



William G. Kaelin Jr



Gregg L. Semenza



Sir Peter J. Ratcliffe

NOBELPREIS FÜR MEDIZIN 2019

Können die neuen Erkenntnisse im Bereich der Hypoxie (Sauerstoffmangel) zur Entwicklung neuer, wirkungsvoller Ansätze in der Krebstherapie beitragen?

Von Bassam Janji (PhD)



BASSAM JANJI

Department of Oncology Tumor Immunotherapy
and Microenvironment group (LIH)

Im Oktober 2019 wurden zwei amerikanische und ein britischer Forscher mit dem Nobelpreis für Medizin oder Physiologie gewürdigt. Sie konnten entscheidende Erkenntnisse darüber gewinnen, wie Zellen im Allgemeinen – und Tumorzellen im Besonderen – sich an sehr geringe Sauerstoffkonzentrationen, auch als Hypoxie bezeichnet, anpassen.

William Kaelin ist Professor für Medizin mit dem Fachgebiet Onkologie an der Harvard-Universität in Boston, USA. Peter Ratcliffe ist Mediziner am John-Radcliffe-Hospital und Professor in Oxford, Großbritannien. Greg Semenza ist Professor für Humangenetik, Biochemie, Medizin, Kinderheilkunde und Strahlentherapie an der Medical School der John Hopkins University in Baltimore, USA.

Warum sind diese Entdeckungen wichtig für die Onkologie?

Es ist schon seit Jahrhunderten bekannt, dass Sauerstoff, der in den verschiedenen Organen in unterschiedlichen Konzentrationen vorkommt, für die menschlichen Körperfunktionen von fundamentaler Bedeutung ist. Doch bei bestimmten Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs sinkt die Sauerstoffkonzentration im Tumor drastisch und kann im Vergleich zu den normalen Werten (4,4 % im Gehirn, 5,6 % in den Lungen, 9,5 % in der Leber oder den Nieren) auf sehr niedrige Konzentrationen bis zu 0,1 % abfallen. Es gilt heute als gesichert, dass die niedrige Sauerstoffkonzentration, die sich in praktisch allen soliden Tumoren beobachten lässt, zurückzuführen ist auf

- eine gesteigerte Vermehrung der Tumorzellen und
- eine schadhafte oder ungeordnete Gefäßversorgung des Gewebes, sodass das die normale Sauerstoffversorgung im Tumor nicht aufrechterhalten werden kann.

Die Tumorzellen können sich an die niedrige Sauerstoffkonzentration ihres Mikromilieus anpassen und erlangen damit neue Eigenschaften, die dazu beitragen, dass sie aggressiver werden und nicht mehr auf Krebstherapien wie die Chemo- und Strahlentherapie oder auch Immuntherapien ansprechen. Bis zu den Entdeckungen der drei Nobelpreisträger war allerdings unbekannt, auf welche Weise die Zellen wechselnde Sauerstoffkonzentrationen wahrnehmen und auf einen Sauerstoffmangel reagieren.

Wie passen die Zellen sich an den Sauerstoffmangel an?

Um die Bedeutung der Entdeckungen bemessen zu können, muss man wissen, dass die Kontrolle der Sauerstoffkonzentration im menschlichen Körper auf Zellebene erfolgt. Die drei Wissenschaftler haben entdeckt, dass ein hochspezialisiertes Protein namens *HIF-1 alpha* (*Hypoxia inducible Factor-1 alpha*) für

die Sauerstoffregulation in der Zelle verantwortlich ist. Tritt in den Zellen ein Sauerstoffmangel auf, erfolgt die Anpassung durch eine Erhöhung des Proteins *HIF-1 alpha*. Diese Erhöhung wiederum ist bedingt durch die Blockade des für den Abbau dieses Proteins zuständigen Mechanismus sowie einen funktionalen Ausfall des Gens *VHL*.

Inwiefern sind diese Entdeckungen für die Krebstherapie von Bedeutung?

Es handelt sich um sehr technische Entdeckungen, was sie jedoch nicht weniger nützlich macht. Nachdem der wissenschaftliche Nachweis dafür erbracht werden konnte, dass der Mechanismus der Sauerstoffregulation für Krebserkrankungen eine wichtige Rolle spielt, widmen universitäre Forschungslabore und Pharmaunternehmen sich gegenwärtig der Entwicklung von Medikamenten, die an unterschiedlichen Punkten dieses Anpassungsmechanismus eingreifen. Bis dato ist auf dem Markt zwar noch kein Medikament verfügbar, das auf den Anpassungsmechanismus bei Sauerstoffmangel wirkt, doch es laufen gegenwärtig diverse klinische Studien. Es lässt sich kaum vorhersagen, wann genau derartige Medikamente verfügbar sein werden, doch die klinischen Studien wecken bereits große Hoffnungen auf Fortschritte in der Krebstherapie.

Hat Luxemburg teil an den Forschungsbemühungen?

In der onkologischen Abteilung des LIH (*Luxembourg Institute of Health*) beschäftigt sich das wissenschaftliche Team zur Erforschung des Tumormikromilieus und der Immuntherapie (*TIME – Tumor Immunotherapy and Microenvironment*) unter der Leitung von Bassam Janji seit einigen Jahren mit der Frage, wie sich Tumoren der Kontrolle des Immunsystems entziehen können. Die vielversprechenden Ergebnisse, die das Team bereits in diversen hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht hat, zeigen deutlich, dass das sauerstoffarme Mikromilieu des Tumors in den Tumorzellen Autophagie-Prozesse in Gang setzt. Die Autophagie-Aktivierung verhindert das Vordringen von Immunzellen in den Tumor, sodass er sich der Immunabwehr des Körpers entziehen kann. Das Forschungsteam konnte eindeutig zeigen, dass die Hemmung der Autophagie-Mechanismen hypoxischer Tumoren eine massive Infiltration durch Immunzellen ermöglicht und die Wirkung von Immuntherapien auf diese Tumoren verbessert.