



Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2019



Das Nobelpreiskomitee des Karolinska Institutet hat den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2019 gemeinsam an William G. Kaelin, Jr., Sir Peter J. Ratcliffe und Gregg L. Semenza für die Entdeckung, wie Zellen die Verfügbarkeit von Sauerstoff wahrnehmen und sich daran anpassen, verliehen.

Sauerstoff ist lebensnotwendig

Sauerstoff – chemische Formel O_2 – macht etwa ein Fünftel der Erdatmosphäre aus und ist für das Leben unerlässlich. Die in praktisch jeder tierischen Zelle vorhandenen Mitochondrien wandeln mit seiner Hilfe Nahrung in nutzbare Energie um. Die grundlegende Bedeutung von Sauerstoff ist zwar bereits seit Jahrhunderten bekannt, wie sich Zellen jedoch an Veränderungen der Sauerstoffkonzentration anpassen, lag bisher im Dunkeln.

William G. Kaelin, Jr., Sir Peter J. Ratcliffe und Gregg L. Semenza fanden heraus, wie Zellen Veränderungen der Sauerstoffverfügbarkeit wahrnehmen und sich daran anpassen. Sie identifizierten eine molekulare Maschinerie, welche die Aktivität von Genen in Reaktion auf Schwankungen der Sauerstoffkonzentration reguliert.

Mit ihren bahnbrechenden Entdeckungen enthüllten die diesjährigen Nobelpreisträger den Mechanismus eines der wichtigsten adaptiven Prozesse des Lebens und ebneten damit auch den Weg für vielversprechende neue Strategien im Kampf gegen Anämie, Krebs und viele andere Erkrankungen.

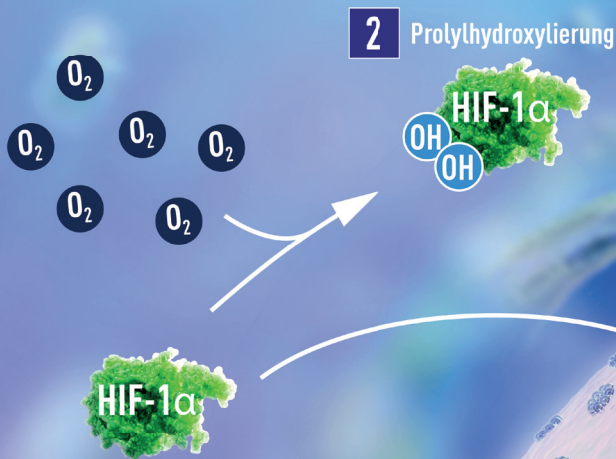


Wahrnehmung der Sauerstoffkonzentration

Die Verfügbarkeit von Sauerstoff in Zellen und Geweben ändert sich ständig, beispielsweise in großer Höhe, während des Wachstums und der Entwicklung des Embryos, bei Verrichtung von Muskelarbeit oder nach einer Verletzung. Die Zellen müssen daher eine Möglichkeit finden, sich an die Menge des verfügbaren Sauerstoffs anzupassen, ohne ihre eigentlichen Aufgaben zu vernachlässigen. Auf diese Weise wird ein adaptiver Prozess ausgelöst, die sogenannte „hypoxische Reaktion“.

Normoxie

Bei normalen Sauerstoffkonzentrationen wird HIF-1 α rasch abgebaut, sodass der Zelle nur sehr wenig davon zur Verfügung steht. Kaelin und Ratcliffe entdeckten zeitgleich, dass im Falle einer Normoxie sauerstoffabhängige Enzyme Hydroxylgruppen an HIF-1 α anlagern (2).



Hypoxie

Bei niedrigen Sauerstoffkonzentrationen (Hypoxie) sammelt sich ein aus HIF-1 α und ARNT bestehender Proteinkomplex im Zellkern an und bindet sich an spezielle DNA-Sequenzen (HRE) in hypoxieregulierten Genen (1). Semenza stieß auf diesen Proteinkomplex bei der Erforschung der Regulierung eines in der Niere exprimierten hypoxieregulierten Gens (EPO). Auch Ratcliffe beschäftigte sich mit der Regulierung des EPO-Gens, und beide Arbeitsgruppen erkannten, dass praktisch jedes Gewebe über diesen Mechanismus zur Wahrnehmung von Sauerstoff verfügt. Das menschliche Genom enthält mindestens 300 Gene mit HRE; sie alle werden durch den Mechanismus gesteuert, damit Zellen, Gewebe und der gesamte Körper mit Veränderungen der Sauerstoffkonzentration besser zurechtkommen.

Die hypoxische Reaktion hat Auswirkungen auf verschiedenste Prozesse

Erythropoese

Bildung neuer roter Blutkörperchen

Angiogenese

Bildung neuer Blutgefäße

Stoffwechselanpassung

Veränderungen hinsichtlich der Art und Weise, wie Energie in Zellen verstoffwechselt wird

Hydroxyliertes HIF-1 α wird von VHL, einem von Kaelins Arbeitsgruppe untersuchten Protein, erkannt und bildet mit ihm einen Komplex. Auch Ratcliffes Team entdeckte diese Komplexbildung (3) und fand heraus, dass die Wechselwirkung eine Ubiquitinierung (Ub) induziert, die für den Abbau durch das Proteasom (4), die Proteinentsorgungsmaschine der Zelle, entscheidend ist.

Sauerstoffwahrnehmung und Krankheiten

Die sauerstoffregulierte Maschinerie spielt eine bedeutende Rolle bei Krebs und zahlreichen anderen Erkrankungen. Derzeit liegt der Schwerpunkt der Bemühungen auf der Entwicklung von Medikamenten, die unterschiedliche Krankheitszustände beeinflussen können, indem sie diese Maschinerie entweder aktivieren oder blockieren.