

Paper of the Quarter – Q1/2022 – [GeNeRARE](#)

The glucocorticoid receptor associates with RAS complexes to inhibit cell proliferation and tumor growth

Sci Signal. 2022 Mar 22. [->PubMed-Link<<](#)

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

RAS-Proteine sind Onkogene ("Krebsgene") und fungieren als zentrale Regulatoren der zellulären Signalübertragung, indem sie zahlreiche biologische Prozesse wie Proliferation, Überleben, Differenzierung und Seneszenz kontrollieren. Da sie verschiedene extrazelluläre Signale über zahlreiche Signalwege in eine angemessene zelluläre Reaktion integrieren, haben Mutationen in ihren Genen erhebliche Auswirkungen auf die Zellfunktionen. Onkogene RAS-Mutationen führen zu unkontrollierter Zellproliferation und Tumorwachstum und sind bei mehr als 30 % der menschlichen Krebsarten zu finden, darunter einige der tödlichsten wie Bauchspeicheldrüsen-, Darm- und Lungenkrebs.

Trotz langjähriger Bemühungen und jüngster Durchbrüche sind Therapien, die auf eine direkte Hemmung des mutierten RAS abzielen, bislang eher ineffizient und führen häufig zu Resistenzen. Bei der Krebsbehandlung, auch bei RAS-Krebs, ist eine häufige begleitende Therapie die Verabreichung von Glukokortikoiden, um die Nebenwirkungen der Krebstherapien abzuwehren. Diese Glukokortikoide beeinflussen die Zellfunktionen durch ihre Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor (GR), und nach der GR-Translokation in den Zellkern steuern sie die Expression zahlreicher Gene. Diese GR-Funktion wird allgemein als genomische Funktion bezeichnet und hängt von seiner nukleären Lokalisierung ab. Ähnlich wie bei RAS ist trotz jahrelanger Forschung nicht viel über die nicht-genomische Funktion des GR bekannt, wenn er sich in Abwesenheit seines Liganden im Zytoplasma befindet, ein Zustand, der weitgehend als inaktiv angesehen wird.

Frühere Studien haben gezeigt, dass der GR die RAS-Signalübertragung indirekt beeinflusst, indem er die Expression negativer Regulatoren von RAS-Signalwegen wie dem Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalweg (MAPK) steuert. Diese indirekte Verbindung zwischen GR und den RAS-Signalwegen hat uns neugierig gemacht. Daher wollten wir prüfen, ob GR, das sich im Zytoplasma befindet, möglicherweise direkt an der RAS-Aktivierung beteiligt ist. Anhand von embryonalen Mausfibroblasten mit GR-Knockout und menschlichen Lungentumorzellen, deren GR-Gen mit der CRISPR-Cas9- „Genschere“ ausgeschaltet wurde, konnten wir zeigen, dass GR, in Abwesenheit eines Liganden, mit RAS-Komplexen an der zytoplasmatischen Seite der Plasmamembran assoziiert und die Aktivierung von onkogenem RAS reduziert. Darüber hinaus findet die Assoziation von GR und RAS in großen Proteinkomplexen statt, die auch andere Proteine wie die RAS-Effektorproteinkinase RAF1 (Rapid Accelerated Fibrosarcoma 1), das Proteinchaperon HSP90 (Heat Shock Protein 90) und das Adapterprotein 14-3-3 enthalten. Interessanterweise sind alle diese Proteine selbst mit zahlreichen menschlichen Krebsarten assoziiert, was darauf hindeutet, dass die Anwesenheit von GR in diesen Proteinkomplexen und die Verringerung der Aktivierung von RAS-Onkogenen eine krebshemmende Wirkung haben könnte. Darüber hinaus haben In-vivo-Experimente, bei denen Lungentumorzellen in Mäuse injiziert wurden, gezeigt, dass die Deletion von GR bei onkogenem RAS-Hintergrund zu einem verstärkten Tumorwachstum führt. Analysen von Datenbanken zur GR-Expression in Tumoren von Lungenkrebspatienten zeigen, dass eine verminderte GR-Expression mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf korreliert.

In dieser Studie wurde eine neue, nicht-genomische Funktion von GR identifiziert und zum ersten Mal nachgewiesen, dass GR mit RAS-Komplexen assoziiert, was wiederum zu einer Hemmung der RAS-Aktivierung und des Tumorwachstums führt.

Autor: Ion Cristian Cirstea, ion.cirstea@uni-ulm.de

Twitter: @CirsteaLab. Webpage: <https://www.uni-ulm.de/nawi/cme/forschung/ag-cirstea/>

[Zur Pressemitteilung](#) der Universität Ulm, Kontakt: [Annika Bingmann](#)

Paper of the Quarter – Q1/2022 – [GeNeRARE](#)

The glucocorticoid receptor associates with RAS complexes to inhibit cell proliferation and tumor growth

Sci Signal. 2022 Mar 22. [->PubMed-Link<<](#)

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

RAS proteins are oncogenes (“*cancer genes*”) and function as central regulators of cellular signaling by exerting their control over numerous biological processes, such as proliferation, survival, differentiation and senescence. Because they integrate diverse extracellular signals into an appropriate cellular response through numerous signaling pathways, mutations in their genes have major impact on cellular functions. RAS oncogenic mutations lead to an uncontrolled cellular proliferation and tumor growth and are found in more than 30 % of human cancers, including some of the deadliest like pancreatic, colorectal and lung cancers.

So far, despite long-term efforts and recent breakthroughs, therapies aimed at a direct inhibition of mutated RAS are rather inefficient and frequently lead to resistance. In cancer treatment, including RAS cancers, one often adjuvant therapy is the administration of glucocorticoids in order to repel side effects of cancer therapies. These glucocorticoids affect cellular functions through their binding to the glucocorticoid receptor (GR) and upon GR translocation into nucleus they control the expression of numerous genes. This GR function is generally termed genomic function and depends on its nuclear localization. Similar to RAS, despite long years of research, not much is known about GR non-genomic function when it resides in cytoplasm in the absence of its ligand, a state that is largely considered an inactive state.

Previous studies revealed the GR affects RAS signaling indirectly, through controlling the expression of negative regulators of RAS pathways such as the mitogen-activated protein kinase pathway (MAPK). We were intrigued by this indirect cross-talk of GR and RAS pathways, therefore we aimed at testing whether GR that resides in the cytoplasm may well be directly implicated in RAS activation. Using GR knock out mouse embryonic fibroblasts and human lung tumor cells whose GR gene was knocked out by CRISPR-Cas9 “*gene scissors*”, we demonstrated that unliganded GR associates with RAS complexes at the cytoplasmic side of the plasma membrane and reduces the activation of oncogenic RAS. Moreover, the GR and RAS association occurs in large protein complexes that contain other proteins such as RAS effector protein kinase RAF1 (rapid accelerated fibrosarcoma 1), protein chaperone HSP90 (heat shock protein 90) and adapter protein 14-3-3 γ . Interestingly, all these proteins are by themselves associated with numerous human cancers, suggesting that GR presence in these protein complexes and reduction of RAS oncogenes activation, may have an oncosuppressive effect. Furthermore, *in vivo* experiments performed by injecting lung tumor cells in mice revealed that GR deletion in oncogenic RAS background leads to increased tumor growth. Analyses of databases for GR expression in tumors collected from lung cancer patients indicates that a decreased GR expression correlates with an unfavorable disease outcome. This study has identified a novel GR nongenomic function and demonstrated for the first time that GR associates with RAS complexes, which in turn leads to an inhibition of RAS activation and tumor growth.

Author: Ion Cristian Cirstea, ion.cirstea@uni-ulm.de

Twitter: @CirsteaLab. Webpage: <https://www.uni-ulm.de/nawi/cme/forschung/ag-cirstea/>

[Press release](#) Ulm University, Contact: [Annika Bingmann](#)