen kann, um der Entstehung von Krebs entgegenzuwirken.

„Die Kontrolle der für das Überleben wichtigen und damit kritischen Kinasen durch p53 ist daher für die Zellfitness enorm wichtig“, erläutert Dr. Fischer. Die Entschlüsselung der zugrundeliegenden Mechanismen hat sich bisher jedoch als sehr schwierig erwiesen. Bislang konnten auch nur einige wenige Proteine nachgewiesen werden, die bei der über p53-vermittelten Hemmung von AKT und mTORC1 eine Rolle spielen. Das Jenaer Forscherteam um Dr. Fischer und Prof. Hoffmann fand nun heraus, dass p53 den Transkriptionsfaktor RFX7 unbedingt braucht, um beide Kinasen hemmen zu können, was einmal mehr die Bedeutung von RFX7 für die zukünftige Krebsforschung unterstreicht.

Durch die jetzt gelungene Kartierung der von RFX7-kontrollierten Gene wurde u.a. der Stoffwechselregulator DDIT4 identifiziert, der durch p53 indirekt über den Tumorsuppressor RFX7 aktiviert wird. Die in der Fachzeitschrift „Oncogene“ veröffentlichten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die p53/RFX7-abhängige Hemmung von AKT über DDIT4 vermittelt wird. „Die Untersuchung weiterer Zielgene von RFX7 könnte uns dabei helfen aufzudecken, wie genau die Regulierung der mTORC1-Signalgebung in Abhängigkeit von p53 und RFX7 vermittelt wird“, gibt Dr. Fischer einen Ausblick für die Zukunft.

Nährstoffangebot beeinflusst mTORC1-Regulation

In der Krebsforschung werden meist Tumorproben von Erkrankten verwendet, deren Zellen im Labor in Petrischalen kultiviert werden. Das dabei verwendete Zellkulturmedium mit den darin enthaltenden Nährstoffen entspricht jedoch nicht eins zu eins den realen Bedingungen in einem normalen Organismus. Derartige Zelllinien mit einem nicht-physiologischen Angebot an Nährstoffen wurden aber bei früheren und aktuellen Studien zur Regulation von mTORC1 genutzt. „Die Verfügbarkeit von Nährstoffen scheint für die Regulierung von mTORC1 aber ein äußerst kritischer Faktor zu sein“, unterstreicht Steve Hoffmann, „was im experimentellen Versuch eine sorgfältige Berücksichtigung der Kulturbedingungen erforderlich macht“.

Im Zellkulturmedium unter den herkömmlichen, nicht-physiologischen Nährstoffbedingungen ist mTORC1 besonders aktiv und kann durch Aktivierung von p53 und RFX7 gehemmt werden. Bei Verwendung physiologischer Nährstoffbedingungen ist dagegen die Aktivität von mTORC1 deutlich geringer und kann durch Aktivierung von p53 und RFX7 auch nicht weiter verringert werden. Unter diesen Bedingungen führt der Verlust von p53 oder RFX7 zu einer erhöhten Aktivität von mTORC1. „Die Ergebnisse unter physiologischen Nährstoffbedingungen spiegeln die realen Bedingungen im Organismus, also auch in einem Erkrankten, deutlich besser wider. Ist p53 oder RFX7 mutiert, ist die Aktivität der mTORC1-Kinase vermutlich erhöht, so dass dadurch die Tumorentwicklung

Alle Rechte: © DeutschesGesundheitsPortal | HealthCom | www.deutschesgesundheitsportal.de

begünstigt wird“, unterstreicht Dr. Fischer.

Reaktivierung von RFX7 für die Krebstherapie sinnvoll?

„Unsere Ergebnisse zeigen, wie RFX7 als neuartiger Tumorsuppressor fungiert: er aktiviert weitere Tumorsuppressoren, wie den Stoffwechselregulator DDIT4, und hemmt wichtige Wachstumsregulatoren, wie die Kinasen AKT und mTORC1,“ fasst Dr. Fischer zusammen. „Noch offen ist die Frage, über welche weiteren Funktionen RFX7 die Entstehung von Krebs steuert sowie metabolische und neurologische Prozesse reguliert. Wir wollen daher in Zukunft herausfinden, wie der Transkriptionsfaktor RFX7 selbst reguliert wird. Das ist deshalb wichtig zu wissen, da RFX7 im Gegensatz zu p53 in vielen Tumoren zwar deaktiviert vorliegt, aber nicht mutiert zu sein scheint. Eine Reaktivierung von RFX7 könnte daher für die Krebstherapie sinnvoll sein.“

Die aktuellen Forschungsergebnisse zur neuen Funktion von RFX7 und seiner Bedeutung für den Tumorsuppressor p53 wurden jüngst beim „18th international p53 Workshop“ in Israel einem breiten Fachpublikum präsentiert.
https://www.weizmann.ac.il/conferences/P53W2020/program

Publikationen

p53-mediated AKT and mTOR inhibition requires RFX7 and DDIT4 and depends on nutrient abundance. Coronel L, Häckes D, Schwab K, Riege K, Hoffmann S, Fischer M. Oncogene. 2022, 41(7):1063-1069. doi: 10.1038/s41388-021-02147-z.

Transcription factor RFX7 governs a tumor suppressor network in response to p53 and stress. Coronel L, Riege K, Schwab K, Förste S, Häckes D, Semerau L, Bernhart SH, Siebert R, Hoffmann S, Fischer M. Nucleic Acids Res. 2021, 49(13), 7437-7456. doi: 10.1093/nar/gkab575.

Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena widmet sich seit 2004 der biomedizinischen Alternsforschung. Rund 350 Mitarbeiter aus ca. 40 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter http://www.leibniz-fli.de.

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 97 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbünden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 20.500 Personen, darunter 11.500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Das Finanzvolumen liegt bei 2 Milliarden Euro. (http://www.leibniz-gemeinschaft.de).

Alle Rechte: © DeutschesGesundheitsPortal | HealthCom | www.deutschesgesundheitsportal.de

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“

Alle Rechte © DeutschesGesundheitsPortal.de/HealthCom