

Nobelpreis für Medizin

Wenn Zellen außer Atem kommen

Sauerstoff ist lebensnotwendig, sein Fehlen fordert Zellen heraus. Die in diesem Jahr gekürten Nobelpreisträger haben aufgedeckt, wie Zellen die Sauerstoffverfügbarkeit wahrnehmen.

Sei es beim Sport, in großer Höhe oder bei Krankheiten – Zellen müssen eine verringerte Sauerstoffverfügbarkeit erkennen und sich anpassen können. William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe und Gregg L. Semenza haben den grundlegenden physiologischen Mechanismus aufgeklärt, mit dem ihnen genau dies gelingt.

den Hypoxia Inducible Factor (HIF), einen Proteinkomplex, der sauerstoffabhängig an HRE bindet. HIF besteht aus 2 verschiedenen Transkriptionsfaktoren: HIF-1 α und ARNT. Während ARNT immer an HRE gebunden ist, enthalten Zellen bei hoher Sauerstoffkonzentration sehr wenig HIF-1 α . Es wird von der Zelle zwar dauerhaft gebildet, bei

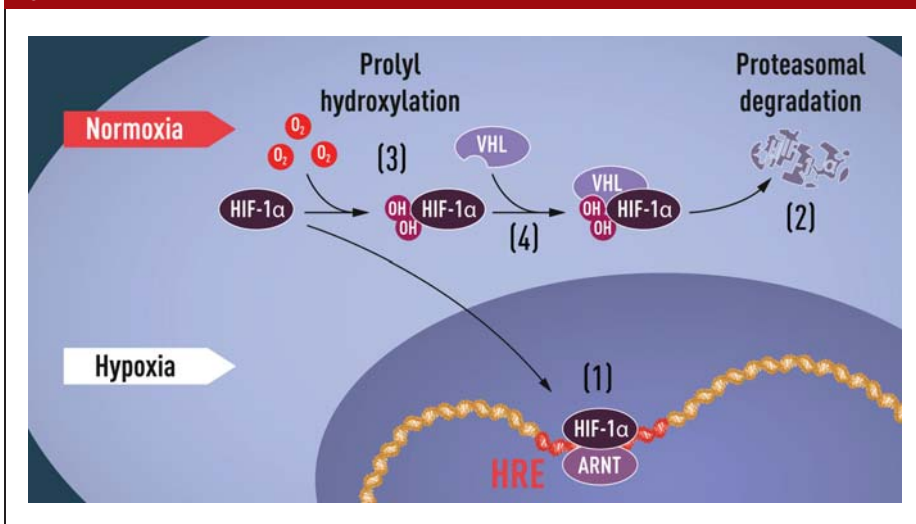
tung: Zu der Zeit, zu der Semenza und Ratcliffe die Regulation des EPO-Gens erforschten, untersuchte der Krebsforscher Kaelin die von-Hippel-Lindau(VHL)-Krankheit, die bei Familien mit erblicher VHL-Mutation zu einem dramatisch erhöhten Krebsrisiko führt.

Kaelin zeigte, dass das VHL-Gen für ein Protein kodiert, welches den Ausbruch von Krebs verhindert, aber auch, dass Krebszellen, denen ein funktionierendes VHL-Gen fehlt, hypoxieregulierte Gene anomal stark exprimieren. Das war ein erster Hinweis darauf, dass VHL daran beteiligt sein muss, die Reaktion der Zelle auf Hypoxie zu kontrollieren. Weitere Hinweise kamen von verschiedenen Forschergruppen, die entdeckten, dass VHL Teil eines Komplexes ist, der Proteine mit Ubiquitin markiert und sie so der Degradation durch das Proteasom zuführt.

Ratcliffe und seine Gruppe entdeckten schließlich, dass VHL physisch mit HIF-1 α interagiert und dafür erforderlich ist, dass HIF-1 α bei normalen Sauerstoffkonzentrationen abgebaut wird. Wie genau die Sauerstoffkonzentration die Interaktion zwischen VHL und HIF-1 α reguliert, zeigten Kaelin und Ratcliffe schließlich 2001: Unter normalen Sauerstoffbedingungen werden Hydroxylgruppen an 2 spezifische Positionen von HIF-1 α gebunden. Diese Prolyl-Hydroxylierung erlaubt es VHL, an HIF-1 α zu binden und erklärt, wie normale Sauerstoffkonzentrationen eine rasche HIF-1 α -Degradation mithilfe von sauerstoffsensitiven Enzymen (Prolyl-Hydroxylasen) kontrollieren.

Die wichtigsten medizinischen Anwendungen dieser Erkenntnisse betreffen derzeit die Behandlung von Anämien. „Wir haben es hier mit einer vergleichsweise raschen Umsetzung der Grundlagenforschung

GRAFIK



Quelle: The Nobel Committee for Physiology or Medicine; Illustration: Malteas Karlen

Bei Hypoxie ist HIF-1 α vor dem Abbau geschützt und bindet mit ARNT an HRE (1). Bei normalem Sauerstoffgehalt wird HIF-1 α vom Proteasom abgebaut (2). Sauerstoff reguliert den Abbauprozess, indem er zur Bindung von Hydroxyl-Gruppen an HIF-1 α führt (3). VHL bildet einen Komplex mit HIF-1 α , was zu seinem sauerstoffabhängigen Abbau beiträgt (4).

Bekannt ist, dass der Körper auf Hypoxie mit einem Anstieg des Hormons Erythropoetin (EPO) reagiert, und daraus resultierend mit einer verstärkten Erythropoese. Semenza entdeckte im genmodifizierten Mausmodell, dass es DNA-Segmente (hypoxia response elements, HRE) im EPO-Gen sind, die die zelluläre Reaktion auf Hypoxie vermitteln. Auch Ratcliffe untersuchte die sauerstoffabhängige Regulation des EPO-Gens. Beide zeigten, dass Zellen in praktisch allen Geweben in der Lage sind, den Sauerstoffgehalt der Umgebung wahrzunehmen, und nicht nur die Zellen der Niere, wo EPO produziert wird. In Leberzellen entdeckte Semenza schließlich

Normoxie aber rasch vom Proteasom abgebaut. Ist die Sauerstoffkonzentration dagegen niedrig, steigt die Menge an HIF-1 α an. Es kann dann an HRE binden und regulierend auf das EPO-Gen wirken.

Schutz vor Degradation

Wie HIF-1 α bei Hypoxie vor der proteasomalen Degradation geschützt wird, ergaben die Arbeiten mehrerer Forschergruppen: Nur unter normalen Sauerstoffbedingungen wird HIF-1 α mit Ubiquitin markiert, welches als Signal für den Abbau dient. Eine offene Frage blieb jedoch: Wie genau erfolgt die sauerstoffabhängige Ubiquitinierung? Und die Antwort kam aus unerwarteter Rich-

in den klinischen Alltag zu tun“, erklärt Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Direktor der Kliniken für Nephrologie und Intensivmedizin an der Charité in Berlin. Er hat etliche Arbeiten mit Ratcliffe zusammen publiziert und in dessen Labor gearbeitet. „Aus diesem Grund freut mich die heutige Wahl aus ganz persönlichen Gründen“, sagte Eckardt dem *Deutschen Ärzteblatt*. Ausgangspunkt dieser Hypoxie-Forschung war seinerzeit das Erythropoetin, dass unter Sauerstoffmangel hochreguliert wird. „Damals war ein Sauerstoffmangel immer schlecht“, beschrieb Eckardt das alte Paradigma. Bis man erkannte, dass jede Zelle über Mechanismen verfügt, auf Hypoxie zu reagieren – auch positiv.

Therapie bei Niereninsuffizienz

Hotspot der Forschung sind derzeit Arzneimittelkandidaten, die als Prolyl-Hydroxylasen dem Abbau von HIF entgegenwirken. Erst unlängst untermauerte eine hochrangig publizierte Studie das nun für preiswürdig befundene Modell bei chronischem Nierenversagen. Diese Erkrankung stellt einen der Haupt-Sauerstoffmangelzustände dar und wurde bislang mit Erythropoetin behandelt. Vor Kurzem wurde getestet, ob ein HIF-Prolyl-Hydroxylase-Inhibitor – nämlich Roxadustat – als Therapeutikum dafür taugt. Unter Roxadustat kann HIF ungehindert die Produktion von Erythropoetin ankurbeln, wodurch mehr Erythrozyten entstehen. Der Wirkstoff konnte in 2 randomisierten Studien den Hämoglobinwert von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz steigern – sowohl bei bereits dialysepflichtigen Patienten als auch bei jenen, die noch keine Blutwäsche benötigten – allerdings nicht statistisch signifikant (1, 2). „Etliche Präparate dieser Art werden derzeit in Studien getestet“, erläuterte Eckardt, „entsprechende Zulassungen könnten in den USA und Europa im nächsten Jahr erfolgen“. In China und Japan ist Roxadustat zur Anämiebehandlung bei chronisch Nierenkranken bereits zugelassen (3). „Ob die Substanzen letztlich der Erythropoetin-Therapie überlegen sind, müssen harte Endpunktstudie prüfen“, mahnte der

Nobelpreisträger



Foto: picture alliance/Josh Reynolds/FP252/6 AP/dpa

William G. Kaelin, Jr.

wurde 1957 in New York geboren. Er promovierte an der Duke University in Durham. Seine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Onkologie absolvierte er an der Johns Hopkins University in Baltimore und

am Dana-Farber Cancer Institute in Boston. Dort gründete er sein eigenes Forschungslabor und wurde 2002 ordentlicher Professor an der Harvard Medical School. Seit 1998 ist er Forscher am Howard Hughes Medical Institute.



Foto: picture alliance/Catherine King/AP/dpa

Sir Peter J. Ratcliffe

wurde 1954 in Lancashire geboren. Er studierte Medizin am Gonville and Caius College an der Cambridge University und absolvierte seine Facharztausbildung in Nephrologie in Oxford. Er gründete eine unab-

hängige Forschungsgruppe an der Universität Oxford und wurde 1996 ordentlicher Professor. Er ist Direktor für klinische Forschung am Francis Crick Institute in London, Direktor des Target Discovery Institute in Oxford und Mitglied des Ludwig Institute for Cancer Research.



Foto: picture alliance/Wil Kri/Johns Hopkins University/AP/dpa

Gregg L. Semenza

wurde 1956 in New York geboren. Er erhielt seinen B.A. in Biologie von der Harvard University. 1984 promovierte er an der University of Pennsylvania und wurde an der Duke University in Durham zum Facharzt für

Pädiatrie ausgebildet. Er arbeitete als Postdoc an der Johns Hopkins University in Baltimore und gründete dort eine unabhängige Forschungsgruppe. 1999 wurde er ordentlicher Professor an der Johns Hopkins University und ist seit 2003 Direktor des Vascular Research Program am Johns Hopkins Institute for Cell Engineering.

Nephrologe. „Ein wichtiger Vorteil wäre allerdings, dass diese Präparate oral verabreicht werden könnten“, so Eckardt, „Erythropoetin hingegen kann nur parenteral gegeben werden.“ Der fundamental wichtige Mechanismus wirke aber wohl weit über diesen Bereich hinaus. So könnten sich die antianämischen Effekte auch in einen kardiovaskulären Benefit ummünzen lassen. Präklinische Studien weisen bereits auf mögliche Effekte von HIF-stabilisierenden Substanzen beim Myokardinfarkt hin (4). Forscher aus Dublin machten im Frühjahr in einer Publikation darauf aufmerksam, dass die Hydroxylasen auch neuroprotektive Eigenschaften im Rahmen eines Schlaganfalls haben könnten (5).

Bereits in einer sehr frühen Arbeit hat Semenza auf die möglichen Implikationen von HIF-1 α -Hemmern im Rahmen einer Krebstherapie hingewiesen (6). Jüngste Arbeiten weisen darauf hin, dass HIF-2-Antagonisten möglicherweise beim klarzelligen Nierenzellkarzinom einen Therapieansatzpunkt darstellen (7). Das Gleiche gilt für das bisher nur schwer therapierbare Pankreaskarzinom (8). Und eine Stabilisierung von HIF-1 α könnte Therapieresistenzen beim Kolonkarzinom überwinden helfen (9).

Gleichzeitig helfen die nobelpreiswürdigen Erkenntnisse, manche Krebstherapieeffekte zu verstehen. So könnte etwa die Aktivierung von HIF-1 α erklären, warum zum Beispiel unter Opiaten Tumore stärker wachsen (10). Obwohl sie zu den wichtigsten Schmerzmitteln der Krebstherapie zählen, hat man beobachtet, dass unter Opiaten Tumore vermehrt wachsen und Metastasen bilden. Jetzt konnten Pharmakologen der Universität Wien zeigen, dass die Stimulierung von Opiatrezeptoren an Brustkrebszellen ihrerseits HIF-1 α aktiviert. Die Tumorigenese, die so gefördert wird, läuft über Prostaglandin-E2-Rezeptoren – deren Antagonisten das Sprossen der Tumorgefäße zu stoppen vermag.

*Nadine Eckert, Dustin Grunert,
Dr. med. Martina Lenzen-Schulte*

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4119
oder über QR-Code.



Nobelpreis für Medizin

Wenn Zellen außer Atem kommen

Sauerstoff ist lebensnotwendig, sein Fehlen fordert Zellen heraus. Die in diesem Jahr gekürten Nobelpreisträger haben aufgedeckt, wie Zellen die Sauerstoffverfügbarkeit wahrnehmen.

Literatur

1. Chen N, Hao C, Liu B-C, et al.: Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381 (11): 1011–22.
2. Chen N, Hao C, Peng X, et al.: Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381 (11): 1001–10.
3. Dhillon S: Roxadustat: First global approval. *drugs* 2019; 79 (5): 563–72.
4. Tanaka T, Eckardt K-U: HIF Activation Against CVD in CKD: Novel treatment opportunities. *Semin Nephrol* 2018; 38 (3): 267–76.
5. Langjan SM, O'Connor JJ: Prolyl hydroxylase domain inhibitors: can multiple mechanisms be an opportunity for ischemic stroke? *Neuropharmacology* 2019; 148: 117–30.
6. Semenza GL: Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (10): 721–32.
7. Chen W, Hill, Christie A, et al.: Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 2016; 539 (7627): 112–7.
8. Patton MC, Zubair H, Khan MA, Singh S, Singh AP: Hypoxia alters the release and size distribution of extracellular vesicles in pancreatic cancer cells to support their adaptive survival. *J Cell Biochem* 2019; doi: 10.1002/jcb.29328.
9. Wei TT, Lin YT, Tang SP, et al.: Metabolic targeting of HIF-1 α potentiates the therapeutic efficacy of oxaliplatin in colorectal cancer. *Oncogene* 2019; doi: 10.1038/s41388-019-0999-8.
10. Schoos A, Gabriel C, Knab VM, Fux DA: Activation of HIF-1 α by δ -opioid receptors induces COX-2 expression in breast cancer cells and leads to paracrine activation of vascular endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370 (3): 480–9.