

Medizin-Nobelpreis für das Geheimnis des Höhentrainings

Veröffentlicht am 07.10.2019 | Lesedauer: 7 Minuten



Von **Norbert Lossau**
Chefkorrespondent Wissenschaft

Sauerstoff ist ein Lebenselixier. Wir brauchen ihn, um Nahrung in Energie zu wandeln. Bekommen wir davon zu wenig, passieren viele Dinge in unserem Körper. Was genau, haben drei Forscher aufgeklärt.

Dass ein Höhentaining die Leistungsfähigkeit von Sportlern steigern kann, ist lange bekannt. Der Aufenthalt in Bergregionen stimuliert nämlich die Neubildung von roten Blutkörperchen. Das wiederum ermöglicht eine bessere Sauerstoffversorgung der Muskeln. Doch warum wird die Produktion von roten Blutkörperchen in Höhenlagen gesteigert? Für die Beantwortung dieser Frage werden in diesem Jahr drei Wissenschaftler mit dem Nobelpreis (<https://www.nobelprize.org/>) für Physiologie und Medizin ausgezeichnet.

Die beiden US-Forscher William Kaelin und Gregg Semenza sowie der Brite Peter Ratcliffe haben molekulare Mechanismen entdeckt, die Zellen in die Lage versetzen, den Sauerstoffgehalt wahrzunehmen und sich daran anpassen. Es ist nämlich der niedrigere Sauerstoffgehalt der Bergluft, der im Körper diverse physiologische Reaktionen auslöst – unter anderem die verstärkte Neubildung von roten Blutkörperchen, um eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff auch bei einem reduzierten Sauerstoffgehalt in der Atemluft sicherzustellen.

Es sind komplizierte molekularbiologische Regelkreise, mit denen die Zellen eines Lebewesens auf erhöhte oder verringerte Sauerstoffkonzentrationen reagiert. Für die Entschlüsselung dieser Mechanismen, so teilte das Karolinska-Institut (<https://ki.se/en>) am Montag in Stockholm mit, werden die drei Wissenschaftler am 10. Dezember den Medizin-Nobelpreis aus der Hand des schwedischen Königs entgegennehmen. Er ist mit neun Millionen Schwedischen Kronen, umgerechnet 830.000 Euro, dotiert.

Bei den nobelpreisgekrönten Arbeiten der drei Wissenschaftler handelt es sich um Grundlagenforschung. Es geht um sehr grundlegende biologische Zusammenhänge, die so

vielschichtig sind, dass sich daraus nicht unmittelbar neue Therapiemöglichkeiten ergeben. Dennoch kann die Kenntnis dieser Mechanismen durchaus Wege zur Behandlung zahlreicher Krankheiten ebnen. Die naheliegendste Anwendungsmöglichkeit des neuen Wissens sind Medikamente gegen Blutarmut (Anämie). Pharma-Unternehmen haben bereits entsprechende Medikamente entwickelt und erproben sie.

Aber auch Krebsforscher versprechen sich neue Ansatzmöglichkeiten zur Behandlung von Tumoren. Ein reduzierter Sauerstoffgehalt provoziert nämlich das Ausbilden neuer Blutgefäße. Das gilt insbesondere für viele Arten von Tumorzellen, die Spezialisten für das Stimulieren neuer Gefäße sind. Diese ermöglichen dann eine bessere Versorgung des Tumors und damit sein beschleunigtes Wachstum. Es gibt bereits Ansätze, diesen Mechanismus gezielt zu stören und so den Tumor (<https://www.welt.de/themen/krebs/>) zu bekämpfen.

Eine gedrosselte Versorgung mit Sauerstoff bezeichnen die Experten als Hypoxia. Schon lange bekannt ist, dass der Körper darauf mit einer Erhöhung eines bestimmten Hormons reagiert – dem Erythropoietin, kurz EPO genannt. Bekannt war auch schon, dass EPO die Produktion von roten Blutkörperchen stimuliert. Das große Mysterium war bislang jedoch, wie dies alles durch die Sauerstoffkonzentration gesteuert wird. Das haben Semenza, Ratcliffe und Kaelin aufgeklärt.

EPO wird nur von Nierenzellen produziert – dachte man früher. Semenza und Ratcliffe fanden heraus, dass viele Typen von Körperzellen über eine Sensorik verfügen, um die aktuelle Sauerstoffkonzentrationen zu messen und dann gegebenenfalls für die Produktion von EPO zu sorgen. Semenza entdeckte zudem einen Proteinkomplex, der diesen Mechanismus in den Zellen steuert. Er nannte ihn HIF für „hypoxia-dependent factor“ und konnte auch entschlüsseln, welches Gen auf der DNA für diesen Faktor verantwortlich zeichnet.

Nobelpreis – und trotzdem noch viel Raum für weitere Forschung

Weitere Forschungsarbeiten offenbarten dann, dass HIF nicht nur aus einem Protein besteht, sondern dass es in Wirklichkeit zwei Faktoren sind, die hier zusammenwirken. Sie erhielten die Namen HIF-1alpha und ARNT. Wenn die Sauerstoffkonzentration hoch ist, dann enthalten die Zellen nur sehr wenig HIF-1alpha.

Ist der Sauerstoff jedoch knapp, dann steigt die Konzentration von HIF-1alpha deutlich an. Das führt dann dazu, dass der EPO-Genschalter umgelegt wird. Dies ist aber nur eine von vielen Konsequenzen. Mittlerweile sind mehr als 300 Genschalter bekannt, die im Falle einer Hypoxia betätigt werden. Dies macht deutlich, wie fundamental der Sauerstoff in nahezu alle physiologischen Prozesses des Körpers eingreift. Da ist noch viel Raum für weitere Forschung.

Die von Semenza und Ratcliffe gewonnen Erkenntnisse waren bahnbrechend, doch es fehlte immer noch die Antwort auf eine entscheidende Teilfrage: Warum ist die Konzentration von HIF-1alpha bei hohem Sauerstoffangebot winzig und bei Sauerstoffmangel hoch?

Diesen Puzzlestein der Erkenntnis lieferte William Kaelin. Er erforschte die sogenannte von Hippel-Lindau-Krankheit, kurz VHL-Krankheit. Es handelt sich um eine Erbkrankheit, die sich aus einem mutierten VHL-Gen ergibt. Kaelin konnte zeigen, dass das VHL-Gen beziehungsweise das entsprechende VHL-Protein irgendwie die Prozesse bei einer Hypoxia beeinflusst.

Wie die Zellen auf Sauerstoffmangel reagieren

Das Forscherteam um Ratcliffe konnte dann zeigen, dass VHL tatsächlich mit HIF-1alpha interagiert. Bei normalen Sauerstoffkonzentrationen sorgt VHL für die Zerstörung von HIF-1alpha und hält damit dessen Konzentration klein. Doch warum kann VHL dies nicht bei geringen Sauerstoffwerten, also bei Hypoxia?

Weitere, unabhängig voneinander durchgeführte Forschungsarbeiten von Kaelin und Ratcliffe kamen zu dem Ergebnis, dass ein weiterer Faktor bei normalen oder hohen Sauerstoffwerten ins Spiel kommt. In zwei gleichzeitig im Jahr 2001 veröffentlichten Arbeiten konnten die Forscher zeigen, dass bei normalem Sauerstoffgehalt verstärkt Hydroxyl-Gruppen vorhanden sind, die mancher noch aus dem Chemieunterricht als OH-Gruppen kennt – bestehend aus einem Sauerstoff- (O) und einem Wasserstoffatom (H).

Neben dem VHL müssen auch noch zwei dieser OH-Objekte an dem HIF-1alpha andocken, um es zu vernichten. Bei niedrigem Sauerstoffgehalt gibt es nicht ausreichend OH-Gruppen, und dann wird das ständig vom Körper hergestellte HIF-1alpha nicht mehr attackiert. Seine

Konzentration steigt. Damit waren die grundlegenden Mechanismen der Zellreaktion auf Sauerstoffmangel aufgeklärt.

Die Erkenntnisse der Laureaten haben zahlreiche weitere Forschungsarbeiten anderer Wissenschaftler angeregt. Wie sich der Stoffwechsel in Muskeln bei niedrigen Sauerstoffkonzentrationen – also bei intensivem Training etwas – verändert, ist eine Frage, an der nicht nur Sportwissenschaftler großes Interesse haben. Wenn es darum geht, die Leistungsfähigkeit von Sportlern auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu steigern, gelangt man schnell auch zum Thema Doping.

Inzwischen ist auch bekannt, dass der Sauerstoff auch einen großen Einfluss auf das Immunsystem hat und eine große Rolle bei der Entwicklung eines Embryos im Mutterleib spielt – unter anderem bei der normalen Ausbildung von Blutgefäßen. Und die Volkskrankheit der Makula-Degeneration wird durch Störungen der Sauerstoffversorgung im Auge verursacht.

Neben den Medikamenten gegen Anämie (<https://www.welt.de/themen/anaemie/>) wurden auch schon sogenannte HIF-2-alpha-Antagonisten entwickelt, die zur Behandlung von Nierenkrebs (<https://www.welt.de/themen/nierenkrebs/>), Hirntumoren und anderen Krebsarten zum Einsatz kommen sollen. Doch zunächst müssen hier die Ergebnisse der klinischen Studien abgewartet werden.

Der 1957 geborene William Kaelin führte seine nobelwürdigen Arbeiten am Dana-Farber Cancer Institute (<https://www.dana-farber.org/>) in Boston durch. Sir Peter Ratcliffe wurde 1954 in Lancashire geboren und forschte an der Oxford University (<http://www.ox.ac.uk/>). Gregg Semenza, geboren im Jahr 1956, gewann seine Erkenntnisse an der Johns Hopkins University (<https://www.jhu.edu/>) in Baltimore. Alle drei zeigten sich überaus erfreut, als sie den begehrten Anruf aus Stockholm erhielten.

Obwohl die medizinischen Anwendungen der jetzt vom Nobelpreiskomitee (<https://www.nobelprize.org/>) ausgezeichneten Forschungsarbeiten nicht in naher Zukunft zu erwarten sind, erkennt Professor Detlev Ganten, der Präsident des World Health Summit (<https://www.worldhealthsummit.org/>), in ihnen den Fingerzeig für die Medizin der Zukunft.

„Die heutige Medizin wartet auf Symptome, vorher wird sie nicht aktiv“, sagt Ganten. Die Zukunft gehöre jedoch der Präventivmedizin, die auf zellulärer Ebene schaut, ob sich dort irgendwelche Anomalien abzeichnen. „Denn es fängt immer erst mit ein paar Zellen an“, sagt Ganten, „wenn man das schon bemerkt, bevor viele Zellen betroffen sind, bevor sich eine Krankheit auf Organebene etabliert, dann wäre viel gewonnen.“

Am Ende sollen Biomarker gefunden werden

Die Sauerstoffkonzentration sei natürlich nur ein Parameter von sehr vielen, die auf der Ebene der Zellen eine Rolle spielen. Es gehe darum, die richtigen Biomarker zu finden, mit denen Anomalien rechtzeitig aufgespürt werden können. „Das ist die Medizin der Zukunft.“

Die feierliche Vergabe aller Nobelpreise findet traditionsgemäß am 10. Dezember statt, dem Todestag des Preisstifters Alfred Nobel. Mit der Stiftung der Nobelpreise wollte der schwedische Forscher und Großindustrielle Alfred Nobel (1833–1896) einen Lebenskonflikt bewältigen: Der Dynamit-Erfinder konnte es nicht verwinden, dass diese und auch andere seiner Entdeckungen für kriegerische Zwecke genutzt wurden. Er vermachte sein Vermögen einer Stiftung, die jährlich Preise für Wissenschaftler finanzieren sollte, die „im verflossenen Jahr der Menschheit den größten Nutzen geleistet haben“.

Die WELT als ePaper: Die vollständige Ausgabe steht Ihnen bereits am Vorabend zur Verfügung – so sind Sie immer hochaktuell informiert. Weitere Informationen: <http://epaper.welt.de>

Der Kurz-Link dieses Artikels lautet: <https://www.welt.de/201537032>