LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Cryptotanshinon aktiviert die AMPK-TSC2-Achse und führt zur Hemmung der mTORC1-Signalübertragung in Tumorzellen – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Cryptotanshinon, eine fettlösliche Verbindung aus *Salvia miltiorrhiza*, das Wachstum von Tumorzellen durch Einwirkung auf das zelluläre AMPK–TSC2–mTORC1-System verlangsamen kann. Die Autoren verwendeten Zelllinien von Rhabdomyosarkomen, Brustkrebs, Prostatakrebs und embryonalen Mausfibroblasten und kombinierten Vitalitätstests, Proteinanalysen sowie genetische Modifikationen von AMPK und TSC2. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Molekül die Aktivierung von AMPK erhöht, die Phosphorylierung von TSC2 fördert und nachgeschaltete mTORC1-Signale reduziert, die mit der Proteinsynthese und Proliferation verbunden sind.Die Forschung leistet einen Beitrag zu dem Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, der AMPK als Regulator beschreibt, welcher mTOR über TSC2 bremsen kann. Unabhängige Studien bestätigen diesen biologischen Schaltkreis fundiert, und eine weitere Arbeit zu Cryptotanshinon beobachtete dessen Aktivierung in Tumorzellen und einem Tiermodell. Eine nachfolgende Studie schlägt jedoch einen alternativen Mechanismus vor, der direkt mit dem mTORC1-Komplex verbunden ist. Die Gesamtheit der Nachweise stützt vor allem einen zellulären Mechanismus, keine beim Menschen nachgewiesene onkologische Behandlung.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24531213

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob Cryptotanshinon den mTORC1-Komplex (einen Proteinkomplex, der Nährstoff- und Wachstumssignale empfängt und die Proteinproduktion fördert) über einen anderen Mechanismus als Rapamycin hemmen kann. Die zentrale Hypothese war, dass das Molekül mTORC1 nicht direkt blockiert, sondern AMPK aktiviert – ein Protein, das eine geringere Energieverfügbarkeit registriert – und dass diese Aktivierung TSC2 einbezieht, ein Protein mit bremsender Wirkung auf mTORC1.Diese Frage ist für Abschnitt 6.3.1 relevant, da die in der Evidenzprüfung untersuchte Publikation genau das zelluläre Segment AMPK TSC2 Reduzierung der mTORC1-Signalgebung dokumentiert. Sie bewertet jedoch nicht, ob Cryptotanshinon Tumore bei Menschen verhindert oder heilt, und sie beweist auch nicht, dass jede Aktivierung von AMPK in allen Geweben oder bei allen Neoplasien denselben Effekt hervorruft.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren untersuchten menschliche Rh30-Rhabdomyosarkomzellen, DU145-Prostatakarzinomzellen und MCF-7-Brustkrebszellen. Zudem verglichen sie embryonale Mausfibroblasten mit vorhandener AMPK mit Fibroblasten, denen die AMPKa-Untereinheit fehlt. Die Zellen wurden Cryptotanshinon in Konzentrationen zwischen 0 und 20 Mikromol pro Liter ausgesetzt, je nach Experiment. In einigen Versuchen wurden die Zellen zunächst serumfrei gehalten und anschließend mit IGF-1 stimuliert, einem Wachstumsfaktor, der die Signalübertragung an mTOR aktiviert.Die Zellproliferation wurde nach 48 Stunden mittels eines kolorimetrischen Tests bewertet; jede Testbedingung wurde in sechs technischen Replikaten durchgeführt. Die Proteine und ihre phosphorylierten Formen wurden mittels Western Blot gemessen (ein Verfahren, das spezifische Proteine in einer Probe sichtbar macht). Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die die Aktivität eines Proteins je nach betroffener Stelle erhöhen oder verringern kann.Um die Rolle von AMPK zu überprüfen, verwendete die Studie Compound C, einen pharmakologischen AMPK-Inhibitor, eine dominant-negative Form von AMPKa sowie kurze Haarnadel-RNAs (shRNA), um die Expression von AMPKa zu reduzieren. Derselbe Silencing-Ansatz wurde auf TSC2 angewendet. Die Autoren führten zudem eine Co-Immunpräzipitation durch – ein Verfahren, das prüft, ob Proteine, die im selben Komplex vorhanden sind, assoziiert bleiben – sowie ein molekulares Docking, eine Computersimulation, mit der abgeschätzt werden kann, ob ein Molekül in eine Region eines Proteins passt.Die quantitativen Daten wurden als Mittelwert ± Standardfehler ausgedrückt und mittels Varianzanalyse und Dunnett-Test ausgewertet; die angegebene Signifikanzschwelle lag bei $P < 0{,}05$. Die Anzahl der unabhängigen biologischen Experimente für jeden Western Blot ist im verfügbaren Material nicht angegeben.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt hat Cryptotanshinon einige Signale reduziert, mit denen mTORC1 das Zellwachstum unterstützt, verhielt sich jedoch nicht wie Rapamycin. In Rh30-Zellen, die eine Form von mTOR exprimierten, die resistent gegen Rapamycin ist, reduzierte Cryptotanshinon bei 10 Mikromol pro Liter weiterhin die Phosphorylierung von S6K1 sowie die Expression oder das Signal von 4E-BP1, beides nachgeschaltete Proteine von mTORC1, die an der Proteinsynthese beteiligt sind. Dies deutet darauf hin, dass der Effekt nicht von der üblichen Rapamycin-FKBP12-Bindungsstelle abhing.Das molekulare Docking stimmte mit dieser simulierten Interpretation überein: Die geschätzte CDOCKER-Energie für Rapamycin lag bei –69,294, verglichen mit –0,443 für Cryptotanshinon. Eine niedrigere Energie deutet im von den Autoren verwendeten Computermodell auf eine stabilere vorhergesagte Interaktion hin. Dieser Wert allein beweist jedoch nicht, was in den Zellen oder im Organismus geschieht.Die Proteine des PTEN–PI3K-Signalwegs, ein weiterer wichtiger Pfad, der mTOR modulieren kann, zeigten nach der Behandlung keine offensichtlichen Veränderungen. Auch die Bildung der Komplexe mTORC1 und mTORC2 wurde nicht eindeutig verändert. Im Gegensatz dazu erhöhte Cryptotanshinon die Phosphorylierung von AMPK und ACC, einem

biochemischen Zielmolekül von AMPK, in konzentrations- und zeitabhängiger Weise. In Rh30-Zellen war ein Aktivierungssignal bereits bei 1 Mikromol pro Liter beobachtbar; der Anstieg von Phospho-ACC trat innerhalb von zehn Minuten auf, der von Phospho-AMPK innerhalb einer Stunde.Wenn AMPK mit Compound C gehemmt oder genetisch reduziert wurde, schwächte sich die Wirkung von Cryptotanshinon auf die mTORC1-Signale ab: Die Phosphorylierung von S6K1 erholte sich teilweise und die Hemmung von 4E-BP1 wurde je nach experimenteller Konzentration teilweise oder vollständig aufgehoben. Auch die Anzahl der überlebenden Zellen war bei der Kombination von Cryptotanshinon und Compound C höher als bei Cryptotanshinon allein. Da Compound C nicht ausschließlich auf AMPK wirken kann, sind genetische Überprüfungen wichtig, um die Interpretation zu stützen.Der direkteste Vergleich betraf murine embryonale Fibroblasten. Zellen mit AMPKa wiesen eine mittlere inhibitorische Konzentration, oder IC50, von 2,45 Mikromol pro Liter auf; in Zellen ohne AMPKa stieg die IC50 auf 16,14 Mikromol pro Liter. In der Praxis war in Abwesenheit von AMPK eine etwa sechsmal höhere Konzentration erforderlich, um die Zellvitalität um 50 % zu reduzieren, was mit einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber Cryptotanshinon vereinbar ist.Schließlich erhöhte Cryptotanshinon die Phosphorylierung von TSC2. Die Reduzierung von TSC2 mittels shRNA machte die Rh30-Zellen nur teilweise weniger empfindlich gegenüber dem Molekül und erhöhte die Signale von S6K1 und 4E-BP1 im Vergleich zur Kontrolle. Dieses Ergebnis stuft TSC2 als relevante, wenn auch nicht exklusive Komponente des beobachteten Mechanismus ein.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass eine Tumorzelle, die Cryptotanshinon ausgesetzt war, einen Anstieg eines Signals zeigte, das normalerweise zur energetischen Vorsicht mahnt. Vereinfacht ausgedrückt kann AMPK als ein Sensor betrachtet werden, der die Zelle dazu veranlasst, keine Ressourcen in das Wachstum zu investieren, wenn die Energiebilanz ungünstig ist. In der Studie wurde AMPK mit der Aktivierung von TSC2 und der Verringerung der von mTORC1 erzeugten Signale in Verbindung gebracht.Der durch die Publikation tatsächlich belegte Ablauf lautet daher: Cryptotanshinon erhöhte Phosphorylierung von AMPK erhöhte Phosphorylierung von TSC2 Verringerung der nachgeschalteten Marker von mTORC1, was zu einer geringeren Proliferation oder Vitalität in den Zellmodellen führt. Die Experimente zum Funktionsverlust von AMPK und TSC2 machen diese Interpretation robuster als eine bloße Beobachtung phosphorylierter Proteine.Es bleibt notwendig, zwischen Beobachtung und Schlussfolgerung zu unterscheiden. Die Studie zeigt, dass die Wirkung von Cryptotanshinon in den untersuchten Zelllinien weitgehend von AMPK abhängt; sie beweist jedoch nicht, dass TSC2 der einzige Mediator ist, da seine Stilllegung die mTORC1-Signale nur teilweise wiederhergestellt hat. Zudem beweist sie nicht, dass die Verbindung in menschlichen Tumoren wirksame und sichere Konzentrationen erreicht, noch dass sie als onkologische Therapie betrachtet werden kann.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Der allgemeinste Schritt des Abschnitts, nämlich die durch AMPK auf mTORC1 über TSC2 ausgeübte Hemmung, wurde unabhängig von Inoki und Kollegen dokumentiert. In Zellmodellen, die einer reduzierten Energieverfügbarkeit ausgesetzt waren, zeigten die Autoren, dass AMPK TSC2 phosphoryliert und dessen Aktivität erhöht; diese Modifikation war notwendig, um die Protein-Translation und die Zellgröße als Reaktion auf den Energiemangel zu regulieren. Die Studie ist mechanistisch und zellulär angelegt, bietet jedoch eine direkte Bestätigung der Verbindung AMPK TSC2 Kontrolle von mTORC1 [1].Eine unabhängige Bestätigung, die näher an dem untersuchten Molekül liegt, stammt von Park und Kollegen. In HepG2-Hepatomzellen und anderen Tumorzelllinien, die LKB1, ein Protein stromaufwärts von AMPK, exprimierten, aktivierte Cryptotanshinon die LKB1–AMPK-Signalübertragung, einschließlich TSC2, und unterdrückte mTORC1. Die Autoren beobachteten zudem einen AMPK-abhängigen Zellzyklusarrest in der G1-Phase sowie eine verringerte Wachstumsrate von HCT116-Xenotransplantaten bei Mäusen, begleitet von einer Aktivierung der AMPK-Signale. Das Tiermodell

erhöht die biologische Relevanz, entspricht jedoch keiner klinischen Prüfung am Menschen und belegt keine klinische Wirksamkeit [2].Der Signalweg scheint nicht auf Tumorzellen beschränkt zu sein. In glatten Gefäßmuskelzellen, die behandelt wurden, um eine osteoblastenähnliche Differenzierung zu induzieren, beobachteten Zhan und Kollegen, dass Adiponectin die Phosphorylierung von AMPK erhöhte, TSC2 steigerte und die Phosphorylierung von mTOR und S6K1 reduzierte. Die Hemmung von AMPK blockierte die Wirkung von Adiponectin, während ein AMPK-Aktivator diese verstärkte; parallel dazu nahmen die Mineralisierung und die osteoblastische Differenzierung ab. Dies bestätigt die Konsistenz des Signalwegs AMPK–TSC2–mTOR–S6K1 in einem anderen zellulären Kontext, bestätigt jedoch nicht direkt die Wirkung von Cryptotanshinon bei Krebs [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Eine spätere Publikation kam zu einem teilweise abweichenden Ergebnis hinsichtlich der Art und Weise, wie Cryptotanshinon das mTORC1-Signal reduziert. In SK-Hep1- und JB6 Cl41-Zellen beobachteten Jeoung und Kollegen eine Verringerung der Phosphorylierung von S6K1, des klonogenen Wachstums und der durch IGF-1 induzierten Zelltransformation. Die Autoren schlugen jedoch vor, dass das Molekül die Assoziation von S6K1 mit dem mTOR-Raptor-Komplex verhindert, anstatt primär auf die Regulatoren oberhalb von mTORC1 einzuwirken; in derselben Arbeit wurde keine Verringerung der Phosphorylierung von 4E-BP1 beobachtet [4].Dieser Befund entkräftet nicht die Beobachtung der AMPK-TSC2-Achse in der analysierten Studie, deutet aber darauf hin, dass die Wirkung von Cryptotanshinon von der Zelllinie, dem untersuchten Zielmolekül und den experimentellen Bedingungen abhängen kann. Es ist möglich, dass mehrere Mechanismen koexistieren oder dass einige nur in spezifischen Kontexten vorherrschend sind. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die hinreichend relevant für die allgemeine Tatsache wären, dass AMPK mTORC1 über TSC2 hemmen kann; dies schließt das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse jedoch nicht aus.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bestätigung oder Eingrenzung der Darstellung im Text herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und mechanistisch	Humane Tumorzelllinien Rh30, DU145, MCF-7 und murine embryonale Fibroblasten mit oder ohne AMPKa	Cryptotanshinon verstärkt AMPK- und TSC2-Signale, reduziert mTORC1-Marker und zeigt eine geringere Wirksamkeit ohne AMPKa.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und mechanistisch	Zellmodelle unter Energiestress	AMPK phosphoryliert und aktiviert TSC2; TSC2 vermittelt die Kontrolle der Translation und des Zellwachstums bei Energiemangel.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und tierisch	Tumorzellen, einschließlich HepG2, und HCT116-Xenotransplantate bei Mäusen	Cryptotanshinon aktiviert LKB1–AMPK–TSC2, unterdrückt mTORC1, stoppt den Zellzyklus und reduziert das Tumorwachstum im Mausmodell.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär	Glatte Gefäßmuskelzellen mit induzierter osteoblastischer Differenzierung	Die Aktivierung von AMPK erhöht TSC2 und reduziert die Phosphorylierung von mTOR und S6K1, bei geringerer Zellmineralisierung.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Zellulär	SK-Hep1- und JB6 Cl41-Zellen	Cryptotanshinon reduziert die S6K1-Phosphorylierung und die Zelltransformation, es wird jedoch eine Wirkung auf die S6K1–mTOR/Raptor-Interaktion vorgeschlagen.	diskordante Evidenz	vorläufig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Passage im Buch ist auf mechanistischer Ebene gut belegt: AMPK kann TSC2 aktivieren und zur Verringerung der mTORC1-Aktivität beitragen, wodurch wachstumsfördernde zelluläre Signale begrenzt werden. Die analysierte Studie dokumentiert diese Sequenz in Tumorzellen, die mit Cryptotanshinon behandelt wurden, mittels pharmakologischer und genetischer Interventionen. Unabhängige Belege bestätigen sowohl den biologischen Schaltkreis als auch – in anderen Modellen – die Aktivierung von AMPK durch dasselbe Molekül. Dennoch bleibt eine Validierung am Menschen erforderlich, und der Wirkmechanismus von Cryptotanshinon kann je nach Zelltyp und untersuchtem Zielmolekül variieren.

Aggiornato al 25/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival**
Inoki et al., 2003
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00929-2

[2] **Cryptotanshinone induces G1 cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma**
Park et al., 2014
Apoptosis
DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-013-0929-0

[3] **Adiponectin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the AMPK/mTOR pathway**
Zhan et al., 2014
Experimental Cell Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.02.016

[4] **Cryptotanshinone Prevents the Binding of S6K1 to mTOR/Raptor Leading to the Suppression of mTORC1-S6K1 Signaling Activity and Neoplastic Cell Transformation**
Jeoung et al., 2021
Journal of Cancer Prevention
DOI: https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.2.145