

## **Die duale Rolle von Hypoxie und HIF (hypoxia inducible factor) in Tumorwachstum**

Till Acker

Edinger Institute, Frankfurt Germany

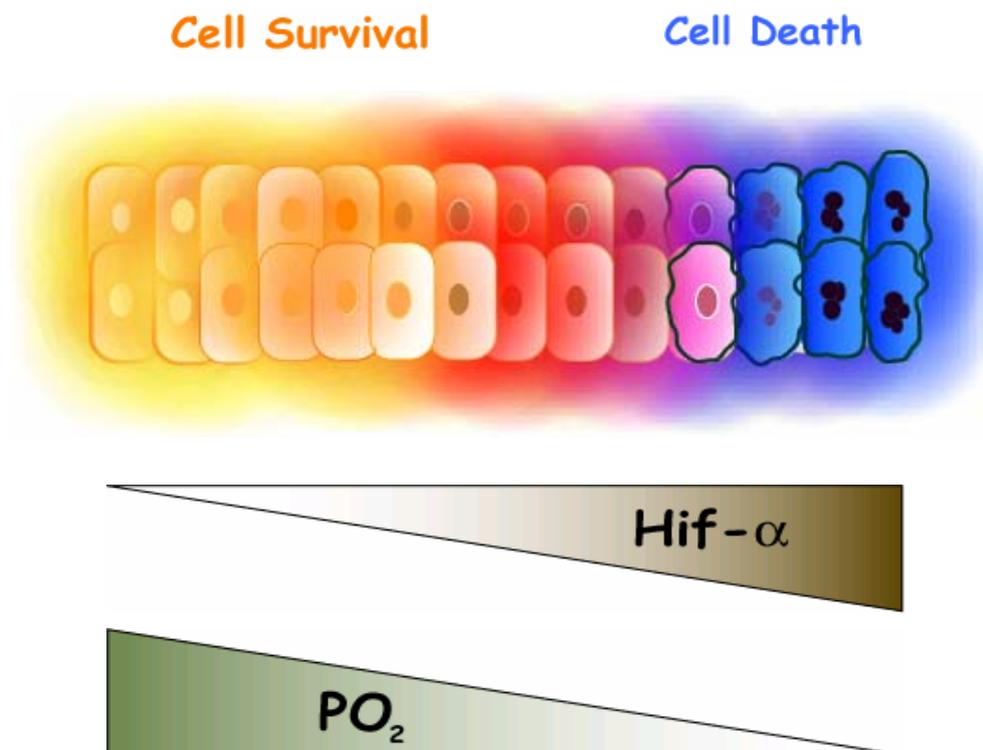
Tumorwachstum und –progression sind eine Folge klonaler Selektion von Tumorzellen, die durch Mutationen wichtiger Tumorsuppressor- oder Onkogenen einen Proliferations- und Überlebensvorteil in einer sonst feindlichen Umgebung erhalten. Hochproliferative Tumoren überwachsen häufig ihre vaskuläre Versorgung. Aufgrund dieses Ungleichgewichts entsteht ein Tumormilieu, das charakterisiert ist durch einen niedrigen  $PO_2$ , niedrige Glukosekonzentrationen und saure extrazelluläre pH-Werte. Gewebshypoxie und die hierdurch induzierte Aktivierung von adaptiven Mechanismen wie Angiogenese, Glykolyse und Invasion/Metastasierung sind eine treibende Kraft für Tumorwachstum. Die gemeinsame Regulation dieser vielfältigen homöostatischen Antworten erfolgt über das Transkriptionsfaktor-System HIF (hypoxia inducible factor)-1 $\alpha$  und HIF-2 $\alpha$ . Diese Schlüsselrolle hat HIF zu einem attraktiven Target für innovative Tumorthherapie-Strategien gemacht. Allerdings scheint HIF sowohl als Onkogen als auch als Tumorsuppressor zu agieren. Ohne genaueres Verständnis der molekularen Steuerungsmechanismen dieser dualen Rolle erscheint eine therapeutische Modulation dieses System riskant.

So konnten wir kürzlich nachweisen, dass HIF-1 $\alpha$  und HIF-2 $\alpha$ , korrelierend mit der Induktion von Tumor-Apoptose, zu einer Wachstumsinhibition in zwei verschiedenen Tumormodellen (Teratom, GS9I-Ratten-Gliom) führte (2). In dieser Publikation haben wir gezeigt, dass der HIF-Signalweg abgesehen von seinen gut validierten pro-tumorigenen und pro-angiogenen Wirkungen auch anti-tumorigene Komponenten beinhaltet. Über die Modulierung der HIF-Funktion in drei verschiedenen experimentellen Modellen konnten wir einen genetischen Beweis liefern, dass HIF Aktivierung über Induktion von Apoptose Tumorwachstum verlangsamte, obwohl die Tumolvaskularisierung erhöht war. Im Gegensatz hierzu führte HIF-Funktionsverlust zur Verringerung von Tumorangiogenese, beschleunigte aber Tumorwachstum. Aufgrund unserer Ergebnisse haben wir die Arbeitshypothese aufgestellt, dass HIF $\alpha$ -Protein-Konzentrationen bzw. HIF-Aktivität (moderat vs. hoch) als Funktion des  $PO_2$  diesen Qualitätssprung in der Hypoxie-Antwort (pro-tumorigen vs. anti-tumorigen) medieren könnte (1) (Fig. 1).

Unsere Studie hat somit Auswirkungen auf gegenwärtige Bestrebungen den HIF-Signalweg tumortherapeutisch einzusetzen. Die Inhibition des HIF-Signalwegs wurde als attraktive und innovative Strategie vorgeschlagen, um durch Inhibition der Angiogenese Tumorzellen auszuhungern und gleichzeitig defensive Mechanismen außer Kraft zu setzen, die es dem

Tumoren ermöglichen sich dem daraus resultierenden feindlichen Milieu anzupassen. Aufgrund unserer Befunde ist eine vorsichtige Reevaluierung des therapeutischen Einsatzes von HIF-Inhibitoren gerechtfertigt, da HIF-Inhibition individuelle Tumorzellklone selektieren kann, die sich gegenüber Stress-induzierter Apoptose resistent zeigen, welches Tumorstrom fördern anstatt unterdrücken würde.

In Anbetracht gegenwärtiger Bestrebungen über Modulation des HIF/PHD/FIH-System Tumorstrom zu reduzieren, scheint dieser Therapieeinsatz ohne genauere molekularphysiologischen Kenntnis der dualen Rolle dieses Systems riskant. Zudem können genauere Erkenntnisse dazu genutzt werden über individuelle Inhibition der pro- oder Aktivierung der anti-tumorigen Wirkungen dieses System Tumorstrom effektiv zu hemmen.



**Fig.1:** Model der dualen Rolle des HIFSystems im Tumorstrom: Wir schlagen vor, daß HIF-Proteinlevel bzw. Aktivität (moderat vs. hoch) als Funktion des  $PO_2$  die qualitative Antwort der Tumorzellen (pro-tumorigen vs. anti-tumorigen) regulieren.

Acker T, Acker H. Cellular oxygen sensing need in CNS function: physiological and pathological implications. J Exp Biol 2004; 207:3171-3188

Acker T, ez-Juan A, Aragonés J et al. Genetic evidence for a tumor suppressor role of HIF-2alpha. Cancer Cell 2005; 8:131-141