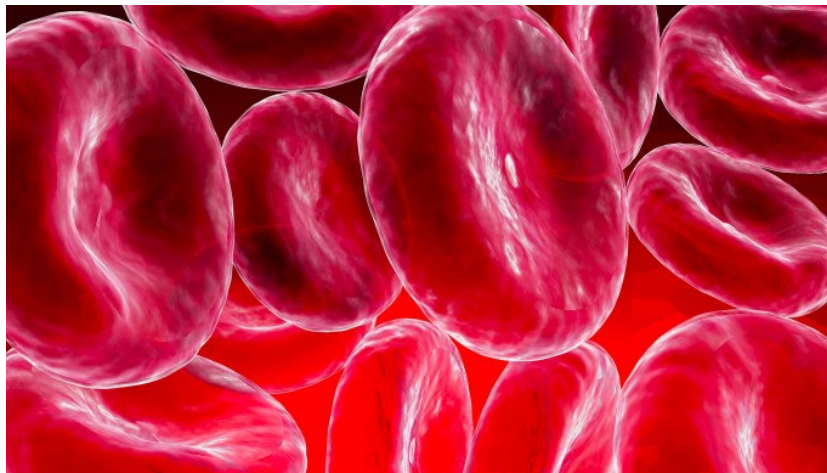


Medizin-Nobelpreis 2019

Jetzt mal tief Luft holen und das Leben feiern

Der diesjährige Medizin-Nobelpreis ist ein Lob der Physiologie: Geehrt werden drei Forscher für die Entdeckung eines molekularen Sensors, der den Sauerstoffhaushalt im Körper richtig dosiert.

Von HILDEGARD KAULEN



© Picture-Alliance

Die roten Blutkörperchen transportieren den über die Lunge aufgenommenen Sauerstoff zu den Organen.

Die Atmosphäre der Erde besteht seit Jahrtausenden zum großen Teil aus Sauerstoff. Etwa ein Fünftel der Lufthülle sind mit dem wertvollen Gas gefüllt. Für Menschen und Tiere ist es gleichermaßen lebensnotwendig. Sie brauchen es, um Energie aus der Nahrung zu gewinnen und ihren Stoffwechsel in Gang zu halten. Begonnen hat dieser Anpassungsprozess vor gut 500 Millionen Jahren: Damals stieg der Sauerstoffgehalt der Erdatmosphäre von nur wenigen auf die heutigen 21 Prozent. Zu jener Zeit entstanden die ersten komplexen tierischen Lebewesen – und es entwickelten sich Mechanismen, um Gewebe und Zellen ausreichend mit dem Gas zu versorgen. Und auch heute noch müssen sich die Zellen laufend vergewissern, ob noch genügend Sauerstoff für diese Aufgaben vorhanden ist. Dafür brauchen sie einen Messfühler.

Für die Entdeckung dieses Messfühlers, und was die Zellen außerdem an molekularen Sauerstoffmangel-Anpassungsmechanismen entwickelt haben, wurde gestern in Stockholm der diesjährige Nobelpreis für Medizin oder Physiologie verliehen. Er geht an zwei Zellforscher und einen Krebsforscher. Geehrt werden die Amerikaner William G. Kaelin Jr. und Gregg L. Semenza sowie der Engländer Sir Peter J. Ratcliffe. Die Laureaten haben mit ihren Entdeckungen auch dazu beigetragen, Krankheiten wie Blutarmut und Krebs zu bekämpfen.

Der Körper reagiert auf Sauerstoffmangel sofort mit einem schnelleren Herzschlag und einer schnelleren Atemfrequenz. Außerdem produziert er Erythropoietin, ein Hormon, das kurz Epo genannt wird und in der Doping-Debatte des Leistungssports seit Jahrzehnten im Mittelpunkt steht. Dieses Hormon sorgt dafür, dass mehr rote Blutkörperchen gebildet

werden, die den Sauerstoff transportieren. Das verbessert den Nachschub. Die molekularen Grundlagen der Sauerstoffregulierung in Zellen waren bis in die Neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts unbekannt geblieben. Dann entdeckte Semenza bei genveränderten Mäusen, welche Gensequenzen am Epo-Gen hinter diesem Effekt steckten. Er fand zunächst heraus, dass das dazugehörige Gen einen Schalter besitzt, der durch Sauerstoffmangel aktiviert wird, konnte aber zunächst nichts zu den Details dieses molekularen Schalters sagen. Ratcliffe kam unabhängig davon zum gleichen Ergebnis.

Komplexer Mechanismus regelt Sauerstoff-Versorgung

In der weiteren Forschung mit Leberzellen zeigte sich, dass der Schalter von einem Komplex aus zwei Proteinen angesteuert wird, der den Namen HIF (Hypoxia Inducible Factor) erhielt. Enthält die Zelle viel Sauerstoff, ist wenig von dem Proteinkomplex in der Zelle vorhanden. Sinkt der Sauerstoffgehalt, steigt die Menge an und sorgt dafür, dass der Schalter in Richtung Epo-Produktion umgelegt wird. Wie allerdings dieses Auf und Ab genau kontrolliert wird, bleibt zunächst ein Rätsel.



© dpa

William Kaelin von der Harvard Medical School

Die Antwort steuerte der dritte Preisträger eher zufällig bei. Kaelin ist eigentlich Onkologe. Er interessierte sich nicht für den Sauerstoff-Sensor, sondern für das sogenannte Van-Hippel-Lindau-Syndrom. Das ist eine Erbkrankheit, die den betroffenen Familien ein erhöhtes Krebsrisiko beschert. Kaelin entdeckte, dass Zellen mit einem mutierten Van-Hippel-Lindau-Gen viele Gene ablesen, die nur beim Sauerstoffmangel angeschaltet werden. Versorgt man die Zellen mit einem intakten Van-Hippel-Lindau-Gen, wird dieses Rettungsprogramm eingestellt. Das Van-Hippel-Lindau-Gen musste also irgendetwas mit dem Messfühler für Sauerstoff zu tun haben.

Es zeigte sich dann, dass das dazugehörige Protein zu einem Komplex gehört, der andere Proteine für den Abbau markiert. Ratcliffe wies nach, dass das Van-Hippel-Lindau-Protein auch einen Teil des HIF-Komplexes schreddern lässt, das sogenannte HIF-1alpha. Bei guter Sauerstoffversorgung wird dessen Schicksal durch das Anhängen von Hydroxylgruppen besiegelt. In dieser Form bindet HIF-1alpha an das Van-Hippel-Lindau-Protein und wird zerstört. Wird der Sauerstoff allerdings knapp, unterbleibt das Anhängen der Hydroxylgruppen und HIF-1alpha bleibt intakt. Es bindet dann zusammen mit dem zweiten Protein des HIF-Komplexes an den Schalter und aktiviert mehr als dreihundert verschiedene Gene gegen Sauerstoffmangel – unter anderem auch das Epo-Gen.

Eine Strategie gegen Krebszellen

Mit diesem Sauerstoff-Sensor sichert der Körper seine Versorgung und passt sich an die jeweiligen Anforderungen an: an große Höhe beispielsweise, wenn der Sauerstoffanteil in der Luft geringer wird oder beim Sport oder anderen kräftezehrenden Aktivitäten. Über die genaue Kenntnis der Sauerstoffkonzentration wird auch die Aktivität des Immunsystems austariert oder neue Blutgefäße gebildet, zum Beispiel während der Schwangerschaft, wenn die Versorgung des heranwachsenden Kindes sichergestellt werden muss.

Die Ergebnisse der drei Laureaten sind damit auch unmittelbar für die Medizin von Relevanz. Patienten mit Nierenversagen fehlt es an Epo. Sie leiden in der Folge an einem Mangel an roten Blutkörperchen, einer sogenannten Anämie. Auch Krebszellen sind auf den Sauerstoff-Sensor angewiesen, weil sie neue Blutgefäße anlegen müssen, um einen soliden Tumor bilden zu können. Eine Strategie gegen Krebs ist daher auch, den Tumor von der Blutversorgung abzukoppeln. Das Verdienst der Laureaten besteht darin, eine der wichtigsten zellulären Anpassungsleistungen entdeckt zu haben. Ohne den molekularen Sauerstoff-Sensor könnten Menschen und Tiere nicht überleben.

Die drei Preisträger werden am 10. Dezember, dem Todestag Alfred Nobels, in Stockholm geehrt. William G. Kaelin wurde 1957 in New York geboren. Er arbeitet am Dana-Farber Cancer-Institut in Boston und ist Professor an der Harvard Medical School. Sir Peter J. Ratcliffe ist Jahrgang 1954 und wurde in englischen Lancashire geboren. Er ist Professor an der Universität Oxford und Direktor der klinischen Forschung am Francis Crick-Institut in London. Gregg L. Semenza wurde 1956 in New York geboren. Er ist Professor an der Johns Hopkins-Universität und Direktor des „Vascular Research Program“.

Quelle: F.A.Z.