

Short version Research/CV (germ/engl)

Forschung

Prof. Michael N. Hall entdeckte Anfang der 1990er-Jahre am Biozentrum der Universität Basel das Protein Target of Rapamycin, kurz TOR. Durch das An- und Abschalten verschiedener Signalwege kontrolliert TOR das Wachstum und die Grösse von Zellen. Das unkontrollierte Wachstum von Zellen spielt bei einer Reihe von Erkrankungen eine grosse Rolle. So stehen Fehlfunktionen des TOR-Signalnetzwerks bei Säugetieren (mTOR) auch mit der Entstehung von Krebs, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang. Im Laufe der Jahre konnte Hall seiner ursprünglichen Entdeckung stetig weitere Teile zum Verständnis der Funktion von TOR hinzufügen. So fand er heraus, dass TOR in zwei Proteinkomplexen vorliegt und konnte damit erklären, warum TOR in der Zelle auf unterschiedlichste Weise wirkt. Mike Halls Arbeiten haben das Verständnis von Zellwachstum grundlegend verändert und wichtige Anhaltspunkte für die Entwicklung neuartiger Krebsmedikamenten geliefert.

Biographie

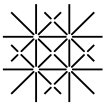
Der 65-jährige Michael N. Hall wurde in Puerto Rico geboren. Er wurde an der Harvard University promoviert und arbeitete als Postdoktorand am Institut Pasteur in Paris und an der University of California, San Francisco. 1987 kam Hall als Assistenzprofessor ans Biozentrum der Universität Basel, wo er seit 1992 als Professor für Biochemie lehrt und forscht. Michael N. Hall erhielt für seine bahnbrechende Forschung zahlreiche angesehene Auszeichnungen, unter anderem den Cloëtta-Preis für biomedizinische Forschung (2003), den Louis-Jeantet-Preis für Medizin (2009), den Schweizer Wissenschaftspreis Marcel Benoist (2012), den Breakthrough Prize in Life Sciences (2014), den Canada Gairdner International Award (2015) und den Szent-Györgyi-Preis der amerikanischen National Foundation for Cancer Research (2017) sowie den Albert Lasker Basic Medical Research Award (2017). 2014 wurde er in die US-amerikanische National Academy of Sciences aufgenommen.

Research

Prof. Michael N. Hall discovered the protein Target of Rapamycin, TOR for short, in the early 1990s at the Biozentrum of the University of Basel in Switzerland. By activation and inactivation of different signaling pathways, TOR controls cell growth and size. Uncontrolled cell growth plays a major role in the development of a number of illnesses. Dysregulation of the mammalian TOR (mTOR) signaling network is implicated in the development of cancer, diabetes, and cardiovascular diseases. Over the years, Hall has continually added important pieces to the puzzle in the elucidation of TOR function. For instance, he demonstrated that TOR is found in two distinct protein complexes, which explained the different effects of TOR signaling in the cell. Michael Hall's work has led to a fundamental change in how one thinks of cell growth, and has provided critical information for the development of anti-cancer drugs.

Vita

The 65-year-old Michael N. Hall was born in Puerto Rico. He received his PhD from Harvard University and was a postdoctoral fellow at the Pasteur Institute in Paris and the University of California, San Francisco. Hall joined the Biozentrum of the University of Basel as an Assistant Professor in 1987, and has been conducting research and teaching as a Full Professor of Biochemistry since 1992. Hall has received numerous prestigious prizes for his groundbreaking discoveries, including the Cloëtta Prize for Biomedical Research (2003), the Louis Jeantet Prize for Medicine (2009), the Marcel Benoist Prize (2012), the Breakthrough Prize in Life Sciences (2014), the Canada Gairdner International Award (2015), the Szent-Györgyi Prize of the American National Foundation for Cancer Research (2017), and the Albert Lasker Basic Medical Research Award (2017). He was elected a member of the US National Academy of Sciences in 2014.



Long version Research (germ/engl)

Michael N. Hall und seine Forschung

Die Entdeckung des Regulatorproteins TOR – Target of Rapamycin – durch Michael N. Hall erlaubte ihm die Aufklärung grundlegender Mechanismen von Zellwachstum und Krebsentstehung.

TOR steht für Target of Rapamycin. Rapamycin wurde 1975 entdeckt und ist ein antimykotischer Metabolit, eine fungizide Substanz die von einem Bodenbakterium abgesondert wird, welches zehn Jahre zuvor auf der Osterinsel (auch bekannt als Rapa Nui) gefunden wurde. Es hemmt das Wachstum von Pilzen und verschafft dem Bakterium einen Wettbewerbsvorteil in der Natur. Später stellte sich heraus, dass Rapamycin ebenfalls immunschwächend wirkt und das Tumorwachstum aufhält. Heute wird Rapamycin zur Vorbeugung von Abstossungsreaktionen bei Organtransplantierten eingesetzt sowie zur Therapie von Krebserkrankungen. Rapamycin wirkt dabei durch die Hemmung von TOR.

Das zentrale Steuerungselement für Zellwachstum TOR entdeckte Michael N. Hall in den frühen Neunziger Jahren als junger Assistenzprofessor am Biozentrum der Universität Basel. TOR ist eine Proteinkinase, die zwei strukturell und funktionell unterschiedliche Multi-Protein-Komplexe bildet, die Wachstum und Grösse von Zellen über unterschiedliche Signalwege reguliert. Der Mechanismus der Wachstumskontrolle, den Hall zuerst an einzelligen Hefen aufklärte, kommt in allen höheren Lebewesen vor, von Würmern über Pflanzen bis hin zu Säugetieren. TOR in Säugetieren wird als mTOR bezeichnet.

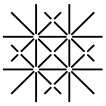
Das Schlüsselprotein TOR

TOR kontrolliert das Zellwachstum und den Stoffwechsel als Reaktion auf Nährstoffe (Aminosäuren), Wachstumsfaktoren (Insulin) und Energie (ATP). Ein aktivierter TOR-Signalweg schaltet die zelluläre Wachstumsmaschinerie ein und hemmt abbauende Prozesse. In den letzten 25 Jahren ist das Verständnis des TOR-Signalnetzwerkes immer komplexer geworden. Halls hochrangige wissenschaftliche Arbeiten trugen nicht nur dazu bei, die Bedeutung und Funktion von TOR aufzuklären, sondern zeigten auch, dass die Proteinkinase an der Entstehung von schwerwiegenden Krankheiten wie Krebs, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wesentlich beteiligt ist. Daneben spielt TOR eine wichtige Rolle beim Alterungsprozess. Die Hemmung von TOR durch Rapamycin oder diätetischer Beschränkung verlängert die Lebensdauer.

Bedeutung der TOR-Komplexe

Im Jahr 2002 zeigte Hall, dass TOR in zwei Proteinkomplexen vorliegt TORC1 und TORC2. Diese zwei Proteinkomplexe stehen am Anfang zweier Kaskaden von Signalwegen und kontrollieren wichtige Lebensprozesse. In seinen neusten Studien beschäftigt sich Hall besonders mit der Rolle der beiden mTOR-Komplexe in einzelnen Organen und wie sie das Wachstum des ganzen Körpers. Ein weiterer Schwerpunkt seiner Forschung befasst sich mit der Fehlregulation von mTOR-Signalwege im Krankheitsfall und wie diese gezielt zur Heilung von Krankheiten wie Krebs oder Diabetes eingesetzt werden kann. Halls Forschungsergebnisse werden derzeit vor allem im Zusammenhang mit Krebserkrankungen angewendet. So vertreibt beispielsweise Novartis das gegen mTOR gerichtete Krebsmedikament «Afinitor».

Dank der bedeutenden Erkenntnisse von Hall versteht man heute sehr gut, wie TOR das Wachstum einer einzelnen Zelle steuert. Die Aufklärung der TOR-gesteuerten Signalwege und dessen Fehlregulation sind grundlegend für das Verständnis von Krankheitsprozessen und der Entwicklung neuer Therapieansätze.



Michael N. Hall and his research

The discovery of the regulator protein TOR – Target of Rapamycin – allowed Michael N. Hall to investigate the fundamental mechanisms of cell growth and carcinogenesis.

TOR is the Target of Rapamycin. Rapamycin, discovered in 1975, is an anti-fungal metabolite secreted by a soil bacterium isolated ten years earlier on Easter Island (also known as Rapa Nui). It inhibits fungal growth, providing the bacterium with a competitive advantage in nature. It later emerged that rapamycin also acts as an immunosuppressant and blocks tumor growth. Today, rapamycin is used to prevent organ rejection in transplant patients and in the treatment of cancer. Rapamycin acts by inhibiting TOR.

The central controller of cell growth TOR was discovered by Michael N. Hall in the early 90's, while he was working as a young assistant professor at the Biozentrum of the University of Basel. TOR is a protein kinase which forms two structurally and functionally distinct multi-protein complexes that regulate cell growth via distinct signaling pathways. The mechanism of growth control, which Hall originally elucidated in yeast, is conserved in higher organisms ranging from worms and plants to mammals. Mammalian TOR is known as mTOR.

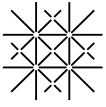
TOR – the key protein

TOR controls cell growth and metabolism in response to nutrients (amino acids), growth factors (insulin), and energy (ATP). Activated TOR turns on the machinery for anabolic cell growth and suppresses catabolic processes. Over the last 25 years, our understanding of the TOR signaling network has become more and more complex. Hall's outstanding scientific work has not only contributed to uncovering the importance and function of TOR but has also demonstrated that the protein kinase plays an important role in the development of major illnesses such as cancer, diabetes and cardiovascular disease. Moreover, TOR is significantly involved in the aging process. The inhibition of TOR by rapamycin or dietary restriction extends lifespan.

Importance of TOR complexes

In 2002, Hall showed that TOR is found in two protein complexes, TORC1 and TORC2. These two complexes stand at the top of two separate signaling cascades which control crucial life processes. In his latest studies, Hall is focusing on the roles of the two mTOR complexes in individual organs and how they collectively regulate whole body growth. He is also concerned with the dysregulation of mTOR signaling pathways in disease, such as cancer and diabetes, and how defective mTOR signaling can be targeted to cure disease. Hall's research findings are currently being applied mainly in the field of oncology, for example, the anti-cancer drug from Novartis "Afinitor" inhibits mTOR.

Today, thanks to Hall's important discoveries, we have a good understanding of how TOR regulates the growth of the individual cell. The elucidation of the TOR controlled signaling pathways and their dysregulation are fundamental to understanding disease processes and for development of new therapeutic strategies.



Long version CV (germ/engl)

Biographie Michael N. Hall

Michael N. Hall wurde (1953) in Puerto Rico geboren und verbrachte seine Kindheit und Jugend in Venezuela und Peru. Er promovierte an der Harvard University und arbeitete anschliessend als Postdoktorand am Institut Pasteur in Paris und an der University of California, San Francisco. 1987 kam Hall als Assistenzprofessor ans Biozentrum der Universität Basel (Schweiz), wo er bis heute als Professor für Biochemie lehrt und forscht.

Im Jahr 1991 entdeckten Hall und seine Forschungsgruppe das Enzym «Target of Rapamycin», kurz TOR, und sie begannen dessen Rolle als zentrales Steuerelement von Zellwachstum und Stoffwechsel zu erforschen. TOR ist eine konservierte, durch Nährstoffe, Energie und Insulin aktivierte Proteinkinase. Sie steuert in einfachen Organismen wie der Hefe, aber auch im Menschen das Zellwachstum, die Zellgrösse und Zellteilung und spielt bei Krankheitsprozessen wie der Entstehung von Krebs, Diabetes sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine wichtige Rolle. Die Entdeckung von TOR führte zu einer fundamentalen Änderung im Verständnis des Zellwachstums.

Michael Hall ist Mitglied der US National Academy of Sciences und wurde mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet, u.a. dem Cloëtta-Preis (2003), dem Louis-Jeantet-Preis (2009), dem Marcel-Benoist-Preis (2012), dem Breakthrough Prize in Life Sciences (2014), dem Gairdner Award (2015) sowie dem Lasker Award (2017).

Vita Michael N. Hall

Michael N. Hall was born (1953) in Puerto Rico and grew up in Venezuela and Peru. He received his Ph.D. from Harvard University and was a postdoctoral fellow at the Pasteur Institute in Paris and the University of California, San Francisco. He joined the Biozentrum of the University of Basel (Switzerland) in 1987 where he is Professor and former Chair of Biochemistry.

In 1991, Hall and colleagues discovered TOR (Target of Rapamycin) and started elucidating its role as a central controller of cell growth and metabolism. TOR is a conserved, nutrient- and insulin-activated protein kinase. It plays a key role in regulating cell growth, cell size and cell division in simple organisms such as yeast but also in man and is involved in disease processes such as cancer development, diabetes and cardiovascular diseases. The discovery of TOR led to a fundamental change in how one thinks of cell growth.

Hall is a member of the US National Academy of Sciences and has received numerous awards, including the Cloëtta Prize (2003), the Louis-Jeantet Prize (2009), the Marcel Benoist Prize (2012), the Breakthrough Prize in Life Sciences (2014), the Gairdner Award (2015) and the Lasker Award (2017).