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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Hypoxie reguliert das TSC1/2-mTOR-Signal und die Tumorsuppression durch die REDD1-vermittelte Verschiebung von 14-3-3 – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24334421

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie Sauerstoffmangel, auch Hypoxie genannt, die Aktivität von mTORC1 reduziert, einem Proteinkomplex, der die Proteinsynthese und das Zellwachstum fördert. Die Autoren beobachteten in Säugetierzellen und einem Mausmodell, dass Hypoxie und REDD1 die Trennung zwischen TSC2 und 14-3-3-Proteinen begünstigen. Dies reaktiviert den TSC1/TSC2-Komplex, welcher das mTORC1-Signal abschwächt.In Abschnitt 4.10 und Abschnitt 21.9 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass REDD1 eine stressinduzierte Bremse ist, die in der Lage ist, das an mTOR gerichtete Signal zu begrenzen. Unabhängige Studien bestätigen, dass REDD1 mTORC1 über TSC1/TSC2 und in einigen Modellen auch durch eine Verringerung der AKT-Phosphorylierung reduzieren kann. Die Originalarbeit dokumentiert jedoch keine Dephosphorylierung von AKT während der Hypoxie und weist nicht direkt nach, dass dieser Mechanismus beim Menschen eine Insulinresistenz verursacht. Die Bestätigung ist daher vorwiegend mechanistischer Natur und vom zellulären Kontext abhängig.

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, wie Hypoxie die Aktivität von mTORC1 schnell reduzieren kann – also jenes Komplexes, der der Zelle signalisiert, Proteine aufzubauen, zu wachsen und Ressourcen zu verbrauchen. Die untersuchte Hypothese war, dass REDD1, ein stressinduziertes Protein, auf den TSC1/TSC2-Komplex einwirkt, einen physiologischen Hemmstoff von mTORC1, indem es das Verhältnis zwischen TSC2 und 14-3-3-Proteinen verändert.Der Bezug zum Buchabschnitt betrifft das Segment REDD1 TSC1/TSC2 Hemmung von mTORC1. Die Studie zeigt, dass REDD1 dem Wachstumssignal entgegenwirkt, das TSC2 an 14-3-3 gebunden und somit weniger aktiv hält. Sie zeigt hingegen nicht, dass REDD1 während der Hypoxie direkt AKT dephosphoryliert: In den verfügbaren Unterlagen berichten die Autoren, dass die Wirkung von REDD1 auf TSC2 und mTORC1 nicht mit Veränderungen der AKT-Phosphorylierung assoziiert war. Zudem handelt es sich vorwiegend um einen experimentellen Nachweis an Zellen und Tieren, nicht um eine klinische Studie zur Insulinresistenz beim Menschen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten Säugetierzellen, einschließlich Zellen mit einem Verlust von REDD1 oder mit REDD1- und TSC2-Varianten, die nicht an 14-3-3 binden können. Sie setzten die Zellen Hypoxie aus und bewerteten die Assoziation zwischen TSC2 und 14-3-3 sowie die Aktivität von mTORC1.Die Arbeit untersuchte zudem die Zellproliferation und das adhäsionsunabhängige Wachstum, einen Test, der die Fähigkeit von Zellen misst, ohne die normale Verankerung an einer Oberfläche zu wachsen. Es wurde auch ein Mausmodell für Tumorentstehung eingesetzt. Die Anzahl der Experimente, die Anzahl der Tiere, die Einschlusskriterien, die Beobachtungszeiträume, die statistischen Verfahren, die Signifikanzwerte und die detaillierten Merkmale der Modelle sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass Hypoxie die Aktivität von mTORC1 reduzierte, indem sie TSC2 aus seiner Bindung mit 14-3-3 löste. Einfach ausgedrückt: REDD1 trug dazu bei, die TSC1/TSC2-Bremse bei Sauerstoffmangel wieder zu aktivieren. Endogenes REDD1, also das von den Zellen auf natürliche Weise produzierte Protein, war sowohl für die TSC2/14-3-3-Dissoziation als auch für die durch Hypoxie induzierte Hemmung von mTORC1 erforderlich.REDD1-Varianten, die nicht an 14-3-3 binden konnten, induzierten weder die TSC2/14-3-3-Trennung noch die Hemmung von mTORC1 effektiv. Auch TSC2-Varianten, die nicht an 14-3-3 binden konnten, übertrugen das Hypoxiesignal nicht korrekt an mTORC1. Dies stützt die Annahme einer funktionellen Beziehung zwischen REDD1, 14-3-3, TSC2 und mTORC1.Der Verlust des REDD1-Signals begünstigte unter hypoxischen Bedingungen die Proliferation und ein adhäsionsunabhängiges Wachstum. Im Mausmodell förderte der Verlust von REDD1 die Tumorentstehung; eine Verringerung von REDD1 wurde zudem in einer Untergruppe menschlicher Tumoren beobachtet. Das verfügbare Material enthält keine absoluten Werte, Prozentsätze, Konfidenzintervalle, P-Werte oder Fallzahlen. Ein für den Buchtext besonders wichtiger Aspekt ist, dass der beschriebene Effekt nicht von einer verringerten Phosphorylierung von AKT abhing: REDD1 wirkte dem Ergebnis des PI3K/AKT-Signals auf TSC2 und mTORC1 entgegen, ohne im untersuchten Modell die Phosphorylierung von AKT zu verändern.

5. INTERPRETATION

Wenn eine Zelle nur wenig Sauerstoff erhält, kann es ungünstig sein, die Proteinsynthese und das Wachstum weiterhin intensiv aufrechtzuerhalten. REDD1 fungiert daher als Komponente einer Sparreaktion: Es fördert die Wiederherstellung der Bremsfunktion von TSC1/TSC2 und reduziert mTORC1. Das vorgeschlagene molekulare Detail besteht darin, dass REDD1 mit 14-3-3 interagiert und die Ablösung von 14-3-3 von TSC2 begünstigt; TSC2 kann somit dazu beitragen, die Aktivierung von mTORC1 zu unterdrücken.Dieses Ergebnis stützt direkt den Teil der Darstellung, der hypoxischen

Stress mit REDD1, dem TSC1/TSC2-Komplex und der Reduktion von mTORC1 verknüpft. Die Verbindung zum Insulinsignal wird nur indirekt gestützt, da das Experiment zwar zeigt, dass REDD1 den nachgeschalteten Effekt des PI3K/AKT-Signalwegs entgegenwirken kann, jedoch keine Dephosphorylierung von AKT unter Hypoxie beobachtet wird. Die Aussage im Buch bezüglich der Dephosphorylierung von AKT wird daher präziser durch spätere Studien in anderen experimentellen Systemen gestützt, nicht durch den spezifischen Mechanismus, der in der Publikation dokumentiert ist, die Gegenstand der Evidenzprüfung war.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung lieferten Experimente an embryonalen Mausfibroblasten, HEK293-Zellen und HeLa-Zellen. In dieser Studie reduzierte Hypoxie die Aktivität von mTOR nur dann, wenn der TSC1/TSC2-Komplex funktionstüchtig war; der Verlust von TSC1, TSC2 oder REDD1 verhinderte die Verringerung der Phosphorylierung von S6K und 4E-BP1, zwei nachgeschalteten Zielen von mTORC1. Eine experimentelle Erhöhung von REDD1 reduzierte zudem die Phosphorylierung von S6K in einer von TSC1/TSC2 abhängigen Weise. Dies bestätigt direkt den Signalweg Hypoxie REDD1 TSC1/TSC2 verringerte mTORC1-Aktivität, wobei es sich hierbei vorwiegend um zelluläre Nachweise handelt [1].Eine zweite Studie, die an Mausfibroblasten mit und ohne REDD1 sowie unter experimentellen Manipulationen der Genexpression durchgeführt wurde, erweiterte das Modell auf energetischen Stress. Das Vorhandensein von REDD1 war für die normale Reduktion der Phosphorylierung von S6K und 4E-BP1 nach ATP-Depletion oder der Aktivierung von AMPK, einem Protein, das eine geringe Energieverfügbarkeit signalisiert, erforderlich. Die Induktion von REDD1 reduzierte die Zellgröße, während ihre Hemmung diese vergrößerte. Das Ergebnis unterstreicht die Rolle von REDD1 als Bremse für mTORC1 unter Stressbedingungen, beweist jedoch nicht, dass alle Stressformen dieselben molekularen Details wie bei Hypoxie nutzen [2].Der Teil des Buches, der die Dephosphorylierung von AKT behandelt, findet eine unabhängige Bestätigung in einer Arbeit an induzierbaren HEK293-Zellen und embryonalen Mausfibroblasten. REDD1 begünstigte die Wirkung der Phosphatase PP2A, einem Enzym, das Phosphatgruppen entfernt, und verstärkte so die Dephosphorylierung von AKT an der Stelle Thr308. Die Reduktion dieses Signals ging mit einer geringeren Phosphorylierung von TSC2, einer geringeren Aktivierung von Rheb und einer Repression von mTORC1 einher. Dies ist eine mechanistische Bestätigung für die Möglichkeit, dass REDD1 AKT und mTORC1 begrenzt, betrifft jedoch ein anderes Modell als das hypoxische Modell der ursprünglichen Studie und impliziert nicht, dass der PP2A-AKT-Weg immer erforderlich ist [3].Zusammengenommen konvergieren diese Forschungsergebnisse in der Rolle von REDD1 als negativer Regulator von mTORC1. Die Konvergenz ist für die Sequenz REDD1 TSC1/TSC2 mTORC1 am solidesten; für die Sequenz REDD1 PP2A AKT TSC2 mTORC1 ist sie stärker eingegrenzt und modellabhängig.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein wichtiger Kontextbeleg stammt aus einer Studie, in der verschiedene Zelltypen und Gewebe verglichen wurden. Die Autoren beobachteten, dass die Induktion von REDD1 durch Hypoxie und die Signalübertragung an mTORC1 nicht einheitlich verliefen: In einigen zellulären Kontexten trugen REDD1 und TSC1/TSC2 maßgeblich dazu bei, während in Leberzellen auch die durch AMPK vermittelte Phosphorylierung von Raptor, einer Komponente von mTORC1, essenziell war. Dies widerlegt nicht den in der ursprünglichen Studie dokumentierten Mechanismus, zeigt jedoch, dass Hypoxie mTORC1 je nach Zelltyp über unterschiedliche Signalwege reduzieren kann [4].Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die hinreichend relevant dafür wären, dass REDD1 mTORC1 nicht über TSC1/TSC2 reduzieren kann; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse. Die verfügbare Evidenz deutet vor allem darauf hin, dass das relative Gewicht von REDD1, TSC1/TSC2, AKT und AMPK je nach Gewebe, zellulärem Transformationsstatus und Art des Stresses variiert.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Publikation und unabhängigen Forschungsarbeiten und fasst zusammen, in welchem Maße jede einzelne zur Darstellung der REDD1-TSC1/TSC2-mTORC1-Achse beiträgt.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und tierisch	Säugetierzellen und Mausmodell	Unter Hypoxie fördert REDD1 die TSC2/14-3-3-Dissoziation und reduziert mTORC1; der Verlust von REDD1 begünstigt Zellwachstum und Tumorentstehung	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Zellulär	Embryonale Mausfibroblasten, HEK293 und HeLa	Hypoxie und REDD1 reduzieren die mTOR-Aktivität auf TSC1/TSC2-abhängige Weise	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Embryonale Mausfibroblasten mit REDD1-Manipulation	REDD1 reduziert die Phosphorylierung von mTORC1-Zielen und begrenzt das Zellwachstum bei Energiestress	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär	Induzierbare HEK293 und embryonale Mausfibroblasten	REDD1 fördert die PP2A-vermittelte Dephosphorylierung von AKT Thr308 und unterdrückt mTORC1	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Zellulär und tierisch	Zellen und Maustexturen verschiedener Typen	Die hypoxische Regulation von mTORC1 hängt vom Zelltyp ab und kann Signalwege jenseits von REDD1-TSC1/TSC2 einbeziehen	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass REDD1 an der Reaktion auf Hypoxie beteiligt ist, indem es mTORC1 über den TSC1/TSC2-Komplex und die Regulierung der TSC2/14-3-3-Interaktion reduziert. Dieser mechanistische Kern wird durch unabhängige Nachweise bestätigt. Die Annahme, dass REDD1 auch die Dephosphorylierung von AKT fördern könnte, wird zwar in anderen Zellmodellen gestützt, ist jedoch kein spezifisches Ergebnis der ursprünglichen Studie.Die Darstellung, dass REDD1 als Bremse des zellulären anabolen Zustands fungiert, ist somit mechanistisch gut belegt. Es lässt sich jedoch aus diesen Daten nicht ableiten, dass die Aktivierung von REDD1 beim Menschen direkt eine Insulinresistenz verursacht, noch dass die REDD1-mTOR-Beziehung in allen Geweben oder unter allen Stressbedingungen stets denselben Effekt hat.

Aggiornato al 24/11/2026. 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] **Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex**
Brugarolas et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1256804

[2] **Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1**
Sofer et al., 2005
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005

[3] **REDD1 enhances protein phosphatase 2A–mediated dephosphorylation of Akt to repress mTORC1 signaling**
Dennis et al., 2014
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.2005103

[4] **Cell-Type-Dependent Regulation of mTORC1 by REDD1 and the Tumor Suppressors TSC1/TSC2 and LKB1 in Response to Hypoxia**
Wolff et al., 2011
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01393-10