

Büro des Rektors
Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

Thomas Edlinger, BA
Öffentlichkeitsarbeit und Veranstaltungsmanagement

thomas.edlinger@medunigraz.at
Tel +43 / 316 / 385-72055

Presseinformation
Zur sofortigen Veröffentlichung

Wissenschaftler*innen der Med Uni Graz forschen an alternden Zellen
Bestimmte Proteine entscheiden über Leben oder Tod der Zelle

Graz, am 3. August 2021: Forscher*innen der Medizinischen Universität Graz haben gemeinsam mit internationalen Kolleg*innen untersucht, welche molekularen Vorgänge im Körper für die Regulation des FOXO4-Tumorsuppressors verantwortlich sind und somit dafür sorgen, ob sich Zellen vermehren oder absterben, was bei alterungsbedingten Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt. Die Forschungsergebnisse wurden vor Kurzem im international renommierten Journal „*Cell Reports*“ veröffentlicht.

Altern und Krebs: FOXO4 - ein Schlüsselspieler

Transkriptionsfaktoren sind verantwortlich für die Kontrolle der Genexpression. Sie ermöglichen Zellen die Produktion von bestimmten Proteinen. Die Transkriptionsfaktoren der FOXO-Familie spielen eine essenzielle Rolle für die Sicherstellung des Gleichgewichts einer Zelle und können je nach Situation entscheiden, ob Zellen sich vermehren oder absterben. Störungen in FOXO-Proteinen können eine Vielzahl an altersbedingten Erkrankungen wie Diabetes und Krebs verursachen. Zudem spielen FOXO-Proteine eine wichtige Rolle für den gesunden Alterungsprozess im Menschen. Um neue Ansätze für die Behandlung von altersbedingten Erkrankungen zu erhalten und die Ursachen des Alterns besser verstehen zu können, ist es daher wichtig, die molekularen Mechanismen der Funktion und Regulation von FOXO-Proteinen zu verstehen.

In dieser Publikation konnten der Erstautor Benjamin Bourgeois und die Arbeitsgruppe von Tobias Madl am Gottfried Schatz Forschungszentrum der Med Uni Graz aufklären, dass die Regulation von FOXO4, einem repräsentativen Mitglied der FOXO-Familie, durch das Zusammenspiel von Modifikationen und einem Netzwerk an Interaktionen reguliert wird. Das internationale Team konnte zeigen, dass FOXO4 einen selbst-inhibierten Zustand einnehmen kann, der DNA-Bindung verhindert und dadurch dessen Aktivität reduziert.

Über diese Steuerung mit β -catenin können das FOXO4-Protein und seine „Familienmitglieder“ bestimmen, ob Zellen in den programmierten Zelltod übergehen, sich weiterteilen oder als sogenannte seneszente Zellen im „Sparmodus“ weiterexistieren. Diese seneszenten Zellen erfüllen ihre Aufgaben nicht mehr so effektiv wie ihre „jungen und gesunden“ Nachbarn und können sogar zu dauerhaften Entzündungsreaktionen im umgebenden Gewebe führen. Proteine wie FOXO4, die als Tumorsuppressor arbeiten, helfen dabei, diese beschädigten Zellen zu eliminieren und das Gewebe als Gesamtes gesund zu halten

In Folge der Interaktion mit dem Regulationsprotein β -catenin wird die DNA-Bindung wiederhergestellt und FOXO4 kann seine Funktion als Tumorsuppressor leisten. Post-

translationale Modifikationen regulieren die Interaktion von FOXO4 und β -catenin. Die neu erlangten Einblicke in die molekularen Mechanismen, die FOXO4 regulieren und aktivieren, ermöglichen es besser zu verstehen, wie Zellen zwischen Zellteilung und Zelltod entscheiden.

FOXO4 basierende Medikamente - Auf dem Weg in die Klinik

In diesem Zusammenhang hat die Gruppe um Tobias Madl zusammen mit Kolleg*innen in den Niederlanden ein Patent für eine FOXO4-basierende Klasse an Wirkstoffen eingereicht. Diese Stoffe wirken auf eine spezielle „kranke“ Zellart, die sogenannten seneszenten Zellen, welche zunehmende DNA-Schäden im Alter ansammeln und der Ursprung einer Vielzahl an altersbedingten Erkrankungen sind, indem es diese Zellen selektiv abtötet. Diese Substanzen werden derzeit weiter untersucht und für die klinische Anwendung vorbereitet. Die neuen Erkenntnisse zur Regulation von FOXO4 tragen dabei zum genaueren Verständnis der Wirkung dieser Stoffe bei und erlauben weitere Optimierungen für spezielle klinische Anwendungen.

Innovative Forschungsnetzwerke an der Med Uni Graz

Durch eine Integration von biophysikalischen und strukturellen Methoden wie NMR-Spektroskopie, Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) und rechnerischen Ansätzen konnten die molekularen Mechanismen der FOXO4-Regulation aufgeklärt werden. „Die Strukturbiologie wurde an der Med Uni Graz in den letzten Jahren etabliert und im Rahmen der Initiative *Integrative Structural Biology and Biophysics* sowie unserem neuen Doktoratsausbildungsprogramm *Biomolecular Structures and Interactions (BioMolStruct)* zwischen den Grazer Universitäten vernetzt“, ergänzt Tobias Madl. Der integrative Ansatz erleichtert es, die biomedizinische Grundlagenforschung und die klinische Forschung in einem translationalen Ansatz zu verknüpfen.

Mit ihrer prominent im international renommierten Journal „Cell Reports“ publizierten Forschungsarbeit konnten die Wissenschaftler*innen zeigen, dass die Kombination von strukturellen und rechnerischen Untersuchungen essentiell für die Entwicklung und das Verständnis neuer pharmakologischer Strategien für Patient*innen mit altersbedingten Erkrankungen darstellt. „Die Entwicklung auf darauf beruhenden Wirkstoffen ist auf dem Weg, unsere Ergebnisse zeigen aber (wieder einmal), dass die Grundlagenforschung essentielle Impulse für Innovationen setzt“, blickt Tobias Madl in die Zukunft.

Weitere Informationen und Kontakt

Assoz.-Prof. PD Mag. Dr. Tobias Madl
Medizinische Universität Graz
Gottfried Schatz Forschungszentrum
Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie
Tel.: +43 316 385 71972
tobias.madl@medunigraz.at

Steckbrief: Tobias Madl

Tobias Madl forscht als Leiter der Arbeitsgruppe „Integrative Strukturbiologie und Metabolomik“ am Gottfried Schatz Forschungszentrum für zelluläre Signaltransduktion, Stoffwechsel und Altern an der Medizinischen Universität Graz.

Link zur Publikation



Multiple regulatory intrinsically disordered motifs control FOXO4 transcription factor binding and function

[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(21\)00863-9](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)00863-9)