

**+++Bitte Sperrfrist beachten: 15.11.2018, 20:00h+++**

## **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.**

(Wien, 15. November 2018) 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 unbekanntem 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.

**+++Bitte Sperrfrist beachten: 15.11.2018, 20:00h+++**

**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.

**Giulio Superti-Furga** ist der wissenschaftliche Direktor des CeMM Forschungszentrums für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Professor für Molekulare Systembiologie am Zentrum für Physiologie und Pharmakologie der Medizinischen Universität Wien und Mitglied der Europäischen Forschungsrates. Als Wissenschaftlicher Direktor des CeMM treibt Giulio Superti-Furga die Forschung für eine präzise und präventive Medizin der Zukunft voran, indem er Grundlagenforschung und klinische Expertise vereint und wegweisende diagnostische und therapeutische Ansätze verfolgt. Zu seinen größten wissenschaftlichen Erfolgen zählen die Aufklärung der grundlegenden regulatorischen Mechanismen der Tyrosinkinase bei Krebserkrankungen, die Entdeckung der organisatorischen Prinzipien des Proteoms und Lipidoms höherer Organismen, sowie die Charakterisierung der molekularen Bestandteile, welche eine Rolle in der angeborenen Immunität spielen. In den letzten Jahren lag ein Schwerpunkt seiner Arbeit auf Membrantransportern, für deren systematische Erforschung er sich in der wissenschaftlichen Gemeinschaft einsetzt. Er ist Mitglied der Österreichischen Akademie der Wissenschaft, Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, der European Molecular Biology Organization EMBO, European Academy of Cancer Sciences und der Academia Europaea. <http://cemm.at/research/groups/giulio-superti-furga-group/>

**Das CeMM** Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Instituts befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.  
[www.cemm.at](http://www.cemm.at)

**Die Medizinische Universität Wien** ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und etlichen medizinteoretischen Zentren und hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Forschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Der klinische und forschende Schwerpunkt der Medizinischen Universität liegt auf den Themen Immunologie, Neurobiologie, Imaging, Onkologie und Herz-Kreislaufkrankungen. [www.meduniwien.ac.at](http://www.meduniwien.ac.at)

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

---

**Eva Schweng**

Public Relations Manager

---

**CeMM**

Research Center for Molecular Medicine  
of the Austrian Academy of Sciences

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Vienna, Austria

Phone +43-1/40160-70 051

Mobile +43-664/1962303

Fax +43-1/40160-970 000

[eschweng@cemm.oeaw.ac.at](mailto:eschweng@cemm.oeaw.ac.at)

[www.cemm.at](http://www.cemm.at)