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

ORIGINAL RESEARCH

Regulation der mTOR-Funktion als Reaktion auf Hypoxie durch REDD1 und den Tumorsuppressorkomplex TSC1/TSC2 – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation untersuchte, wie Zellen die mTOR-Aktivität bei Sauerstoffmangel reduzieren. Die Autoren beobachteten, dass diese Reaktion REDD1, ein durch Hypoxie induziertes Gen, sowie den TSC1/TSC2-Komplex erfordert, ein System, das als Bremse für das Zellwachstum fungiert. Wenn REDD1 oder TSC1/TSC2 verändert waren, verringerte sich die Fähigkeit der Hypoxie, die durch mTOR kontrollierten Signale zu reduzieren.Im Kontext von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie vor allem zu der Erkenntnis bei, dass REDD1 den Stress durch geringe Sauerstoffverfügbarkeit mit dem TSC1/TSC2-Komplex und der Verringerung der mTORC1-Aktivität verbindet. Nachfolgende Studien bestätigen diese Achse in Zellen und Fibroblasten und klären Mechanismen, an denen TSC2, AKT und das Protein PP2A beteiligt sind. Andere Untersuchungen zeigen jedoch, dass Hypoxie in der Leber mTORC1 auch ohne REDD1 und TSC1/TSC2 hemmen kann. Der Zusammenhang ist daher als zellulärer Mechanismus gut belegt, ist jedoch nicht universell über alle Gewebe hinweg gültig und auch nicht als allgemeine klinische Erklärung für Insulinresistenz erwiesen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24307326

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, also eine verringerte Sauerstoffverfügbarkeit, mTOR verlangsamen kann – ein Protein, das die Proteinsynthese und das Zellwachstum koordiniert. Die untersuchte Hypothese war, dass diese Reaktion nicht allein vom Energiemangel abhängt, sondern REDD1 und den TSC1/TSC2-Komplex erfordert. Dieser Komplex lässt sich als molekulare Bremse beschreiben: Wenn er aktiv ist, reduziert er das Signal, das zur Aktivierung von mTORC1 führt.Der Bezug zu den Abschnitten 4.10 und 21.9 ist direkt: Die dem Artikel zugrunde liegende Forschung dokumentiert das Segment Hypoxie Anstieg von REDD1 Abhängigkeit von TSC1/TSC2 Verringerung der mTORC1-Aktivität. Für Abschnitt 4.6 hingegen stützt sie die allgemeine Rolle von mTOR als Integrator von Stress- und Wachstumssignalen, untersucht jedoch weder mTORC2 direkt, noch weist sie nach, dass mTORC2 AKT phosphoryliert. Die Studie kann weder belegen, dass dieser Schaltkreis beim Menschen eine Insulinresistenz verursacht, noch dass jede Form von Zellstress notwendigerweise REDD1 nutzt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Die Studie nutzte Zellexperimente, in denen Hypoxie simuliert wurde, und verglich Zellen mit funktionierendem TSC1/TSC2-Komplex mit Zellen, denen TSC1 oder TSC2 fehlte. Zudem wurden die Expression von REDD1 sowie die Aktivität einiger Proteine, die an der Reaktion auf die Energieverfügbarkeit beteiligt sind, einschließlich AMPK und LKB1, experimentell verändert.Die Aktivität von mTOR wurde anhand der Phosphorylierung von S6K und 4E-BP1 bewertet. Die Phosphorylierung ist die Anfügung einer kleinen chemischen Gruppe an ein Protein, was häufig dessen Aktivität verändert; in diesem Fall wurde eine verringerte Phosphorylierung von S6K und 4E-BP1 als Indikator für eine geringere Aktivität von mTORC1 verwendet. Die Autoren bewerteten zudem die Zellproliferation unter Hypoxiebedingungen. Die Anzahl der Experimente, die verwendeten Zelllinien, die Dauer der Hypoxie, der Sauerstoffgehalt, die Ausschlusskriterien, die Details der statistischen Analysen sowie die vollständigen numerischen Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass Hypoxie die Aktivität von mTOR nur dann reduzierte, wenn sowohl REDD1 als auch der TSC1/TSC2-Komplex vorhanden waren. Der Verlust von TSC1 oder TSC2 blockierte die hemmende Wirkung der Hypoxie auf die Zielmoleküle S6K und 4E-BP1. Einfach ausgedrückt: Ohne dieses Bremssystem hielt die Zelle Signale, die normalerweise mit der Proteinproduktion und dem Wachstum assoziiert sind, weiterhin aktiver.Auch die Unterbrechung von REDD1 verhinderte die durch Hypoxie verursachte Verringerung der mTOR-Aktivität. Im Gegensatz dazu reichte eine experimentelle Erhöhung von REDD1 aus, um die Phosphorylierung von S6K zu verringern, jedoch nur, wenn TSC1/TSC2 funktionstüchtig war. Diese Daten ordnen REDD1 bei der beobachteten Reaktion oberhalb des TSC1/TSC2-Komplexes ein.Die Autoren berichteten zudem, dass Zellen mit TSC2-Defizienz unter hypoxischen Bedingungen eine ungewöhnlich hohe Proliferation aufrechterhielten. Sie beobachteten außerdem eine anomale Anreicherung des Hypoxie-induzierbaren Faktors, HIF, wenn der TSC1/TSC2-Komplex inaktiv war. Die Studie unterschied diesen Signalweg von der Reaktion auf Energiedepletion: Die durch Hypoxie induzierte mTOR-Hemmung erforderte weder AMPK noch LKB1. Das Abstract enthält keine Prozentangaben, P-Werte, Konfidenzintervalle oder Effektstärken; diese Daten stehen daher für eine quantitative Bewertung nicht zur Verfügung.

5. INTERPRETATION

Für eine Zelle, die nur wenig Sauerstoff erhält, kann ein kontinuierliches Wachstum und die Produktion von Proteinen den Ressourcenverbrauch erhöhen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass REDD1 dazu beiträgt, eine adaptive Bremse, TSC1/TSC2, zu aktivieren, welche die Aktivität von mTORC1 reduziert. Dies ist der wissenschaftlich belegte Schritt, der erklärt, warum die Publikation in den Abschnitten über die Beziehung zwischen REDD1, TSC1/TSC2 und mTOR zitiert wurde.Das Ergebnis bedeutet jedoch nicht, dass REDD1 TSC1/TSC2 direkt durch physischen Kontakt „aktiviert“. Die Studie zeigt eine

funktionelle Abhängigkeit: Ohne TSC1/TSC2 kann REDD1 das an S6K gemessene Signal nicht reduzieren. Spätere Forschungen haben detailliertere Mechanismen vorgeschlagen, darunter die Modulation der Interaktion zwischen TSC2 und 14-3-3-Proteinen oder die Verringerung der AKT-Aktivierung.Die Publikation belegt nicht direkt, dass REDD1 eine anhaltende Stoffwechselstörung, Muskelabbau oder klinische Insulinresistenz verursacht. Zudem wird mTORC2 nicht analysiert. Ihr Beitrag zur Darstellung im Buch betrifft hauptsächlich mTORC1 und die zelluläre Anpassung an Hypoxie.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unmittelbare experimentelle Bestätigung stammt von DeYoung und Kollegen, die embryonale Mausfibroblasten, U2OS-Zellen und Mausmodelle untersuchten. Unter Hypoxie begünstigte REDD1 die Dissoziation von TSC2 von 14-3-3-Proteinen, regulatorischen Proteinen, die andere Proteine in einer weniger aktiven Konfiguration halten können. Der Verlust von REDD1 verhinderte sowohl diese Dissoziation als auch die Verringerung der Phosphorylierung von S6K1. Die experimentelle Erhöhung von REDD1 wirkte zudem der durch Insulin induzierten Aktivierung von mTORC1 entgegen. Dies bestätigt direkt die Aussage des Buches, dass REDD1 die Wirkung des TSC1/TSC2-Komplexes fördert und mTORC1 reduziert, bleibt jedoch vor allem ein zellulärer und tierischer Nachweis [1].Eine zweite Studie skizzierte einen möglichen alternativen oder ergänzenden Weg. Dennis und Kollegen verwendeten embryonale Mausfibroblasten ohne REDD1 sowie eine Zelllinie mit induzierbarem REDD1. REDD1 erhöhte die Assoziation der Phosphatase PP2A mit AKT und reduzierte die Phosphorylierung von AKT an der Stelle Thr308. Da AKT normalerweise TSC2 durch Phosphorylierung inaktiviert, begünstigte die Reduktion von AKT eine stärkere Hemmung von mTORC1 durch TSC2. Das Ergebnis stützt die im Buch beschriebene Richtung – REDD1 führt zu einer geringeren Aktivität von mTORC1 –, präzisiert jedoch, dass die Verbindung auch über die Modulation von AKT verlaufen kann und nicht nur über einen einzelnen Mechanismus an TSC2 [2].Diese Belege konvergieren in ihrer zentralen biologischen Bedeutung: Wenn REDD1 unter bestimmten Stressbedingungen ansteigt, nehmen die mTORC1-Signale ab, die die Proteinsynthese und das Zellwachstum unterstützen. Die verfügbaren Daten erlauben es jedoch nicht, diese Sequenz automatisch auf alle menschlichen Gewebe zu übertragen oder sie als erwiesene Ursache für eine klinische Insulinresistenz zu betrachten.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden direkt relevante Belege identifiziert, die die Verallgemeinerbarkeit des Mechanismus einschränken. Wolff und Kollegen verglichen primäre Fibroblasten, Thymozyten und Leberzellen von Mäusen, die Hypoxie ausgesetzt waren. In den Fibroblasten und Thymozyten beeinträchtigte der Verlust von REDD1 die durch Hypoxie induzierte Reduktion von mTORC1, was mit der ursprünglichen Studie übereinstimmt. In den Hepatozyten hingegen hemmte die Hypoxie mTORC1 auch in Abwesenheit von REDD1 oder TSC1/TSC2 weiterhin.In den Leberzellen erwies sich die Reaktion als stärker abhängig von LKB1, AMPK und Raptor, einer Komponente des mTORC1-Komplexes. Diese Beobachtung widerspricht nicht dem REDD1–TSC1/TSC2-Schaltkreis in den Modellen, in denen er nachgewiesen wurde, zeigt jedoch, dass Hypoxie je nach Zelltyp unterschiedliche Signalwege nutzen kann. Folglich ist es nicht korrekt, REDD1 als den einzigen universellen Schalter für mTORC1 in jedem Gewebe darzustellen [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand des Reviews ist, und unabhängigen Forschungsarbeiten, die deren Bedeutung bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentelle Zellstudie	Zellen mit Veränderungen von REDD1, TSC1 oder TSC2; Details im verfügbaren Abstract nicht aufgeführt	Hypoxie erfordert REDD1 und TSC1/TSC2, um die mit mTORC1 assoziierten S6K- und 4E-BP1-Signale zu reduzieren	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentelle Zell- und Tierstudie	Embryonale Maus-Fibroblasten, U2OS-Zellen und Mausmodell	REDD1 fördert die TSC2/14-3-3-Dissoziation und reduziert die Phosphorylierung von S6K1 als Reaktion auf Hypoxie	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentelle Zellstudie	REDD1-defiziente embryonale Maus-Fibroblasten und Zelllinie mit induzierbarem REDD1	REDD1 fördert die Dephosphorylierung von AKT durch PP2A, wodurch das Signal an mTORC1 reduziert wird	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Experimentelle Zell- und Tierstudie	Primäre Fibroblasten, Thymozyten und Hepatozyten von Mäusen	In Hepatozyten hemmt Hypoxie mTORC1 auch ohne REDD1 und TSC1/TSC2	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass REDD1 und der TSC1/TSC2-Komplex in spezifischen Zellmodellen unter Hypoxie notwendig sind, um die Aktivität von mTORC1 zu reduzieren. Dies ist der wissenschaftliche Kernpunkt, weshalb die Publikation für die Abschnitte des Buches über REDD1 und mTOR relevant ist.Unabhängige Untersuchungen bestätigen, dass REDD1 das mTORC1-Signal durch die Regulation von TSC2 und AKT reduzieren kann. Das Modell ist auf mechanistischer Ebene gut belegt. Es bleibt jedoch notwendig, zwischen der akuten zellulären Anpassung an Hypoxie und chronischen klinischen Folgen zu unterscheiden: Der Mechanismus ist nicht universell über alle Gewebe hinweg gültig und beweist für sich genommen nicht, dass REDD1 beim Menschen eine Insulinresistenz verursacht.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Hypoxia regulates TSC1/2–mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14–3–3 shuttling**
DeYoung et al., 2008
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1617608

[2] **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

[3] **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