



universität
uulm

Pressemitteilung
23.03.2022

Universität Ulm
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Annika Bingmann
Leitung

Nr. 23/2022

Helmholtzstraße 16
89081 Ulm
Tel: +49 731 50-22121
pressestelle@uni-ulm.de
<http://www.uni-ulm.de>

Tumorhemmende Wechselwirkung an der Zellmembran Glucocorticoid-Rezeptor und RAS-Onkogen bremsen Krebsentstehung aus

In nicht-kleinzelligen Lungentumoren oder anderen Krebsarten findet sich oftmals das Onkogen RAS. Dieses „Krebs-Gen“ befeuert das Tumorwachstum und lässt sich bislang nicht gezielt ausschalten. Doch nun haben Forschende der Universität Ulm eine neue Funktion des so genannten Glucocorticoid-Rezeptors entdeckt: Im Zusammenspiel mit RAS-Proteinen auf der zytoplasmatischen Seite der Zellmembran kann der Rezeptor das Tumorwachstum ausbremsen. Der Weg zu konkreten therapeutischen Ansätzen ist noch weit, doch schon jetzt hat es die Studie auf den Titel des Fachjournals „Science Signaling“ geschafft.

So genannte Onkogene („Krebs-Gene“) können zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorwachstum führen. Bei rund einem Drittel der menschlichen Krebserkrankungen spielt das Onkogen RAS (rat sarcoma) eine Rolle – insbesondere bei Lungen-, Pankreas- und Darmtumoren. Obwohl RAS bereits Anfang der 1980-er Jahre entdeckt wurde, gibt es bislang keine zielgerichteten Therapien. Unabhängig vom beteiligten Onkogen werden oftmals Glucocorticoide, also Cortisol-Analoga, in der Krebs-Behandlung eingesetzt. Diese wirken über den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) der Zelle. Nach der Bindung des Wirkstoffs wandert der Rezeptor in den Zellkern und reguliert dort die Genexpression. Was der Glucocorticoid-Rezeptor jedoch außerhalb des Zellkerns bewirkt, ist weitgehend unbekannt. „Auf der zytoplasmatischen Seite der Zellmembran befinden sich RAS-Proteine. Daher haben wir die Hypothese aufgestellt, dass der Glucocorticoid-Rezeptor außerhalb des Zellkerns mit diesen Proteinen wechselwirkt und ihre Aktivität hemmt“, erklärt Dr. Ion Cirstea, Wissenschaftler an der Universität Ulm und einer der Seniorautoren der nun erschienenen Studie.

Um ihre Annahme zu überprüfen, haben die Forschenden aus Ulm, Düsseldorf und Wien ein zweistufiges Studiendesign gewählt. Bei Zellen aus dem Mausmodell entfernten sie zunächst den Glucocorticoid-Rezeptor mithilfe der Genschere CRISPR-Cas9 oder durch Gen-Knockout. Somit konnten die Aktivitäten des Onkogens RAS unbeeinflusst vom Rezeptor untersucht werden. Inwiefern steuert RAS das Zellteilungsverhalten und somit das Tumorwachstum? Solchen Fragen sind die Forschenden unter anderem mithilfe von Durchflusszytometrie und Phosphorylierungsnachweis von Signalmolekülen, Genexpressionsanalysen und Immunofluoreszenz-Mikroskopie nachgegangen. In der zweiten Stufe untersuchten sie



anhand von Lungenkarzinom-Zellen mit RAS-Mutation, ob diese noch Tumore im Modell bilden können, wenn der Glucocorticoid-Rezeptor fehlt.

In ihrer aktuellen Publikation beschreiben die Autorinnen und Autoren gleich mehrere interessante Entdeckungen: Außerhalb des Zellkerns, im Zytoplasma, befinden sich sowohl der Glucocorticoid-Rezeptor als auch das Onkogen RAS und weitere Moleküle in größeren Proteinkomplexen. Ist der Rezeptor bereits in den Zellkern gewandert oder wurde er mit molekularbiologischen Methoden entfernt, waren das „Krebs-Gen“ und seine Signalwege deutlich aktiver. Im Umkehrschluss scheint der Glucocorticoid-Rezeptor RAS ausbremsen zu können. „Mit unseren Untersuchungen konnten wir die Hypothese vorerst bestätigen: RAS-Proteine stehen tatsächlich in Wechselwirkung mit dem Glucocorticoid-Rezeptor, und dieses Zusammenspiel kann offenbar die Aktivität von RAS als Tumortreiber verringern“, resümiert die Erstautorin, Dr. Bozhena Caratti, die an der Universität Ulm promoviert hat.

Soweit die Forschenden wissen, handelt es sich um die weltweit erste Studie zur tumorhemmenden Wechselwirkung des RAS-Onkogens mit einem Rezeptor in einem Proteinkomplex. „Gelingt es, das Zusammenspiel zwischen RAS und Glucocorticoid-Rezeptor zu verstärken, könnte dies der Entstehung von Lungenkrebs vorbeugen“, erklärt Professor Jan Tuckermann, Leiter des Ulmer Instituts für Molekulare Endokrinologie der Tiere. Allerdings müssten zunächst die Wechselwirkungen des Glucocorticoid-Rezeptors mit RAS und der Proteinkomplex weiter charakterisiert werden. Erst dann kann über konkretere therapeutische Ansätze oder präklinische Studien nachgedacht werden.

Ansonsten könnten sich die Forschungsergebnisse durchaus auf den Menschen übertragen lassen: „Datenbank-Analysen zu Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomen zeigen, dass ein herunterregulierter Glucocorticoid-Rezeptor mit einer schlechteren Prognose verbunden ist“, ergänzt Dr. Herwig Moll von der Medizinischen Universität Wien.

Die Forschenden von der Universität Ulm und vom Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik an der Universität Ulm (ILM) haben mit Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Universität Wien und von der Universität Düsseldorf zusammengearbeitet. Unterstützt wurden sie vor allem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Deutschen Krebshilfe. Darüber hinaus ist Dr. Ion Cirstea Gründungsmitglied des „German Network for RASopathy Research“, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Jan Tuckermann: Tel.: 0731/50-32600, jan.tuckermann@uni-ulm.de

Dr. Ion Cirstea: Tel.: 0731/50-32630, ion.cirstea@uni-ulm.de

Publikationsnachweis:

Bozhena Caratti, Miray Fidan, Giorgio Caratti, Kristina Breitenecker, Melanie Engler, Naser Kazemitash, Rebecca Traut, Rainer Wittig, Emilio Casanova, Mohammad Reza Ahmadian, Jan P. Tuckermann, Herwig P. Moll, Ion Cristian Cirstea: The glucocorticoid



receptor associates with RAS complexes to inhibit cell proliferation and tumor growth.
Science Signaling, 22 March 2022, Vol. 15, Issue 726, [DOI: 10.1126/scisignal.abm4452](https://doi.org/10.1126/scisignal.abm4452)

Vorschlag Bildunterschriften:

Abbildung_RAS (Institut für Molekulare Endokrinologie der Tiere/Uni Ulm):

Immunfluoreszente Markierung von RAS (rot), des Glucocorticoidrezeptors (GR, grün) und des gemeinsamen Auftretens von RAS und GR (gelb) in einer Lungenkarzinomkrebszelllinie

Tuckermann_Jan (Foto: Eberhardt/Uni Ulm): Prof. Jan Tuckermann ist Seniorautor der aktuellen Publikation und leitet das Institut für Molekulare Endokrinologie der Tiere an der Universität Ulm

Cirstea_Ion (Foto: Eberhardt/Uni Ulm): Dr. Ion Cirstea, Seniorautor der Publikation, ist Gründungsmitglied des „German Network for RASopathy Research“ und forscht am Ulmer Institut für Molekulare Endokrinologie der Tiere

Als junge Forschungsuniversität widmet sich die **Universität Ulm** globalen Herausforderungen: 12 strategische und interdisziplinäre Forschungsbereiche orientieren sich an den übergeordneten Themen Alterung, Nachhaltigkeit, Technologie der Zukunft sowie Mensch und Gesundheit (www.uni-ulm.de/forschung). Die Forschungsstärke der Universität Ulm belegen hohe Drittmittelaufnahmen und zahlreiche große Verbundprojekte wie Sonderforschungsbereiche und ein Exzellenzcluster.

1967 als medizinisch-naturwissenschaftliche Hochschule gegründet, verteilen sich heute mehr als 10 000 Studierende auf die Fakultäten „Medizin“, „Naturwissenschaften“, „Mathematik und Wirtschaftswissenschaften“ sowie „Ingenieurwissenschaften, Informatik und Psychologie“. Über 60 Studiengänge, darunter eine steigende Anzahl englischsprachiger Angebote, bieten hervorragende berufliche Perspektiven. Dabei ist die Universität Ulm international wie regional bestens vernetzt.

Die Universität Ulm ist Motor und Mittelpunkt der Wissenschaftsstadt mit außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Kliniken der Maximalversorgung und Technologie-Unternehmen. Der Standort inmitten einer wirtschaftsstarken Region bietet exzellente Bedingungen für den Technologie- und Wissenstransfer.

Im Mai 2018 ist die neue EU-weite Datenschutz-Grundverordnung in Kraft getreten, die eine Überprüfung datenschutzrechtlicher Regelungen nötig macht. Gerne möchten wir Ihnen weiterhin Pressemitteilungen und Medieneinladungen der Universität Ulm zusenden. Sollten Sie jedoch kein Interesse mehr an diesen Informationen haben, löschen wir Sie natürlich umgehend aus unseren Verteilern. Senden Sie hierzu bitte eine Mail mit dem Betreff „Abmeldung“ an die Adresse pressestelle@uni-ulm.de. Sollten wir keine Nachricht von Ihnen bekommen, belassen wir Ihren Kontakt zunächst in unseren Verteilern.