

Paper of the month, September 2018

RIT1 controls actin dynamics via complex formation with RAC1/CDC42 and PAK1

Meyer zum Büschenfelde U, Brandenstein LI, von Elsner L, Flato K, Holling T, Zenker M, Rosenberger G, Kutsche K.

PLoS Genet. 2018 May 7;14(5):e1007370. doi: 10.1371/journal.pgen.1007370. eCollection 2018 May.

Mutationen im *RIT1*-Gen verursachen das Noonan Syndrom, welches zu einer Gruppe seltener genetischer Erkrankungen, den RASopathien, zählt. Diesen Erkrankungen liegen Störungen in RAS GTPase-abhängigen zellulären Signalwegen, die verschiedenste Funktionen im Organismus steuern, zugrunde. Hinsichtlich der Erforschung der RASopathie-typischen molekularen und zellulären Pathogenese lag der Fokus der internationalen Wissenschaft bislang auf dem sogenannten RAS-MAPK-Signalweg, über den in erster Linie Zellwachstum, -proliferation und -differenzierung beeinflusst werden. RAS GTPasen, zu denen auch RIT1 gehört, steuern allerdings viele verschiedene Signalwege, sodass sich die Frage stellt, ob nicht auch andere Signalrouten für die Pathogenese bei RASopathien relevant sind. Genau zu dieser Frage hat kürzlich der Forschungsverbund „German Network for RASopathy Research (GeNeRARE)“ eine wichtige Erkenntnis erarbeitet.

Die Wissenschaftler beschrieben einen neuen Signalweg, über welchen RIT1 das zelluläre Skelett (Zytoskelett) reguliert. Das Zytoskelett ist u.a. für die mechanische Stabilität und für aktive Bewegungen der Zelle verantwortlich. Es konnte nachgewiesen werden, dass RIT1 mit den Zytoskelett-Regulatorproteinen PAK1, RAC1 und CDC42 interagiert. Krankheitsverursachende RIT1-Mutationen verstärken diese Protein-Protein-Interaktionen und entkoppeln diese Komplexbildungen von normalerweise dazu nötigen extrazellulären Signalen. Des Weiteren untersuchten die Wissenschaftler die Auswirkungen von RIT1 auf das Zytoskelett und die Zellbewegung und konnten zeigen, dass RIT1 und auch mutiertes RIT1 den Abbau von Aktinfasern, wichtigen strukturellen Elementen des Zytoskeletts, induzieren sowie die Zellmotilität erhöhen.

Zusammengefasst konnte demnach eine neue Funktion für RIT1 bei der Steuerung des Zytoskeletts und der Zellbewegung aufgedeckt werden. Dies bedeutet, dass die Fehlregulation des Zytoskeletts und davon abhängiger Prozesse einen neuen Krankheitsmechanismus (Pathomechanismus) für das Noonan Syndrom darstellt. Diese Erkenntnisse haben Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien, da neben der RAS-MAPK Route nun ein weiterer Signalweg als therapeutischer Angriffspunkt in Frage kommt.

Kommentar von:

Georg Rosenberger, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, rosenberger@uke.de

Kerstin Kutsche, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, kkutsche@uke.de

Martin Zenker, Universitätsklinikum Magdeburg, martin.zenker@med.ovgu.de

Paper of the month, September 2018

RIT1 controls actin dynamics via complex formation with RAC1/CDC42 and PAK1

Meyer zum Büschenfelde U, Brandenstein LI, von Elsner L, Flato K, Holling T, Zenker M, Rosenberger G, Kutsche K.

PLoS Genet. 2018 May 7;14(5):e1007370. doi: 10.1371/journal.pgen.1007370. eCollection 2018 May.

Mutations in the *RIT1* gene cause Noonan syndrome, which belongs to a group of rare genetic diseases called RASopathies. These diseases are based on defects in RAS GTPase-dependent cellular signaling pathways that control a wide variety of functions in the organism. With regard to the RASopathy-typical molecular and cellular pathogenesis, the focus of international research so far has been on the so-called RAS-MAPK signaling pathway, which primarily influences cell growth, proliferation and differentiation. However, RAS GTPases, which include RIT1, control many different signaling pathways, raising the question of whether other signaling pathways may also be relevant to the pathogenesis of RASopathies. The research network "German Network for RASopathy Research (GeNeRARE)" has recently come up with an important insight on this question.

The scientists described a new signaling pathway through which RIT1 regulates the cellular skeleton (cytoskeleton). Among other things the cytoskeleton is responsible for the mechanical stability and active movements of the cell. It has been shown that RIT1 interacts with the cytoskeletal regulatory proteins PAK1, RAC1 and CDC42. Disease-causing RIT1 mutations enhance these protein-protein interactions and uncouple these complexes from normally required extracellular signals. Furthermore, the scientists investigated the effects of RIT1 and its disease-associated forms on the cytoskeleton and cell movement and were able to show that RIT1 and mutant RIT1 induce the degradation of actin fibers, important structural elements of the cytoskeleton, and increase cell motility.

In summary, a new function for RIT1 in controlling the cytoskeleton and cell movement could be demonstrated. This means that the dysregulation of the cytoskeleton and its dependent processes represents a new mechanism of disease (pathomechanism) for Noonan syndrome. These findings are of importance for the development of new therapeutic strategies, since, in addition to the RAS-MAPK route, a further signaling pathway can now be considered as a therapeutic target.

Comment by

Georg Rosenberger, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, rosenberger@uke.de

Kerstin Kutsche, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, kkutsche@uke.de

Martin Zenker, University Hospital Magdeburg, martin.zenker@med.ovgu.de