

Insulinähnlicher Wachstumsfaktor: Hormon und Zytokin¹

Christoph Schmid, Zürich

Zusammenfassung

Die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF I und IGF II) wurden von drei verschiedenen Forschergruppen entdeckt, die sich für biologische Aktivitäten von Serum interessierten. Wie Insulin kann IGF I die Glukoseaufnahme durch Fettzellen *in vitro* stimulieren und *in vivo* den Blutzucker senken. IGF I wird unter dem Einfluss von Wachstumshormon in der Leber gebildet und vermittelt dessen Wirkung auf das Längenwachstum, indem es die Zellen der Epiphysenfuge stimuliert. IGF I wirkt bei Tier und Mensch als Somatomedin; es wird derzeit als Therapeutikum beim *Diabetes mellitus* geprüft. Nebst endokrinen Wirkungen von im Blut zirkulierendem IGF aus der Leber kann in anderen Geweben gebildetes IGF auch lokale (parakrine oder autokrine) Wirkungen ausüben, so z. B. im Knochen.

Insulin-like growth factor: hormone and cytokine

Insulin-like growth factors (IGFs) were discovered by three independent groups interested in biological activities exerted by serum: stimulation of proteoglycan synthesis (sulfate incorporation) in cartilage by a growth hormone-dependent «sulfation factor» (somatomedin), insulin-like activity (non-suppressible by anti-insulin antibodies, NSILA) on adipose tissue and mitogenic activity on fibroblasts in vitro (multiplication-stimulating activity). IGF I works as a somatomedin in animals and in man. It is currently being tested in patients with diabetes mellitus. Apart from its functioning as a blood-borne, liver-derived endocrine hormone, it is produced in most tissues where it contributes to tissue growth, repair, and remodeling (e.g. of bone) in a paracrine/autocrine fashion.

1 SIGNALÜBERMITTLUNG VON ZELLE ZU ZELLE

Zellfunktionen werden durch Signale gesteuert. Diese Signale werden durch Botschafter- oder Signalmoleküle vermittelt, die in Zellen bestimmte Prozesse auslösen oder hemmen. Signalmoleküle werden von Zellen im ganzen Organismus gebildet. Sie werden nach aussen abgegeben und von benachbarten oder entfernt liegenden Zellen empfangen, manchmal aber auch von den produzierenden Zellen selber. Diese Arten der Zell-Zell-Kommunikation mit sich selbst, mit Nachbarn und mit entfernt liegenden Zellen via ein Zirkulationssystem werden als autokrin, parakrin und endokrin bezeichnet (Abb. 1).

Diese Formen der Kommunikation gewannen im Verlauf der Entwicklung vielzelliger Organismen an Bedeutung, da die Zusammenarbeit aller Zellen lebensnotwendig, eine Verständigung zwischen den Zellen durch direkten Kontakt jedoch meist nicht mehr möglich war. Alle Zellen sind einer Flut von Signalen ausgesetzt, und eine Auswahl ist unerläss-

lich. Eine besonders wichtige Auswahl erfolgt beim Empfang der Signale durch Rezeptoren, eine weitere bei der zellinternen Signalübermittlung. Bestimmte Gewebe und Organe, die sich auf die Produktion von Signalmolekülen und deren Export ins Kreislaufsystem spezialisiert haben, werden als endokrine Drüsen und ihre Produkte als Hormone bezeichnet.

2 HORMONMANGELKRANKHEITEN

1891 berichtete der englische Arzt Murray über die erfolgreiche Behandlung einer Patientin, bei der Haut und Stimme verändert sowie Gedächtnisfunktion und Vitalität stark beeinträchtigt waren. Die Patientin war sehr müde, verlangsamt und überempfindlich auf Kälte. Ihre Körpertemperatur war erniedrigt, und die Schilddrüse war nicht tastbar. Diese Krankheit war schon 20 Jahre zuvor als Myxoedem beschrieben und als Folge des Versagens der Schilddrüsenfunktion

¹ Nach der Antrittsvorlesung vom 17. Juni 1995 an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

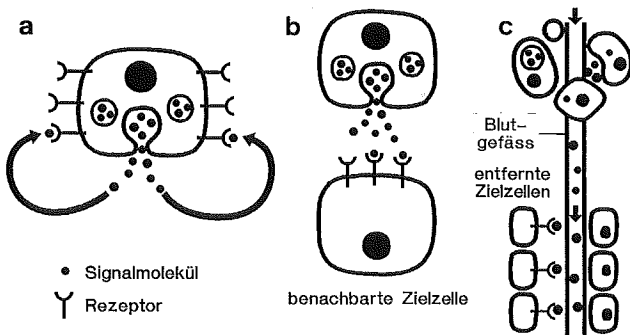


Abb. 1. Signalübermittlung von Zelle zu Zelle: a = autokrin (gleiche Zelle), b = parakrin (benachbarte Zellen), c = endokrin (via Blutbahn, Zielzellen entfernt).

Fig. 1. Signal transduction from cell to cell: a = autocrine (same cell), b = paracrine (neighbouring cell), c = endocrine (distant target cell).

interpretiert worden. Sie galt als unheilbar. MURRAY präparierte einen Extrakt von der Schilddrüse eines gesunden Schafes und spritzte diesen der Patientin zu wiederholten Malen unter die Haut. Nach 3 Monaten hatte die Patientin wieder an Vitalität gewonnen; ihre Temperatur, Stimme und Haut hatten sich normalisiert (MURRAY, 1891).

Die Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) kann heute mit einer Blutuntersuchung bestätigt werden. Es ist auch einfach, die Krankheit zu behandeln: mit Thyroxin-Tabletten, die dem körpereigenen Schilddrüsenhormon entsprechen.

Der Begriff Hormon wurde 1905 vom britischen Physiologen Starling eingeführt. Er bezeichnete Hormone als Moleküle, die via Blutstrom in einem entfernten Körperorgan eine Antwort auslösen konnten. Schilddrüsenhormone etwa werden ausschliesslich in der Schilddrüse gebildet und treiben Funktionen in entfernt liegenden Organen an, so z. B. in der Haut, im Herz und im Gehirn. Von der Beschreibung der Myxoedem-Behandlung mit Schilddrüsenextrakten bis zur Strukturaufklärung des Thyroxins vergingen 35 Jahre.

Der *Diabetes mellitus* (Zuckerkrankheit) ist die häufigste Stoffwechselkrankheit. Beim unbehandelten Patienten steigt der Blutzucker an, und bei schweren Formen kommt es zum Verlust von Körperflüssigkeit und zu einer Übersäuerung des Organismus, evtl. gar zum Tod. Eine Form der Zuckerkrankheit, die vor allem Kinder und jugendliche Erwachsene betrifft, der Typ 1-Diabetes, ist die Folge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse. Da andere Zellen im Organismus kein Insulin produzieren, fehlt das Hormon und muss von aussen zugeführt werden. Extrakte aus der Bauchspeicheldrüse von Rindern führten ab 1922 zu eindrucklichen Erfolgen in der Behandlung des *Diabetes*

mellitus. Ähnlich wie beim Schilddrüsenhormon wurde auch im Falle des Insulins die Behandlung mit Extrakten aus Tieren zwar erfolgreich in die Klinik eingeführt, die Struktur des Hormons aber erst gut 30 Jahre später aufgeklärt. Dank der Behandlungsmöglichkeit mit Insulin ist das *Koma diabeticum* selten geworden. Allerdings sind auch mässige Blutzuckererhöhungen längerfristig gefährlich, da sie zu den sogenannten diabetischen Spätschäden führen können. Eine gute Blutzuckereinstellung kann derartige Spätschäden jedoch weitgehend verhindern. Wegen des rasch wechselnden Insulinbedarfs gestaltet sich eine optimale Diabeteseinstellung, bei der sowohl Spät komplikationen als auch bedrohliche Unterzuckerung (Hypoglykämie) vermieden werden, viel komplizierter als die vorhin erwähnte Hormonersatztherapie bei Schilddrüsenunterfunktion.

Wachstumshormon wird in der Hirnanhangsdrüse, der Hypophyse, gebildet. Ein Mangel beim Kind führt zum Zwergwuchs. Zur Behandlung dieses Mangels wurde das Hormon aus Hypophysen extrahiert. Da Wachstumshormon von Schaf und Rind beim Menschen nicht wirksam ist, war man lange auf menschliche Hypophysen angewiesen.

Thyroxin, Insulin und Wachstumshormon sind klassische Hormone: Sie werden von spezialisierten Zellen in der Schilddrüse, der Bauchspeicheldrüse bzw. der Hypophyse gebildet. Sie werden in diesen Organen nicht nur gebildet, sondern auch gespeichert. Dies erleichterte die Gewinnung und Charakterisierung dieser Hormone.

3 HORMONBESTIMMUNGSMETHODEN – WEGE ZUR ENTDECKUNG DER INSULINÄHNLICHEN WACHSTUMSFAKTOREN

Für eine korrekte, wirksame und risikoarme Hormontherapie ist der Nachweis und die genaue Messung der biologischen Aktivität eines Hormonpräparates eine entscheidende Voraussetzung.

Der Nachweis der biologischen Aktivität von Wachstumshormonpräparaten war vor 40 Jahren noch aufwendig. Sie wurde bei hypophysektomierten Ratten an der Wachstumszone, der Epiphysenfuge gemessen. Eine zusätzliche Bestimmungsmöglichkeit ergab sich aufgrund der Beobachtung, dass radioaktives Sulfat in Knorpelsubstanz eingebaut wird. Knorpelstücke von hypophysektomierten Ratten wiesen im Vergleich zu Knorpelstücken von normalen Tieren eine niedrigere Sulfateinbaurrate auf. Diese wurde durch Verabreichung von Wachstumshormon korrigiert. Bei einem von SALMON & DAUGHADAY (1957) entwickelten Test wurde Wachstumshormon direkt einem isolierten Knorpelgewebe-

stück *in vitro* zugesetzt und der Einbau von Sulfat gemessen. Dabei zeigte Wachstumshormon aber keine Wirkung. Dagegen war Serum von normalen, nicht aber von hypophysectomierten Ratten sehr wirksam. Durch die Behandlung von hypophysectomierten Ratten mit Wachstumshormon konnte die Aktivität im Serum normalisiert werden. Da also nicht Wachstumshormon, sondern ein postulierter Serumfaktor, der sog. «sulfation factor» den Sulfateinbau in Knorpelgewebe förderte, wurde das Somatomedinkonzept formuliert: Unter dem Einfluss von Wachstumshormon wird Somatomedin gebildet, das die Wirkung von Wachstumshormon vermittelt.

Auch der Nachweis der biologischen Aktivität von Insulin war vor 40 Jahren noch mühsam. Eine Methode zur Bestimmung der Aktivität von Insulinpräparaten bestand in der Verabreichung an Versuchstiere, bei denen das Ausmass des Blutzuckerabfalls als Messgrösse diente. Insulinbestimmungsmethoden, die auf der biologischen Aktivität des Hormons *in vitro* beruhten, wurden – wie im Falle des Wachstumshormons in den 50er Jahren entwickelt. Insulin fördert den Aufbau der Fettspeicher; es stimuliert im Fettgewebe die Glukoseaufnahme und die Fettsäuresynthese. Die biologische Aktivität von Insulin auf Fettgewebe wurde damals anhand der Aufnahme von radioaktiver Glukose oder als Druckänderung infolge Kohlendioxidproduktion aus Glukose im Warburg-Apparat gemessen. Aber erst nachdem YALOW & BERSON (1960) eine immunologische Bestimmungsmethode für Insulin entwickelt hatten, liess sich Insulin genau messen. Interessanterweise fanden FROESCH et al. (1963) vom Stoffwechsellabor des Kantonsspitals Zürich aber viel höhere Werte bei der biologischen Messung insulinartiger Aktivität in menschlichem Serum. Sie führten daher zusätzliche Bestimmungen dieser Aktivität im Serum mit und ohne Zusatz von spezifischen Antikörpern gegen Insulin durch (Abb. 2). Obwohl die Antikörper die Aktivität von Insulin blockierten, verminderte dies die insulinähnliche Aktivität im menschlichen Serum aber kaum; eine beträchtliche Restaktivität blieb. Sie wurde von FROESCH et al. (1963) als «nicht hemmbare insulinähnliche Aktivität» bezeichnet. Da Serum eine Menge verschiedener Eiweisse enthält, erwies sich die Isolierung dieser nicht hemmbaren insulinähnlichen Aktivität als langwieriges und schwieriges Unterfangen. Schliesslich gelang es HUMBEL (unpubl.) vom Biochemischen Institut der Universität Zürich, kleine Mengen der nicht hemmbaren insulinähnlichen Aktivität anzureichern.

Im Verlauf der 60er und 70er Jahre wurden immer häufiger Zellkulturen zu Forschungszwecken verwendet. Für das Wachstum benötigten die isolierten Zellen geeignete Bedingungen. Serum erwies sich als vorteilhafter Zusatz zu Nähr-

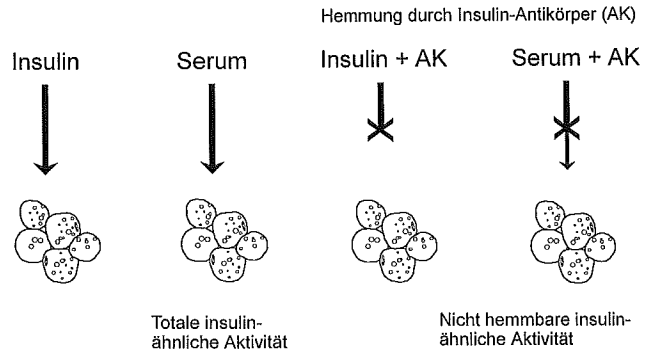


Abb. 2. Aktivität von Insulin und insulinähnliche Aktivität von Serum am isolierten Rattenfettgewebe, ohne und mit Insulin-Antikörpern.

Fig. 2. Activity of insulin and insulin-like activity of serum on rat adipose tissue *in vivo* in the absence and presence (non-suppressible insulin-like activity) of insulin antibodies.

lösungen für Zellkulturen. Im Bestreben, die für das Zellwachstum verantwortlichen Faktoren im Serum zu charakterisieren, reicherten PIERSON & TEMIN (1972) aus Serum eine Aktivität an, welche die Teilung von gezüchteten Fibroblasten fördern konnte.

Zu Beginn der 70er Jahre wurden interessante Beziehungen zwischen den in Zürich und andernorts ursprünglich unabhängig voneinander erforschten Serumaktivitäten festgestellt. So fanden ZINGG & FROESCH (1973), dass die von HUMBEL angereicherte «nicht hemmbare insulinähnliche Aktivität» den Einbau von radioaktivem Sulfat in Knorpelstücke förderte (wie der oben erwähnte «sulfation factor» von SALMON & DAUGHADAY), während MORELL und FROESCH (1973) mit dem gleichen Präparat von HUMBEL feststellten, dass sie auch das Wachstum von gezüchteten Fibroblasten zu fördern vermochte (Abb. 3), wie schon PIERSON & TEMIN i.c. gefunden hatten. Es wurde erahnt, dass die verschiedenen Forschungsgruppen sich möglicherweise mit denselben Molekülen beschäftigten.

4 INSULINÄHNLICHER WACHSTUMSFAKTOR ALS SOMATOMEDIN

RINDERKNECHT & HUMBEL (1978) gelang es am Biochemischen Institut der Universität Zürich, die insulinähnliche Aktivität als Peptide zu isolieren und ihre Struktur aufzuklären. Der Aufwand, um schliesslich diesen Durchbruch zu erzielen, war enorm. In der Firma Hoffmann-La Roche wurden 6 Tonnen einer Wegwerffraktion des Blutspendedienstes des SRK mit Aceton extrahiert. Aus 11 kg getrocknetem Extrakt reicherten Rinderknecht und Humbel dann die nicht

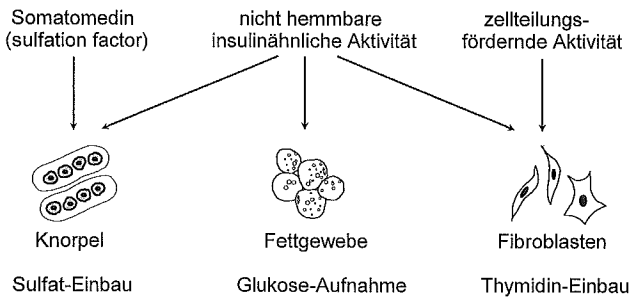


Abb. 3. Aktivitäten von Serumfaktoren auf Knorpel, Fettgewebe und Fibroblasten *in vitro*.

Fig. 3. Biological activities exerted by serum *in vitro* on cartilage (sulfation factor, left), adipose tissue (non-suppressible insulin-like activity, center), and fibroblasts (multiplication-stimulating activity, right).

hemmbare insulinähnliche Aktivität in zahlreichen Schritten an. Sie fanden 2 Peptide, für die sie die Bezeichnung IGF I und IGF II vorschlugen. IGF ist die Abkürzung für den englischen Ausdruck «Insulin-like Growth Factor». Im Begriff kommt zum Ausdruck, dass diese Moleküle als Wachstumsfaktoren wirksam sind, und dass sie eine insulinähnliche Struktur aufweisen. An dieser Stelle sei nur IGF I besprochen. IGF I war der erste Wachstumsfaktor, der aus Serum isoliert und charakterisiert werden konnte. Es handelt sich um ein einkettiges Eiweissmolekül aus 70 Aminosäuren mit 3 Disulfidbrücken. 43% der Aminosäuren stehen im IGF I-Molekül an gleicher Stelle wie in der A- und B-Kette des Insulins. Offenbar sind IGF und Insulin aus einem gemeinsamen Urmolekül hervorgegangen.

Für den Beweis, dass IGF I als Somatomedin wirkt, waren Untersuchungen *in vivo* erforderlich. Nachdem HUMBEL und Mitarbeiter eine genügende Menge von menschlichem IGF I gereinigt hatten, führte SCHOENLE im Stoffwechsellabor die entscheidenden Experimente durch. Er infundierte hypophysektomierten Ratten IGF I. Während die Kontrolltiere mit der Kochsalzlösung klein und ihre Epiphysenfugen schmal blieben, nahmen die IGF-behandelten Tiere an Körpergewicht zu, und ihre Epiphysenfugen verbreiterten sich, ähnlich wie unter Behandlung mit Wachstumshormon (SCHOENLE et al., 1982).

In der Zwischenzeit waren immunologische Bestimmungsmethoden für IGF I und II entwickelt worden. ZAPF et al. (1980) konnten zeigen, dass menschliches Serum ausserordentlich viel IGF enthält und dass IGF I und II im Serum an spezifische Trägereiweisse gebunden sind, die bewirken, dass deren Halbwertszeit viel länger ist als jene von Insulin. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist IGF I stark vermindert. Die Leber ist Hauptproduktionsort von IGF I und gibt IGF I

kontinuierlich – unter Umgehung einer Stapelform – ins Blut ab. IGF I ist ebenfalls vermindert bei schwerem Insulinmangel, bei Mangelernährung und extrem tief bei Magersucht. Die IGF I-Serumwerte sind stark erhöht bei Patienten mit Wachstumshormonüberschuss und stark vermindert bei Patienten mit Wachstumshormonmangel. IGF I ist also abhängig von Wachstumshormon. LARON et al. (1966) beschrieben eine vererbare Form von Zwergwuchs, die kaum vom Zwergwuchs bei Wachstumshormonmangel zu unterscheiden war, doch zeigte der Spiegel des Wachstumshormons im Serum keine Verminderung. Hingegen ist im Serum dieser Patienten IGF I sehr stark erniedrigt, und seine Konzentration steigt nach der Verabreichung von Wachstumshormon nicht an (ZAPF et al., 1980). Diese Kinder sind wachstumshormon-resistent.

5 INSULINÄHNLICHER WACHSTUMSFAKTOR ALS ZYKIN

Die Leber war vorerst als Hauptproduktionsstätte des IGF I erkannt worden. Seit Mitte der 80er Jahre mehrten sich aber Berichte, wonach auch andere Organe IGF I bilden konnten. In Zürich hatten wir uns darum bemüht, Zellen ohne Serum zu züchten, da Serum viel IGF enthält und somit die Wirkung von zusätzlichem IGF weniger ins Gewicht fällt. Dabei konnten wir feststellen, dass IGF I auf Zellen *in vitro* nicht nur als Wuchs-, sondern auch als Differenzierungsfaktor wirkt (SCHMID et al., 1984). ERNST & FROESCH (1987) war es gelungen, Osteoblasten in geringer Dichte und ganz ohne Serumzugabe zum Wachsen zu bringen. In Langzeitversuchen wurde festgestellt, dass IGF I das Wachstum und das Überleben differenzierter Knochenzellen förderte. Später konnten ERNST et al. (1988) zeigen, dass auch Östrogene² (vor allem Östradiol) das Wachstum von Osteoblasten und deren Kollagensynthese³ fördern. Während IgG-Frak-tionen⁴ von Kaninchenantisera ohne Einfluss auf das Osteoblastenwachstum waren, falls dem Medium kein Hormon zugesetzt wurde, vermochten IgG-Frak-tionen, die gegen IGF I gerichtete Antikörper enthielten, die wachstumsfördernde Wirkung von Östradiol zu verhindern (Abb. 4) (ERNST et al., 1989). Dies bedeutet, dass Östradiol die Wachstumsrate via einen IGF-abhängigen Mechanismus fördert und dass die Zellen selbst IGF I bilden. Wir vermuten heute, dass Östrogene nicht

² Weibliche Geschlechtshormone, wobei Östradiol physiologisch am wirksamsten.

³ Kollagen: Gerüsteweiss, das Hauptbestandteil des Bindegewebes (Sehnen, Knorpel und organische Substanz der Knochen) ist.

⁴ IgG: Immunglobulin G.

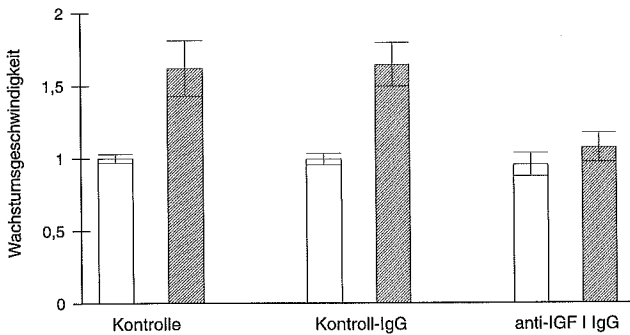


Abb. 4. Wachstumsgeschwindigkeit von Knochenzellen *in vitro* unter dem Einfluss von Östradiol (schraffiert) und von Antikörpern aus Kaninchenserum (IgG). Zellzahl im Vergleich zu hormon- und antikörperfreien Kontrollen.

Fig. 4. Growth rate of osteoblasts *in vitro* in the presence of estradiol and antibodies (control IgG and anti-IGF I IgG) of rabbit serum. Number of cells compared with number of cells grown in hormone and antibody-free medium (control).

nur den Knochenabbau hemmen, sondern auch den Knochenaufbau fördern.

Östrogene verhindern die Osteoporose (Knochenschwund) der alternden Frau vor allem durch eine Hemmung des Knochenabbaus. Beim durch Östrogenverlust verursachten Knochenschwund spielen Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin-1 und Interleukin-6 eine wichtige und gemeinsame Rolle. Wie IGF haben diese klassischen Zytokine ihre eigenen Entdeckungsgeschichten. Sie wurden meistens nicht aus einem Organ, auch nicht aus Serum, sondern oft als Sekretionsprodukt von Zellen *in vitro* isoliert. Entzündungsforscher und Immunologen hatten bei Zell-Interaktionen festgestellt, dass weisse Blutzellen, insbesondere Monozyten, Faktoren produzierten, die nachhaltige Wirkungen auf Lymphozyten hatten. Es waren Signalmoleküle, die anfänglich als Lymphokine und Monokine bezeichnet wurden. Später, als deren Struktur aufgeklärt war, wurden einige von ihnen als Interleukine bezeichnet und numeriert. Bei einigen wurde auch die ursprünglich vorgeschlagene Bezeichnung beibehalten, wie etwa beim TNF. Da aber die meisten dieser Faktoren sich weder bezüglich Produktion noch bezüglich ihrer Wirkung auf das Immunsystem beschränken, wurde dann der umfassendere Begriff Zytokine vorgeschlagen.

Zytokine sind definiert als Peptid-Signalmoleküle, die von den meisten kernhaltigen Zellen mit breitgefächerten (oft überlappenden) Wirkungen nahe dem Produktionsort gebildet werden. Zytokine und ihre Rezeptoren können entweder kontinuierlich oder nur vorübergehend gebildet werden. Zytokine wirken also vor allem autokrin oder parakrin, können aber auch Fernwirkungen erzielen, wie z. B. die drei erwähnten Beispiele, die gelegentlich als Hormone bezeich-

net worden sind. Interleukin 1, Interleukin 6 und TNF können den Knochenabbau fördern, aber auch die Eiweissynthese in der Leber, Funktionen des Gehirns wie Schlaf und Fieber, oder die Hormonsekretion der Hypophyse beeinflussen. Sie sind mitverantwortlich bei Krankheitsprozessen, z. B. bei Autoimmunkrankheiten, die zu Hormonmangel oder zu Arthritis führen, oder auch bei der Arteriosklerose. Zytokine dienen gewissermassen als Vokabular eines Kommunikationssystems nicht nur zwischen Geweben und Entzündungszellen bei Krankheitsprozessen, sondern auch beim alltäglichen Aufbau, Umbau und Unterhalt gesunder Gewebe.

Hormone und Zytokine haben also vieles gemeinsam als Botenmoleküle und chemische Informationsträger, die (gemäss dem griechischen Stamm dieser Begriffe) andere Zellen antreiben. Gemäss heutigem Gebrauch der Begriffe ist für viele Peptidsignalmoleküle sowohl eine Zuordnung zu den Hormonen als auch eine Zuordnung zu den Zytokinen möglich. Hormone sind für den Export bestimmt und erreichen via Kreislauf auch Zielzellen im Fernbereich. Sie werden überwiegend oder ausschliesslich in stark spezialisierten Zellen gebildet. Steroid- und Schilddrüsenhormone sind klassische Hormone. Bei Zytokinen sind die wichtigsten Zielzellen in der Regel im gleichen Organ zu finden wie die Zellen, von denen das Signal ausgeht. Bei vielen Zytokinen gelangen aber doch gewisse Anteile auch ins Blut. Demnach wäre in den Leberzellen gebildeter, für den Export bestimmter und im Blut zirkulierender IGF I als Hormon aufzufassen, während IGF I im Knochen als Zytokin funktioniert, da er dort in erster Linie für den lokalen Gebrauch gebildet wird.

Der Knochen dient als belastbares Gerüst. Mechanische Belastung regt die Knochenbildung selektiv in den belasteten Knochenanteilen an. Bevor die Knochenbildung (u. a. die Bildung von Kollagen) zunimmt, muss aber der physikalische Reiz in ein biochemisches Signal umgewandelt werden. Kandidaten dazu sind vor allem lokal freigesetzte Prostaglandine. LEAN et al. (1995) suchten nach Boten-RNS, die im Knochen als Antwort auf Belastung rasch anstiegen, und wurden fündig: Als Antwort auf mechanische Stimulation stieg in Osteozyten als erste die Boten-RNS für IGF I an. Demnach hilft IGF I im Knochen als Vermittler verschiedenster Botschaften: von Östrogenen, von physikalischen Reizen und anderen.

6 IGF I ALS THERAPEUTIKUM BEIM DIABETES MELLITUS?

Vor über 20 Jahren haben OELZ & FROESCH (1970) gezeigt, dass Präparate mit nicht hemmbarer insulinähnlicher Aktivi-

tät den Blutzucker senken. Untersuchungen beim Menschen waren erst möglich, als grosse Mengen von sehr reinem, nun biotechnologisch hergestelltem IGF I zu Verfügung standen. GULER et al. (1987) berichteten, dass eine rasche intravenöse Injektion von IGF I eine Unterzuckerung bewirkte, die für die Probanden nicht von einer Insulin-Hypoglykämie zu unterscheiden war. Damit war ein weiteres Mal bestätigt, dass IGF insulinähnlich wirken kann. Um jene Zeit, also knapp 10 Jahre nach der Strukturaufklärung von IGF I und II, wurde die Zürcher Nomenklatur der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren weltweit offiziell akzeptiert.

Später führten wir auch längerfristige Selbstversuche durch, wobei IGF I mit einer Pumpe kontinuierlich subkutan infundiert wurde, so dass IGF I auf ein Vielfaches des Ausgangswertes anstieg, ohne dass eine Hypoglykämie ausgelöst worden wäre (GULER et al., 1989). GHRH ist die Abkürzung für ein Peptid aus dem Hypothalamus⁵, das nur eine kurze Strecke auf dem Blutweg bis zum Hypophysenvorderlappen zurücklegen muss, um dort in kleinen Konzentrationen die Sekretion von Wachstumshormon zu stimulieren. Nach Injektion einer grösseren Menge GHRH in eine Armvene steigt der Wachstumshormonspiegel prompt an (Abb. 5, links). Im Gegensatz dazu vermochte die Injektion von GHRH unter der Infusionsbehandlung mit IGF I (Abb. 5, Mitte) die Wachstumshormonsekretion kaum zu stimulieren. Nach dem Absetzen (Abb. 5, rechts) war die Antwort dagegen ausgesprochen stark. Diese Beobachtung zeigte als erste beim Menschen, dass eine negative Rückkoppelung von IGF I auf die Wachstumshormonsekretion besteht. Verabreichtes IGF I kann den von der Leber ans Blut abgegebenen IGF I ersetzen, aber nicht jene Wachstumshormonwirkungen erzielen, für die systemischer IGF I nicht Vermittler ist. Wachstumshormonüberschuss, wie bei der Akromegalie⁶, prädisponiert zu Zuckerkrankheit und Herzinfarkt. Was den Zucker- und Fettstoffwechsel betrifft, hat IGF I aber ganz andere Wirkungen als Wachstumshormon. Wir fanden, dass während der Behandlung – bei normalen Blutzuckerwerten – die Insulinwerte deutlich absanken. Dies sprach dafür, dass unter dem Einfluss der IGF I-Infusion der Organismus sehr empfindlich auf Insulin ist. Später konnte bestätigt werden, dass IGF I tatsächlich die Insulinsensitivität erhöht.

Der Typ 2 *Diabetes mellitus* ist viel häufiger als der Typ 1. Er tritt meist erst bei Erwachsenen auf und ist in der Regel vergesellschaftet mit Übergewicht, oft auch mit Fettstoffwechselstörungen und mit Bluthochdruck. Die Vererbung

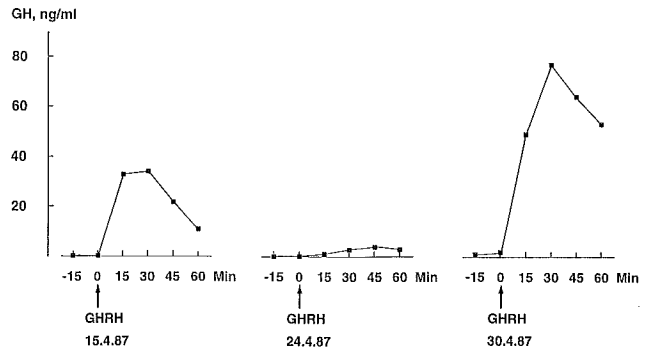


Abb. 5. GHRH-stimulierte Wachstumshormonsekretion vor (links), während (Mitte) und nach (rechts) einer kontinuierlichen, subkutanen Infusion mit rekombinantem IGF I (28 mg/Tag während 6 Tagen) bei einer gesunden Versuchsperson.

Fig. 5. *GHRH-stimulated growth hormone secretion before (left), during (center), and after (right) continuous subcutaneous infusion with rhIGF I (28 mg daily during 6 days) in a healthy subject.*

spielt eine wichtige Rolle. Oft wissen diese Patienten gar nicht um ihre Krankheit. Beim sog. Insulinresistenzsyndrom braucht der Organismus mehr Insulin, um den Blutzucker normal zu halten. Es kommt vorerst zu einer Verminderung der Glukosetoleranz und erst später, bei ungenügender Insulinsekretion, zum stärkeren Blutzuckeranstieg und damit zum Ausbruch der Zuckerkrankheit. Die Patienten würden in erster Linie von einer Diät und von vermehrter körperlicher Aktivität profitieren, also von Massnahmen, die die Insulinsensitivität verbessern. Übergewichtige wissen nur zu gut, wie schwierig es ist, das Körpergewicht dauerhaft zu senken.

Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes treten beim Typ 2 sog. Spätkomplikationen nicht erst Jahre nach der Diagnosestellung auf, sondern oft gleichzeitig. Daher sind solche Gefässschäden (die Makroangiopathie) wohl nicht allein als Hyperglykämie-Folge zu interpretieren. Möglicherweise sind die Gefässschäden und der Typ 2 Diabetes gemeinsam Ausdruck eines Nährbodens, der sowohl zum Diabetes als auch (via zahlreiche Risikofaktoren) zur koronaren Herzkrankheit und zum Herzinfarkt prädisponiert. Für diesen Nährboden charakteristisch ist ein Teufelskreis von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie. Eine Behandlung mit IGF I kann die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz bekämpfen. Kurzdauernde Therapieversuche mit IGF I lassen dieses Peptid als zukunftssträchtiges Therapeutikum für den *Diabetes mellitus* Typ 2 erscheinen (FROESCH & HUSSAIN, 1994).

⁵ Wichtiges Integrations- und Steuerungszentrum vegetativer Funktionen im basalen Zwischenhirn.

⁶ Abnorme Grössenzunahme der Akren (Hände, Füsse, Unterkiefer, Nase, Zunge) nach Abschluss des normalen Wachstums.

7 IGF I ALS SOMATOMEDIN BEIM MENSCHEN

Wie erwähnt, besteht bei Patienten mit Kleinwuchs vom Typ Laron als Folge einer Wachstumshormonresistenz ein schwerer IGF I-Mangel. Heute ist es möglich, den fehlenden IGF I zu ersetzen. In Ecuador sind in mehreren Gebieten Menschen, die seinerzeit aus dem Nahen Osten über Spanien einwanderten, von dieser Form von Zwergwuchs betroffen. Das Wachstum ist schon kurz nach der Geburt stark beeinträchtigt. Die Männer werden durchschnittlich 118 cm gross, Frauen 112 cm. Eine Studie über Kinder mit dieser Form von Zwergwuchs ist vor kurzem veröffentlicht worden (GUEVARA-AGUIRRE et al., 1995). Bei allen wurde dieselbe Mutation im Bereich des Gens, welches für den Wachstumshormonrezeptor zuständig ist, nachgewiesen. (Experimentelle Biologen würden bei dieser Wachstumsstörung von einem Wachstumshormonrezeptor-Knockout-Modell sprechen.) Alle Kinder hatten erniedrigte IGF I-Serumwerte. Jene Kinder, die zweimal eine subkutane Injektion von IGF I erhielten, wuchsen dreimal schneller als Kinder, die keine Behandlung oder eine subkutane Injektion von Placebo erhielten (fast 9 statt knapp 3 cm pro Jahr). Diese Ergebnisse bestätigen Berichte über einzelne Patienten in Israel, Nordamerika und Europa. Von diesen Patienten können wir lernen, dass die Wirkung von Wachstumshormon nicht lebensnotwendig, dass sie aber entscheidend für ein normales Längenwachstum ist. Die Beobachtungen unter Behandlung mit IGF I werden zeigen, wie weit direkte (durch zirkulierenden IGF I nicht vermittelbare) Wachstumshormoneffekte eine Rolle beim Längenwachstum spielen.

8 LITERATUR

ERNST, M. & FROESCH, E.R. 1987. Osteoblastlike cells in a serum-free methylcellulose medium form colonies: effects of insulin and insulinlike growth factor I. – *Calcif. Tissue Int.* 40, 27–34.

ERNST, M., SCHMID, CH. & FROESCH, E.R. 1988. Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 2307–2310.

ERNST, M., HEATH, J.K., SCHMID, C., FROESCH, E.R. & RODAN, G.A. 1989. Evidence for a direct effect of estrogen on bone cells in vitro. – *J. steroid Biochem.* 34, 279–284.

FROESCH, E.R. & HUSSAIN, M. 1994. Recombinant human insulin-like growth factor-I: a therapeutic challenge for diabetes mellitus. – *Diabetologia* 37 (Suppl. 2), S179–S185.

FROESCH, E.R., BUERGI, H., RAMSEIER, E.B., BALLY, P. & LABHART, A. 1963. Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. An

insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. – *J. clin. Invest.* 42, 1816–1834.

GUEVARA-AGUIRRE, J., VASCONEZ, O., MARTINEZ, V., MARTINEZ, A.L., ROSENBLUM, A.L., DIAMOND, F.B. Jr., GARGOSKY, S.E., NONOSHITA, L. & ROSENFELD, R.G. 1995. A randomized, double blind, placebo-controlled trial on safety and efficacy of recombinant human insulin-like growth factor-I in children with growth hormone receptor deficiency. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 1393–1398.

GULER, H.P., ZAPF, J. & FROESCH, E.R. 1987. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. – *N Engl. J. Med.* 317, 137–140.

GULER, H.-P., SCHMID, C., ZAPF, J. & FROESCH, E.R. 1989. Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 2868–2872.

LARON, Z., PERTZELAN, A. & MANNHEIMER, S. 1966. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone – a new inborn error of metabolism? – *Isr. J. Med. Sci.* 2, 152–155.

LEAN, J.M., JAGGER, C.J., CHAMBERS, T.J. & CHOW, J.W.M. 1995. Increased insulin-like growth factor I mRNA expression in rat osteocytes in response to mechanical stimulation. – *Am. J. Physiol.* 268 (Endocrinol. Metab. 31), E318–E327.

MORELL, B. & FROESCH, E.R. 1973. Fibroblasts as an experimental tool in metabolic and hormone studies. II. Effects of insulin and nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S) on fibroblasts in culture. – *Europ. J. clin. Invest.* 3, 119–123.

MURRAY, G.R. 1891. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. – *Brit. Med. J.* 2, 796–797.

OEZL, O., JAKOB, A. & FROESCH, E.R. 1970. Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) of human serum. V. Hypoglycaemia and preferential metabolic stimulation of muscle by NSILA-S. – *Europ. J. clin. Invest.* 1, 48–53.

PIERSON, R.W. & TEMIN, H.M. 1972. The partial purification from calf serum of a fraction with multiplication-stimulating activity for chicken fibroblasts in the cell culture and with non-suppressible insulin-like activity. – *J. Cell Physiol.* 79, 319–330.

RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R.E. 1978. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. – *J. Biol. Chem.* 253, 2769–2776.

SALMON, W.D. Jr. & DAUGHADAY, W.H. 1957. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation in cartilage in vitro. – *J. Lab. clin. Med.* 49, 825–836.

SCHMID, C., STEINER, T. & FROESCH, E.R. 1984. Insulin-like growth factor I supports differentiation of cultured osteoblast-like cells. – *FEBS Lett.* 173, 48–52.

SCHOENLE, E., ZAPF, J., HUMBEL, R.E. & FROESCH, E.R. 1982. Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. – *Nature* 296, 252–253.

YALOW, R.S. & BERSON, S.A. 1960. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. – *J. Clin. Invest.* 39, 1157–1175.

ZAPE, J., MORELL, B., WALTER, H., LARON, Z. & FROESCH, E.R. 1980. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) and its carrier protein in various metabolic disorders. – *Acta Endocr. (Copenh.)* 95, 505–517.

ZINGG, A.E. & FROESCH, E.R. 1973. Effects of partially purified preparations with nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S) on sulfate incorporation in rat and chicken cartilage. – *Diabetologia* 9, 472–476.

PD Dr. med. Christoph Schmid, Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel, Departement Innere Medizin, Universitätsspital, 8091 Zürich.