



## Pfizer-Forschungspreis 2010 – Onkologie

### Den Tumorsuppressor-Proteinen auf der Spur

Für ihre Erkenntnisse über eine bis anhin unbekannte Schutzwirkung des von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressor-Proteins (pVHL) erhielt Dr. Claudio R. Thoma und Dr. Alberto Toso, ETH Zürich, einen der fünf Forschungspreise, die das Unternehmen Pfizer zu Jahresanfang an junge Wissenschaftler in der Schweiz für herausragende Arbeiten vergab. Ihre Resultate in der Grundlagenforschung könnten für künftige onkologische Therapien, insbesondere beim Nierenzellkarzinom, wegweisend sein.

Damit Krebs entstehen kann, bedarf es bekanntlich mehrfacher genetischer Mutationen, die zu Veränderungen in den essenziellen Signalwegen in den Zellen führen. Solche Veränderungen treten meist bei Mutationen sogenannter Tumorsuppressor-Gene auf, welche im Normalfall eine regulierende Wirkung auf die Zellvermehrung und/oder den Zelltod und die Zelldifferenzierung haben. Darum ist das Studium von Tumorsuppressor-Proteinen und deren Rolle in Signalnetzwerken in der heutigen Krebsforschung zentral.

#### Inaktiviertes VHL-Tumorsuppressor-Gen bei Nierenkrebs

Das von-Hippel-Lindau-(VHL-)Krebssyndrom wird ausgelöst durch vererbte inaktivierende Mutationen des VHL-Tumorsuppressor-Gens in der Keimbahn und ist mit einem erhöhten Risiko der Krebsentwicklung, zum Beispiel dem Klarzell-Nierenzellkarzinom, assoziiert. Eine Inaktivierung des VHL-Gens tritt zudem in etwa 75% von nicht vererbtem Nierenkrebs auf.

In ihrer Arbeit sind die beiden Forscher auf die unbekannte Schutzwirkung des VHL-Tumorsuppressor-Proteins (pVHL), nämlich die Gewährleistung einer fehlerfreien Zellteilung, gestossen. Sie fanden, dass der Verlust des pVHL die Zellteilung beeinflusst und dabei

tumorfördernd wirkt. Dieser tumorfördernde Effekt entsteht durch eine Schwächung von zwei Systemen: dem der astralen Mikrotubuli und dem des Spindelkontrollpunkts.

#### Neuer therapeutischer Ansatzpunkt?

Ferner kann abgeleitet werden, dass dieser Effekt auch als Schwachstelle der Krebszellen genutzt werden kann, mit dem Ziel, den Tumor zu bekämpfen. Das heisst, eine weitere Schwächung des Spindelkontrollpunkts oder der Mikrotubuli könnten Krebszellen, in denen pVHL inaktiv und diese Systeme intrinsisch schon geschwächt sind, völlig aus dem labilen Gleichgewicht bringen. Somit könnten diese Zellen eliminiert und die gesunden Zellen «geschont» werden.

Interessanterweise beeinflussen sehr viele Chemotherapeutika die Stabilität von Mikro-

tubuli oder auch des Spindelkontrollsystems. Durch fundiertes Wissen der Veränderungen der zellulären Signalwege, welche durch krebsfördernde Genmutationen ausgelöst werden, wie in diesem Fall die Inaktivierung von pVHL, können dementsprechend Therapieansätze angepasst und/oder kombiniert werden. Ebenso kann auch nach neuen Ansätzen geforscht werden.

#### Bedeutung der Arbeit

Sporadisch auftretender Nierenkrebs wird jährlich bei etwa 1 von 38 000 Patienten diagnostiziert. Bei 75% davon wird die aggressive Form des Klarzell-Nierenzellkarzinoms festgestellt, bei dem das pVHL in etwa 90% der Fälle inaktiv ist. Die frühe Diagnose und die Behandlung von Nierenkrebs sind bis jetzt sehr schwierig, vor allem die aggressive metastatische Form des Klarzelltyps ist extrem therapieresistent. Obwohl schon erfolgreiche Therapieansätze gegen Nierenkrebs bestehen, ist eine komplette Auslöschung der Tumoren nur in wenigen Fällen möglich. Entsprechend ist die Rückfallrate hoch. Kenntnisse über veränderte molekulare Mechanismen in Tumorzellen bieten solche Angriffspunkte zur Tumorbekämpfung.

hir/(Resümee)



Dr. Claudio R. Thoma und Dr. Alberto Toso, ETH Zürich, freuen sich über ihre Auszeichnung.

#### Pfizer-Forschungspreis 2010 für Medizin

Zum 19. Mal wurde der Forschungspreis für bedeutsame Arbeiten aus der Grundlagenforschung in mehreren medizinischen Fachbereichen verliehen. In diesem Jahr wurden fünf Arbeiten prämiert, darunter eine Arbeit aus der Onkologie, welche an der ETH Zürich entstanden ist. Neben dem Preisgeld von insgesamt 150 000 Franken erhielten die Preisträger die Bronzeplastik «Der Forscher».