

Wilhelm Krek, geboren 1962 in Klagenfurt, Österreich, hat in Graz Biotechnologie studiert. Von 1988-1991 war Herr Krek Doktorand bei Prof. E.A. Nigg am ISREC in Epalinges s/Lausanne. Anschliessend arbeitete er von 1992-1995 am Dana Faber Cancer Institute an der Harvard Medical School in Boston auf dem Gebiet der Zellzyklus-Kontrolle. 1995-1999 war Herr Krek START-Stipendiat des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung am Friedrich Miescher Institut in Basel. Seit 1999 ist er Senior Staff Scientist am Friedrich Miescher Institut. Das Preisgeld wird es ihm ermöglichen, seine Forschungsgruppe personell zu verstärken und die für die Arbeit notwendigen Apparaturen zu erwerben.

Mit der Verleihung des Dr. Josef Steiner Krebsforschungspreises an Dr. Wilhelm Krek kommt die Dr. Josef Steiner-Krebsstiftung ihrem hoch gesteckten Ziel einen Schritt näher, nämlich durch die Förderung der Krebsforschung das Verständnis über die Entstehung von Tumorkrankheiten zu erweitern und neue therapeutische Konzepte für die Behandlung von Krebsleiden zu erarbeiten.



### **Von Hippel Lindau'sche Krankheit: Ein Krebsleiden als Modell zum Studium der Tumorangiogenese und ihre Bedeutung für das Tumorwachstum**

Die Bezeichnung 'Krebs' steht für eine große Gruppe ganz unterschiedlicher Erkrankungen, die eines gemeinsam haben: die unkontrollierte Teilung von Zellen eines Organs oder Gewebes. Was daraus entsteht, ist ein Tumor. Bösartige Tumoren zeichnen sich dadurch aus, daß sie der normalen Wachstumskontrolle des Organismus entzogen sind. Die entarteten Zellen vermehren sich ungebremst. Sie wachsen in umliegendes Gewebe ein und zerstören es, können in Blutbahnen und Lymphgefäße eindringen und mit dem Blut- und Lymphstrom in andere Körperorgane

gelangen. Sind die Bedingungen für sie günstig, siedeln sie sich dort an und vermehren sich erneut - es entstehen Tochtergeschwülste, sogenannte Metastasen.

Bei der Entstehung von Krebs wird der Neubildung von Blutgefäßen, der Angiogenese, eine ganz entscheidende Rolle zugesprochen. Untersuchungen zeigen, daß ein Tumor ab einer kritischen Größe von nur drei Millimeter Durchmesser aus seiner näheren Umgebung nicht mehr ausreichend Sauerstoff und Nährstoffe beziehen kann. Zum Überleben brauchen solche Tumorherde einen Anschluß an das Blutgefäßsystem, das Nährstoffe und Sauerstoff heranbringt. Ausgelöst durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel, stellen die Krebszellen bestimmte Wachstumsfaktoren her, die die Neubildung von Blutgefäßen auslösen. Mit der Neubildung von Blutgefäßen ist auch der gefürchteten Streuung der Tumorzellen der Weg geebnet: über die feinen Blutgefäße können sie den Primärtumor verlassen und sich andernorts als Metastasen ansiedeln. Trotz der großen Bedeutung der Tumorangiogenese für das Tumorwachstum, ist noch immer recht wenig über die molekularen Mechanismen dieses biologischen Prozesses bekannt.

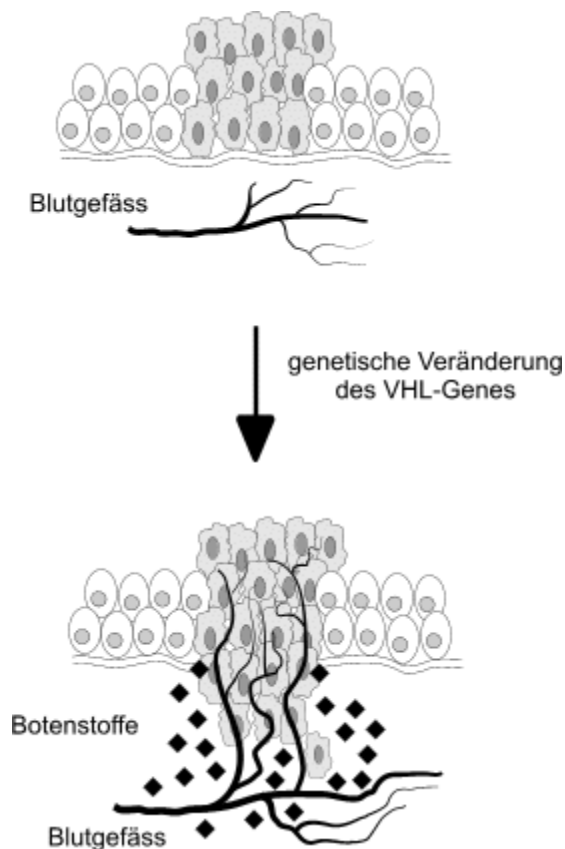


Fig. 1. Das VHL-Protein ist Teil eines Molekülkomplexes, der andere zelluläre Proteine durch das Anhängen von Ubiquitinmolekülen für den kontrollierten Proteinabbau markiert. Krebs fördernde Mutationen im VHL-Gen führen dazu, dass das VHL-Protein seine Aufgabe nicht mehr erfüllen kann. Proteine (Botenstoffe), die die Blutgefäßbildung fördern, werden dann nicht mehr abgebaut und regen so das Wachstum immer weiterer Gefäße an, die den Tumor mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen.

weiss: gesunde Zellen  
 grau: Tumorzellen

Die von Hippel-Lindau'sche (VHL) Erkrankung gehört zu den Krebsleiden, die sich infolge einer erblichen Veranlagung entwickelt und die mit auffallend blutgefäßreichen Tumoren im Zentralnervensystem, Augen und Nieren einhergeht. Aus diesem Grund dient die VHL Erkrankung als ausgezeichnetes Modell zum Studium der Tumorigenese. Wie jedoch das vor Krebs schützende VHL Gen, ein Tumor-Suppressor-Gen, die unkontrollierte Blutgefäßbildung unterdrückt, und wie eine genetische Abweichung des VHL-Gens zur unkontrollierten Blutgefäßbildung führt, ist bislang nur zum Teil bekannt. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass das VHL-Protein ein Teil eines Molekülkomplexes ist, das andere zelluläre Proteine durch das Anhängen von Ubiquitinmolekülen für den kontrollierten Proteinabbau markiert. Krebs fördernde Mutationen im VHL-Gen führen dazu, dass das VHL-Protein seine Aufgabe nicht mehr erfüllen kann. Proteine, die die Blutgefäßbildung fördern, werden dann nicht mehr abgebaut und so bilden sich immer weitere Gefäße (Abb. 1). Über die Identität dieser Proteine und die damit verbundenen Regelkreise ist erst wenig bekannt. Ziel des Forschungsprojektes ist, zum besseren molekularen Verständnis der Entstehung der VHL Erbkrankheit beizutragen und somit neue Erkenntnisse über die Tumorigenese im generellen zu gewinnen. Wir hoffen, dass die daraus gewonnenen Erkenntnisse neue Wege aufzeigen, diese Vorgänge zu beeinflussen, um dadurch eine effektivere Tumorthherapie über die Blockade der Angiogenese zu ermöglichen.