

Zellwachstum therapeutisch beeinflussen

Interview mit Prof. Dr. Michael N. Hall, Biozentrum Basel,
dem Entdecker des Schlüsselenzyms TOR

Das zentrale Steuerungsprotein TOR* reguliert das Wachstum von Zellen. Seit es der Biologe Prof. Dr. Michael N. Hall am Biozentrum in Basel entdeckte, wird immer deutlicher, welchen enormen Einfluss dieses Enzym auf viele zelluläre Prozesse hat. Gleichzeitig haben sich neue therapeutische Perspektiven nicht nur gegen Krebs, sondern beispielsweise auch bei kardiovaskulären Erkrankungen eröffnet.

ARS MEDICI: Herr Prof. Hall, skizzieren Sie für uns bitte kurz Ihre Entdeckung?

Prof. Dr. Michael N. Hall: Als wir Ende der Achtzigerjahre anfangen zu forschen, glaubten wir – so wie es damals die allgemeine Meinung war –, dass Zellwachstum und Zellteilung ein und dasselbe sind: Die Zelle wächst, und wenn sie eine bestimmte Grösse erreicht hat, teilt sie sich automatisch. Als wir dann aber einen eigenen Signalweg für das Zellwachstum fanden, war klar: Zellwachstum und Zellteilung sind eben nicht dasselbe. Diese Erkenntnis ist für mich eigentlich noch wichtiger als die Entdeckung des Schlüsselenzyms TOR. Diese Kinase haben wir in den frühen Neunzigerjahren in Hefezellen entdeckt. Sie reguliert sowohl das Wachstum als auch die Grösse von Zellen. TOR steuert in allen eukaryotischen Zellen, von den primitiven Einzellern bis hin zum

Man schätzt, dass 70 Prozent der Krebserkrankungen mit Störungen des zellulären TOR-Signalwegs assoziiert sind.

Menschen, sehr basale Entwicklungsprozesse. Rapamycin blockiert die Funktion dieses Proteins. Daher nannten wir es «target of rapamycin» oder kurz TOR in Hefezellen beziehungsweise mTOR in Säugerzellen.

ARS MEDICI: Wie ging es nach der Entdeckung von TOR weiter?

Hall: Anfangs waren wir mit unserer Ansicht ziemlich isoliert. Manchmal dauert es eben Jahre, bis die Bedeutung einer

mTOR-Inhibitoren in der Medizin

Die zentrale Wirkung der Kinase mTOR ist die Phosphorylierung und damit die Aktivierung zellulärer Makromoleküle. Durch Kontakt mit Rapamycin verliert mTOR seine Wirksamkeit. mTOR-Inhibitoren (Rapamycin = Sirolimus; Everolimus und Temsirolimus sind Derivate von Sirolimus und ebenfalls mTOR-Inhibitoren) bilden einen Komplex mit mTOR, was zu einer Hemmung der Signaltransduktion führt. Diese Deaktivierung führt letztlich zu einer Funktionsminderung der Epithelzellen von Lymph- und Blutgefässen, bestimmten Tumorzellen und T-Lymphozyten.

Neben dem Einsatz zur Verhinderung von Immunreaktionen nach Organtransplantationen (Sirolimus/Rapamune®, Everolimus/Centera®) spielt die Hemmung von mTOR auch in der Kardiologie eine wichtige Rolle. So gibt es beispielsweise mit Sirolimus oder Everolimus beschichtete Stents, um das Risiko von Restenosen zu mindern. In der Onkologie sind Everolimus (Afinitor®) und Temsirolimus (Torisel®) als Second-Line-Therapien zugelassen.

Entdeckung erkannt und auch anerkannt wird. Wir fanden heraus, dass es zwei verschiedene mTOR-Komplexe gibt. In diesen Komplexen arbeiten unterschiedliche Kinasen mit unterschiedlichen Funktionen. So kann mTOR-Komplex 2 beispielsweise nicht durch Rapamycin gehemmt werden, auch wenn wir das R im Namen beibehalten haben. Im Laufe der Jahre entdeckten dann Forschergruppen auf der ganzen Welt immer mehr Mechanismen, in die TOR eingebunden ist. Wachstum ist ein sehr komplexer Vorgang. Dazu gehört die Synthese von Proteinen, die Kontrolle von Stofftransporten durch Membranen oder die Organisation des Zytoskeletts. Das sind alles Vorgänge, die einen Effekt auf das Wachstum und die Grösse einer Zelle haben. Solche Fragen bestimmten in den vergangenen Jahren auch unsere Arbeit hier in Basel. Mittlerweile haben wir eine ganz gute Kenntnis davon, wie TOR als zentrale Steuerungseinheit das Wachstum einer einzelnen Hefezelle bestimmt.

ARS MEDICI: Das könnte in Vielzellern aber ganz anders aussehen ...

Hall: Ja, Hefezellen sind recht einfache Einzelzellen. In Zellverbänden, wie zum Beispiel in Säugetierzellen, sind die

*TOR steht für «target of rapamycin»: Der Name wurde gewählt, weil die Aktivität des Enzyms in Hefezellen durch das Antibiotikum Rapamycin gehemmt wurde. Noch ohne genau zu wissen, wie TOR funktioniert, nannte man es darum kurzerhand «Zielstruktur von Rapamycin». mTOR steht für «mammalian target of rapamycin», das heisst für TOR in Säugerzellen.



Zur Person

In den frühen Neunzigerjahren entdeckten der Biologe Prof. Dr. Michael N. Hall und seine Forschungsgruppe am Basler Biozentrum das Enzym TOR (target of rapamycin) in Hefezellen. Es ist in nahezu allen Eukaryotenzellen zu finden und spielt eine zentrale Rolle bei der Steuerung des Zellwachstums und der Zellteilung. Auch die Tumorentstehung wird massgeblich von TOR beeinflusst: Man schätzt, dass 70 Prozent der Krebserkrankungen im Zusammenhang mit Störungen des TOR-Signalwegs stehen. Hall wurde mit zahlreichen Preisen geehrt, unter anderem mit dem Cloëtta-Preis (2003) und dem Louis-Jeantet-Preis (2009). Im Herbst 2012 wurde er mit dem Marcel-Benoist-Preis ausgezeichnet und Ende 2013 in den USA mit dem hoch dotierten «Breakthrough Prize in Life Sciences» (Foto: K. Duffner).

Verhältnisse sehr viel komplizierter, weil das Wachstum jeder einzelnen Zelle mit dem Gewebeverband abgestimmt werden muss. Dort ist die Regulation der Zellen zur richtigen Grösse in den jeweiligen Organen mit einer ungleich höheren Komplexität verbunden. Heute wollen wir wissen, was mit mTOR schiefläuft, wenn es zu Erkrankungen kommt, und wie man solche Fehlfunktionen rückgängig machen kann. Dazu analysieren wir in verschiedenen Organen von Mäusen bestimmte Zelltypen. Es wird immer deutlicher, dass mTOR in diesen unterschiedlichen Gewebetypen auch unterschiedliche Funktionen wahrnimmt.

ARS MEDICI: Wie sieht es mit der therapeutischen Relevanz Ihrer Erkenntnisse aus?

Hall: Wenn TOR blockiert wird, können unkontrollierte Zellteilungen unterbunden werden. Das ist beim Tumorzellwachstum, aber auch bei kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas, Diabetes und vielen anderen Krankheiten von entscheidender Bedeutung. Viele pharmazeutische Unternehmen interessieren sich für TOR, und es ist bereits Bestandteil bestimmter Medikamente. So wurde das Antikrebsmedikament Afinitor® auf den Markt gebracht, das – der Name sagt es ja – gegen TOR gerichtet ist. Es enthält den Wirkstoff Everolimus, der auch zur Behandlung von Patienten mit tuberöser Sklerose unter dem Produktnamen Votubia® zu-

gelassen ist sowie als Immunsuppressivum Certican® zur Verhinderung der Organabstossung nach Transplantation. Die gleiche Indikation hat Sirolimus, das als Immunsuppressivum unter dem Namen Rapamune® im Handel ist. Ein weiterer mTOR-Inhibitor in der Onkologie ist Temsirolimus, das Torisel®. Aber nicht nur in der Krebsmedizin, sondern auch in anderen medizinischen Fachbereichen, wie beispielsweise als Wirkstoff beschichteter Stents in der Kardiologie, wird TOR immer wichtiger. Zudem wird derzeit immer mehr die Wirkung bestimmter Gene und Mutationen in bestimmten Signalkaskaden bekannt. Solche Mutationen sind im Übrigen sehr oft in Proteinen zu finden, die in Verbindung mit der TOR-Signalkette stehen.

ARS MEDICI: Wenn TOR in allen Zellen eine derart zentrale Rolle spielt, muss insbesondere bei systemischer Gabe eines TOR-Inhibitors doch zwangsläufig der gesamte Organismus in Mitleidenschaft gezogen werden. Wie ist es möglich, derart grundlegende Zellstoffwechselwege therapeutisch unterschiedlich zu nutzen?

Hall: Auf diese Frage gibt es mehrere Antworten. Erstens gibt es kein perfektes Medikament. Alle Substanzen haben unerwünschte Nebenwirkungen. Man muss die Nebenwirkungen gegenüber dem Nutzen abwägen, und im Fall der TOR-Inhibitoren überwiegt ganz klar der Nutzen. Zweitens sind die Nebenwirkungen bei TOR-Inhibitoren nicht so schwer, wie man befürchten könnte. Möglicherweise beruht das darauf, dass es bei Erwachsenen relativ wenig Zellwachstum gibt und Tumorzellen besonders empfindlich auf TOR-Inhibitoren reagieren. Drittens kann die TOR-Inhibition unabhängig von der Tumorsuppression sogar vorteilhafte systemische Effekte haben, denn man konnte zeigen, dass sie das Leben gesunder Organismen verlängern kann.

Wie viel bringen die TOR-Inhibitoren in der Onkologie für die Patienten in der Praxis? Steigern sie die Überlebenszeit um mehr als ein paar Wochen?

Hall: Temsirolimus wurde 2007 zur Behandlung bei Nierenzellkarzinom zugelassen und Everolimus danach auch für andere Tumoren. Man hätte diese Medikamente nicht zugelassen, wenn sie keinen Nutzen hätten. Allerdings ist die Verlängerung der Überlebensdauer, wie bei den meisten dieser Therapien, nicht besonders beeindruckend. Bessere TOR-Inhibitoren oder Kombinationstherapien mit anderen Inhibitoren könnten wirksamer sein. Es bleibt noch viel zu tun, um eine optimale Therapie mittels TOR-Inhibition zu entwickeln. Das haben wir noch nicht erreicht. Der wichtige Punkt ist aber, dass TOR nachweislich ein Ziel für therapeutische Interventionen ist. Wir müssen nun herausfinden, wie wir dieses Ziel erreichen.

ARS MEDICI: Die Arbeit an TOR wird Ihnen wohl nicht ausgehen?

Hall: Wohl kaum. Wachstum und Entwicklung sind extrem komplizierte Prozesse, und die Arbeit mit TOR bringt immer wieder Überraschungen. Obwohl sich letztlich alles «nur» um ein, zwei Enzyme dreht, wird mich das gewiss für den Rest meines Lebens beschäftigen. ❖

Das Interview führte Dr. Klaus Duffner.