

# Klaus Schulze-Osthoff

## In tödlicher Mission: Apoptose, Killerproteasen und Erkrankungen

*Denn wir sind nur die Schale und das Blatt.  
Der große Tod, den jeder in sich hat,  
das ist die Frucht, um die sich alles dreht.*

R. M. Rilke

In jeder Sekunde sterben Millionen Zellen unseres Körpers, damit andere leben. Dieser altruistische, selbstzerstörerische Prozess ist notwendig, um nutzlose, alte und gefährliche Zellen zu eliminieren. Der auch als Apoptose bezeichnete programmierte Zelltod ist ein physiologischer Vorgang, den die Zelle selbst reguliert. Liegt eine Fehlsteuerung dieses Selbstmordprogramms vor, sterben also zu viele oder zu wenige Zellen, so entstehen Krankheiten wie Krebs, Alzheimer, AIDS oder Leberversagen. Das neue Institut für Molekulare Medizin versucht, die molekularen Grundlagen bei der Apoptose zu verstehen, um hierdurch neue Ansätze für die Therapie von verschiedenen Krankheiten zu finden.

### Einleitung

Es klingt paradox, aber der Zelltod ist für das Überleben eines vielzelligen Organismus genauso wichtig wie Zellteilung. Überflüssig gewordene, infizierte, transformierte oder verletzte Zellen müssen eliminiert werden. So wie bei der Stimulierung einer Zelle zur Teilung eine Sequenz biochemischer Schritte im Zellinneren angeschaltet werden muss, existieren auch für das Sterben einer Zelle feststehende und definierte intrazelluläre Signalwege. Die Aufgabe, potentiell gefährliche Zellen rechtzeitig zu entfernen, wird von einer komplexen Maschinerie, der Apoptose, übernommen, die auch als programmierter Zelltod bezeichnet wird. Die Apoptose ist ein spezielles Selbstmordprogramm, das binnen weniger Stunden zur kompletten Elimination der betroffenen Zelle führt. Die aus dem Griechischen stammende Bezeichnung Apoptose beschreibt das Abfallen der Blätter im Herbst und gibt damit einen bildlichen Vergleich für das altruistische Absterben einzelner Zellen zum Wohle des Gesamtorganismus. Vielseitige Signale können Apoptose auslösen oder blockieren. Apoptose hat also viele Facetten: zum einen ist der Zelltod für die korrekte Entwicklung ebenso wichtig wie die Zellteilung, zum anderen müssen Zellen ausgesondert werden, die ihre Funktion erfüllt haben oder eine potentielle Gefährdung für den Gesamtorganismus darstellen. Im Erwachsenenalter muss unser Körper täglich an die zehn Milliarden Zellen beiseite schaffen. Ohne programmierten Zelltod hätte ein 80-Jähriger rund zwei Tonnen Knochenmark und eine Darmlänge von 16 Kilometern.

### Warum sterben manche Zellen frühzeitig?

Die ursprüngliche Funktion des programmierten Zelltods liegt vermutlich in der Beseitigung von Zellen, die mit Pathogenen infiziert sind: Die infizierte Zelle tötet sich rechtzei-

tig, um die Zellen in der Nachbarschaft vor einer Infektion zu schützen. Diese Methode der Verteidigung gegen Infektionen findet man sowohl bei einzelligen als auch bei vielzelligen Organismen. Der altruistische Selbstmord von Einzellern wird als der Beginn des programmierten Zelltods angesehen. So kann sich ein mit Bakteriophagen infiziertes Bakterium umbringen, bevor Nachkommen der Bakteriophagen produziert werden. Die für die Selbstzerstörung kodierenden Allele werden von den Verwandten, die ihr Überleben der selbstmörderischen Zelle verdanken, weitergetragen.

Durch die enge Beziehung von Virus und Wirtszelle wurden in einem evolutionären Wechselspiel neue und verfeinerte Abwehrstrategien gebildet. So versuchen tierische Zellen bei viralen Infektionen, Apoptoseprogramme zu aktivieren, um die Vermehrung der Viren zu stoppen. Viren haben aber auch hier wie bei anderen zellulären Verteidigungsmechanismen Gegenstrategien entwickelt. Viele Viren können die Apoptose der Wirtszelle an verschiedenen Stellen innerhalb der Apoptosewege blockieren und so Nachkommen produzieren.

Später hat der programmierte Zelltod in vielzelligen Organismen auch andere Funktionen übernommen. Wie beim Hausbau ein Gerüst erstellt wird, das nach Fertigstellung der Grundmauern und des Daches wieder entfernt werden muss, so müssen die Zellen des Embryos, die vorübergehend Stütz- oder andere Hilfsfunktionen ausübten, später beseitigt werden. Diese Funktion übernimmt der programmierte Zelltod. Ohne ihn könnten nur kugelförmige Organismen entstehen. So werden bei Wirbeltieren während der Embryonalentwicklung durch Apoptose die Interdigitalzellen der Finger und Zehen entfernt oder die Nasenlöcher gebildet. Die Formen werden sozusagen wie bei einer Skulptur herausgeschnitten. Nach dem gleichen Mechanismus verschwindet der Schwanz der Kaulquappe bei der Reifung zum erwachsenen Froschlurch.

In Geweben besteht ein regulierendes Gleichgewicht zwischen Zellteilung und Zellsterben. Gut beobachtbar ist dies in sich ständig erneuernden Geweben, wie dem Darmepithel und den oberen Hautschichten. Apoptose spielt dabei die komplementäre Rolle zur Mitose in der Regulation der Zellzahl. Störungen innerhalb dieses Gleichgewichts führen zu Missbildungen und Erkrankungen. Beim erwachsenen Menschen entstehen jede Sekunde etwa 10.000 Zellen durch Mitose, und eine ähnliche Anzahl wird durch Apoptose entfernt.

Im Dienste mehrzelliger Strukturen leistet sich die Natur daher offenbar einen sehr verschwenderischen Umgang. Dies zeigt sich auch bei der Entwicklung eines effektiven Immunsystems. Sich entwickelnde Lymphozyten rearrangieren ihre Antigen-Rezeptor-Gene. Nur Rezeptoren, die von funktionell rearrangierten Genen kodiert werden, gelangen an die Zelloberfläche. Lymphozyten, die fremde Antigene erkennen könnten, müssen erhalten werden (positive Selektion); Lymphozyten, die körpereigene Strukturen erkennen, müssen eliminiert werden (negative Selektion). So werden nur Lymphozyten mit geeigneter Antigen-Spezifität am Leben erhalten. Die Mehrheit der Lymphozyten, etwa 75 Prozent der B-Lymphozyten-Vorläufer und 95 Prozent der T-Lymphozyten-Vorläufer, werden während der Entwicklung durch Apoptose eliminiert.

Apoptose tritt aber nicht nur bei der Entwicklung des Immunsystems auf, sie ist auch für seine optimale Funktion unerlässlich. Bei einer Infektion regen Moleküle des Erregers (Fremdantigene) die Lymphozyten zur Reifung an, um das infektiöse Agens zu bekämpfen. Aktivierte zytotoxische T-Lymphozyten töten virusinfizierte Zellen, indem sie in diesen spezifisch Apoptose induzieren. Wenn die Erreger schließlich beseitigt sind, muss die

Immunantwort abgeschaltet werden, da die stimulierten Lymphozyten weiterhin für den Organismus potentiell gefährliche Zytokine produzieren und sezernieren würden. Auch hier hilft wieder Apoptose. Am Ende einer Immunreaktion bringen sich die aktivierten T-Lymphozyten entweder selbst oder gegenseitig um. Die Zellzahl der peripheren Lymphgewebe kommt so wieder in den Ausgangszustand. Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für die Steuerung durch Apoptose ist die Entwicklung des Nervensystems. Ohne Nervenzellwachstumsfaktor stirbt etwa die Hälfte der Neuronen. Funktionierende neuronale Verbindungen im Gehirn werden gewissermaßen aus einer großen Zellmasse herausgeschnitzt.

### Apoptose: ein perfekter Selbstmord

In vielzelligen Organismen unterscheidet man zwei Formen des Zelltodes, die Apoptose und die Nekrose. Zelltod, wie er unter anderem bei mechanischen Verletzungen, Verlust der Blutzufuhr oder manchen Infektionen auftritt, zeigt das Bild einer Nekrose.<sup>1</sup> Die Membranen werden zerstört. Dabei fallen die Ionenpumpen aus, so dass Calcium- und Natrium-Ionen in die Zellen einfließen und sie zum Platzen bringen. Der Zellinhalt, der nun auch freie lysosomale Enzyme enthält, läuft in umliegendes Gewebe und lockt Zellen des Immunsystems an, so dass eine Entzündungsreaktion folgt.

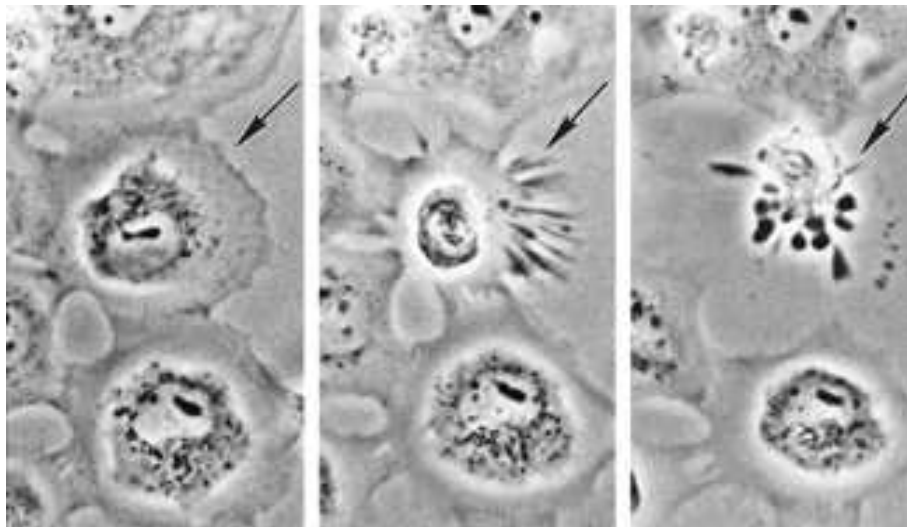


Abb. 1: Zeitverlauf der Apoptose. Die mit einem Pfeil markierte Tumorzelle zeigt typische Veränderungen wie Zellschrumpfung, Membranausstülpungen und die Ablösung vom Untergrund und Zellverband.

Im Gegensatz zur Nekrose, einer eher passiven Form der Zellschädigung, bei der die Zelle anschwillt und platzt, schrumpft die apoptotische Zelle und löst sich von Nachbarzellen (Abb. 1). Unter dem Mikroskop sieht der Todeskampf der Zellen während der Apoptose recht dramatisch aus und folgt einer definierten Choreographie. Ist die Apoptose einmal in Gang gesetzt, sterben die Zellen oft innerhalb weniger Minuten. Kurz nachdem das Signal empfangen wurde, das der Zelle befiehlt, Selbstmord zu begehen, zerbricht der Zellkern in viele kleine Fragmente. Die Zelle beginnt quasi zu kochen und schnürt

<sup>1</sup> Vgl. Schulze-Osthoff *et al.* (1994a) und Los *et al.* (2002).

kleine Bläschen (so genannte apoptotische Körperchen) ab, die schließlich von benachbarten Fresszellen aufgenommen und vertilgt werden. Die Beseitigung der Zellüberreste verhindert gleichzeitig, dass intrazelluläre Bestandteile freigesetzt werden und eine Entzündungsreaktion hervorrufen können. Ein perfekter Selbstmord also, der keine Spuren hinterlässt und den Pathologen vermutlich gerade deshalb für lange Zeit verborgen blieb. In der Regel erscheint als spätes Merkmal der Apoptose eine Spaltung der chromosomalen DNA zuerst in große Fragmente und darauf in kleinere Fragmente, bestehend aus Multimeren von ungefähr 180 Basenpaaren.<sup>2</sup> Bei der Apoptose werden spezifische Endonukleasen aktiviert, die die DNA zwischen den Nukleosomen schneiden.<sup>3</sup> Methodisch kann Apoptose daher leicht anhand einer charakteristischen DNA-Leiter bestimmt und von Nekrose unterschieden werden.

Was treibt eine Zelle in den Selbstmord? Bei der Apoptose setzt ein genetisch gesteuertes Programm den gezielten Selbstmord in Gang. Obwohl bereits im vorletzten Jahrhundert der programmierte Zelltod beschrieben wurde, hat es bis kürzlich gedauert, die genetische Steuerung der Apoptose zu identifizieren. Eine Zelle geht in die Apoptose, wenn ihr positive Signale entzogen werden, die sie für ihr Überleben benötigt, oder wenn ihr ein internes oder externes negatives Signal den Selbstmord befiehlt. Zu diesen negativen Signalen, die die Apoptose auslösen können, gehören die Besetzung von Rezeptoren auf der Zelloberfläche mit bestimmten Botenstoffen, erhöhte Spiegel von toxischen Substanzen oder mutagene Agenzien. Hohe Dosen von UV- oder Röntgenstrahlung wie auch verschiedene chemische Substanzen führen zu einer Schädigung des genetischen Materials der Zellen.<sup>4</sup> Diese haben dann die Wahl zwischen einer DNA-Reparatur oder – bei irreparablen Schäden – der Apoptose. Damit wird verhindert, dass Genomdefekte im Organismus verbleiben und an Tochterzellen weitergegeben werden. Nicht alle Zelltypen sterben als Antwort auf denselben Stimulus. Ob eine Zelle apoptotisch wird, hängt zusätzlich von inneren Faktoren ab, wie zum Beispiel dem Differenzierungszustand, der Position im Zellzyklus oder der Genaktivierung.

Interessanterweise laufen alle bisher bekannten Apoptosewege auf der Ebene der Caspasen zusammen, die als eigentliche Vollstreckerenzyme den Zelltod verursachen.<sup>5</sup> Caspasen sind Cysteinproteasen mit einem Cystein im aktiven Zentrum. Sie spalten ihre Substrate hinter einem Aspartatrest. Der Name setzt sich zusammen aus „C“ für „Cystein“ und „aspase“ von „aspartatspaltend“. Die Caspasen stellen eine Klasse von Enzymen dar, die nicht nur Funktionen bei der Apoptose besitzen.<sup>6</sup> Beim Menschen sind elf verschiedene Caspasen bekannt. In der Zelle liegen die Caspasen als inaktive Vorläuferproteine (Procaspasen) vor, die aus einer großen und kleinen Unterheit bestehen (Abb. 2). Diese werden nach der Induktion von Apoptose gespalten und lagern sich schließlich zu einem aktiven Enzymkomplex zusammen. Die Caspasen aktivieren sich gegenseitig in einer komplexen Hierarchie. Vergleichbar den Enzymkaskaden der Blutgerinnung oder des Komplementsystems, wird durch die Aktivierung der Caspase-Signalkaskade eine lawinenartige Verstärkung des initialen Signals erreicht. Am Endpunkt der Kaskade stehende Caspasen zerlegen das Zellgerüst und die Kernmatrix. Sie aktivieren die Endonukleasen, die zur Entstehung der

<sup>2</sup> Vgl. Schulze-Osthoff *et al.* (1994b).

<sup>3</sup> Vgl. Los *et al.* (2000)

<sup>4</sup> Vgl. Wesselborg *et al.* (1999) und Stepczynska *et al.* (2001).

<sup>5</sup> Vgl. Los *et al.* (1999).

<sup>6</sup> Vgl. Los *et al.* (2001).

charakteristischen apoptischen DNA-Leiter führen. Sie spalten Proteine, die bei der intrazellulären Signalübertragung entscheidende Funktionen übernehmen, und Proteine, die die Reparatur der DNA verhindern.<sup>7</sup> Durch die Zerstörung lebenswichtiger Strukturproteine und Enzyme sind die Caspasen für die morphologischen und biochemischen Merkmale der Apoptose verantwortlich.

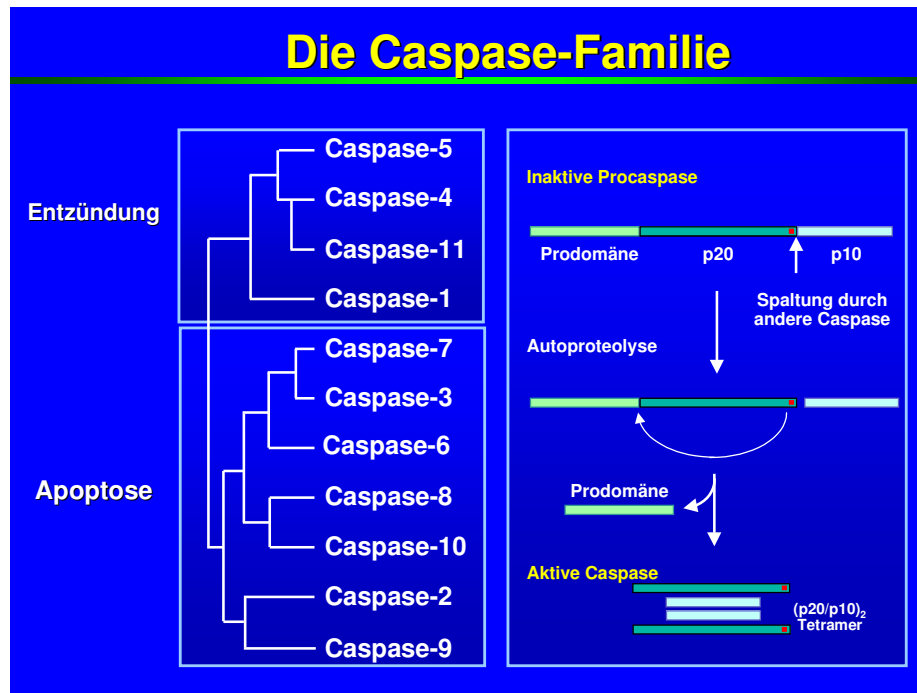


Abb. 2: Die Caspase-Familie. Caspasen können in Proteasen mit Funktionen in der Entzündungsregulation und in der Apoptose unterteilt werden. Links dargestellt ist ein Dendrogramm, das die phylogenetische Verwandtschaft der Caspasen widerspiegelt. Caspasen liegen in der Zelle als inaktive Enzyme vor. Die Aktivierung erfolgt in zwei Schritten, wobei zunächst eine proteolytische Spaltung zwischen den beiden Untereinheiten und anschließend eine Abspaltung der Prodomäne erfolgt.

## Signalübertragung in der Apoptose

Im Folgenden sollen die intrazellulär ablaufenden Signalwege nach der Aktivierung der Apoptose beschrieben werden (Abb. 3). Abhängig von der Art des auslösenden Reizes können verschiedene Wege die Apoptose einleiten. Im Immunsystem wird Apoptose zu meist ausgelöst durch Todesrezeptoren auf der Zellmembran, die durch andere Proteine (so genannte Liganden) gebunden und aktiviert werden.<sup>8</sup> Am besten untersucht ist die Apoptose, die durch den CD95-Rezeptor vermittelt wird.<sup>9</sup> Bei Aktivierung des Rezeptors lagert sich intrazellulär das Adaptorprotein FADD an den Rezeptor, wodurch die noch inaktive Caspase-8 zum Rezeptor rekrutiert werden kann. Dieser hochmolekulare Signalkomplex

<sup>7</sup> Vgl. Wang *et al.* (1997) und Fischer *et al.* (2003).

<sup>8</sup> Vgl. Daniel *et al.* (2001) und Held und Schulze-Osthoff (2001).

<sup>9</sup> Vgl. Schulze-Osthoff *et al.* (1998).

wird als DISC (*death-inducing signaling complex*) bezeichnet und löst die Aktivierung der Caspase-8 aus, wodurch die gesamte Caspase-Kaskade angestoßen wird.<sup>10</sup>

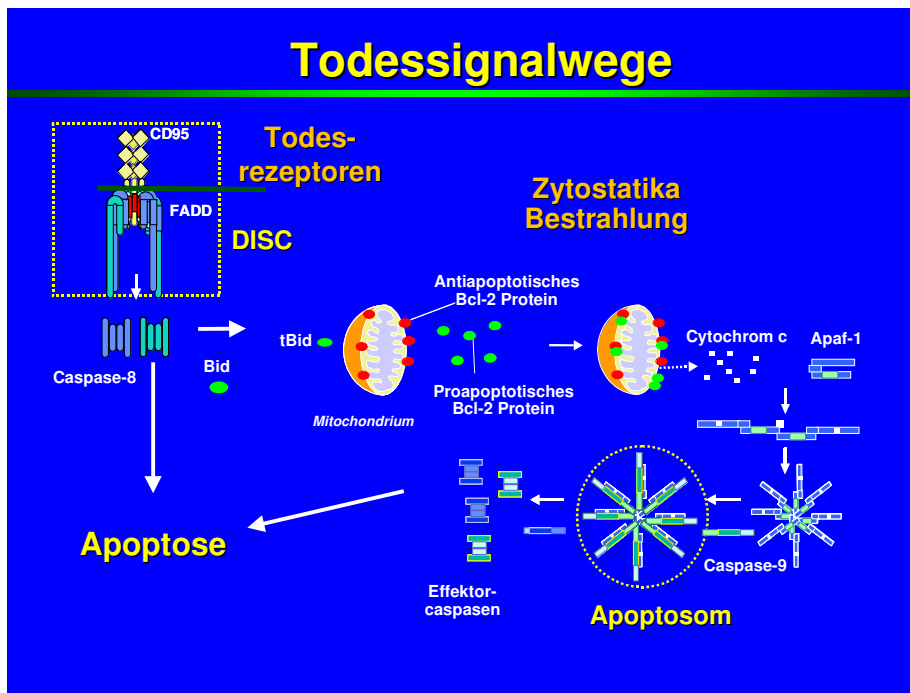


Abb. 3: Signaltransduktion in der Apoptose. Zwei verschiedene Signalwege sind bekannt, die entweder durch Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche oder durch Mitochondrien reguliert werden. In der rezeptorvermittelten Apoptose assoziiert sich nach Bindung eines Liganden zunächst das Adaptorprotein FADD, das die Initiatorcaspase-8 bindet und aktiviert, mit dem Rezeptor. Ein Schlüsselschritt im mitochondrial vermittelten Signalweg ist die Freisetzung von Cytochrom c, die durch Bcl-2 Proteine reguliert wird. Cytochrom c bindet im Cytosol an das Adaptorprotein Apaf-1 und bildet zusammen mit der Caspase-9 das Apoptosom. Die Aktivierung der proximalen Caspase-8 und -9 führt zur Aktivierung von Effektorcaspasen, die durch Spaltung von lebenswichtigen zellulären Proteinen schließlich den Zelltod verursachen.

Bei einem anderen Signalweg, der durch toxische Substanzen oder den Mangel an Überlebensfaktoren aktiviert wird, sind Mitochondrien die zentralen Schaltstellen.<sup>11</sup> Bislang waren diese Organellen ausschließlich als Kraftwerke der Zellen bekannt. In ihrem Kompartiment zwischen äußerer und innerer Mitochondrienmembran beinhalten sie jedoch zahlreiche proapoptotische Faktoren. Interessanterweise ist ein zentrales Protein der mitochondrialen Atmungskette, das Cytochrom c, gleichzeitig ein Schlüsselfaktor für die Auslösung der Apoptose. Wird nämlich Cytochrom c aus den Mitochondrien freigesetzt oder sind Todesrezeptoren aktiviert und auf der Zellmembran durch ihre Liganden besetzt, kommt es zu einer Aktivierung von zerstörerischen Caspasen, die zahlreiche lebensnotwendige Proteine verdauen und die apoptotische Zelle auf die Phagozytose durch Fresszellen vorbereiten.<sup>12</sup> Die mitochondriale Freisetzung von Cytochrom c wird durch Proteine der Bcl-2 Familie in Schach gehalten. Antiapoptotische Bcl-2 Proteine sind interessanter-

<sup>10</sup> Vgl. Los *et al.* (1995) und Los *et al.* (1999).

<sup>11</sup> Vgl. Schulze-Osthoff *et al.* (1993) und Pinton *et al.* (2000).

<sup>12</sup> Vgl. Lauber *et al.* (2003).

weise in vielen Tumoren vermehrt exprimiert. Nach jüngeren Untersuchungen kommt es bei Freisetzung von Cytochrom c zu einer Apoptose fördernden Ausbildung eines hochmolekularen Komplexes, der aus Cytochrom c, Caspase-9 und dem Adaptorprotein Apaf-1 besteht und als Apoptosom bezeichnet wird. Die Apoptosomenbildung führt schließlich zur Aktivierung von Caspase-9, wodurch nach dem Schneeballprinzip andere Caspasen aktiviert werden und die irreversible Todeskaskade in Gang gesetzt wird.

## Apoptosestörungen führen zu Krankheiten

Das gegenwärtig große Interesse der Lebenswissenschaften an der Apoptose zeigt sich am besten durch die Anzahl der Publikationen zu diesem Thema: waren es Anfang der siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts nur 20 bis 30 Arbeiten, die jährlich in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, so sind es mittlerweile 10.000 pro Jahr. Was macht die Apoptose zu einem derart begehrten Objekt wissenschaftlicher Neugier? Beim Gesunden geht die Apoptose gewissermaßen lautlos vonstatten. Nicht so bei vielen Erkrankungen, die nach neuester Erkenntnis unter anderem eines gemeinsam haben: die Fehlsteuerung der Apoptose. Man kann viele Krankheiten danach einteilen, ob sie mit beschleunigtem oder verlangsamtem Zelltod einhergehen.<sup>13</sup> Zuviel Apoptose gibt es vermutlich bei AIDS, Hirn- und Herzinfarkt, virusbedingter Leberentzündung oder bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimerschen oder der Parkinsonschen Erkrankung (Abb. 4). Zuwenig Apoptose hingegen spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der Krebsentstehung und bei Autoimmunerkrankungen.

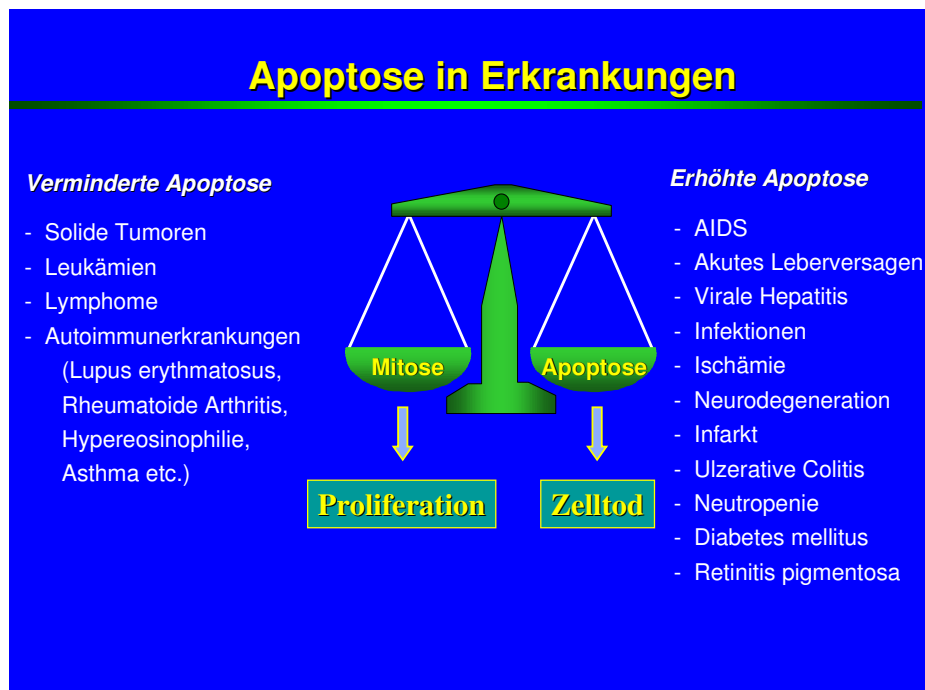


Abb. 4: Erkrankungen mit Störungen der Apoptose.

Mutagene Agenzien induzieren DNA-Schäden. Als Antwort auf DNA-Schäden wird ein Protein, das so genannte p53, aktiviert. Das p53-Gen ist in vielen menschlichen Tumo-

<sup>13</sup> Vgl. Bantel und Schulze-Osthoff (1999).

ren mutiert und kodiert für einen Transkriptionsfaktor. Das normale p53-Protein übt eine Kontrollfunktion in der geschädigten Zelle aus. Wenn der DNA-Schaden gering ist, sorgt p53 dafür, dass die Zelle Zeit gewinnt, den Schaden zu reparieren. Ist der Schaden aber irreparabel, treibt p53 die Zelle in den Tod, es induziert Apoptose. So wird sichergestellt, dass sich mutierte Zellen nicht vermehren. Ist p53 defekt, so sammeln sich Mutationen an, die zur Tumorentstehung beitragen können.

Tumorzellen tragen an ihrer Oberfläche oft Proteine, die bei der gesunden Vorläuferzelle nicht vorhanden sind. Cytotoxische T-Lymphozyten können in der Regel die Tumorzelle an diesen zusätzlichen Oberflächenproteinen erkennen und töten sie durch Induktion von Apoptose. Ein Mechanismus dabei ist die Aktivierung des CD95-Todesrezeptors, falls die Zielzelle diesen exprimiert. Der CD95-Ligand des zytotoxischen T-Lymphozyten induziert durch Bindung an das CD95-Molekül der Tumorzelle den apoptotischen Signalweg. Es gibt nun Hinweise auf Fälle, in denen die Tumorzelle selbst Apoptose induzieren kann. Sie exprimiert Todesfaktoren, wie zum Beispiel den CD95-Liganden. Die Tumorzelle hat damit die Fähigkeit gewonnen, cytotoxische T-Lymphozyten, die im Normalfall die Tumorzelle vernichten würden, zu töten: Der Tumor geht zum Gegenangriff über; er vernichtet das Verteidigungssystem des Körpers mit seinen eigenen Waffen.

## Diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte in der Apoptose

Dass eine fehlerhafte Apoptose bei vielen Krankheitsprozessen eine Rolle spielt, ist noch nicht lange bekannt. Dies liegt vor allem daran, dass Apoptose *in vivo* sehr schwer nachzuweisen ist. Die apoptotischen Zellen werden schon bei der Bildung der apoptotischen Körperchen vom Makrophagensystem erkannt und relativ schnell beseitigt. Eine direkte Apoptosediagnose ist daher nur möglich, wenn man in noch lebenden Zellen Apoptosemarker nachweist, die sehr früh – also bevor die apoptotischen Zellen von Makrophagen erkannt und entfernt werden – angeschaltet werden. Gegenwärtige Nachweismethoden basieren vor allem auf der Messung der Externalisierung von Phosphatidylserin und des Auftretens der DNA-Doppelstrangbrüche. Die Aktivierung der Caspasen geht diesen nachweisbaren apoptotischen Veränderungen voraus und kann bereits in intakten Zellen gemessen werden. Mit einem derartigen Caspasenachweis ist es seit kurzem möglich, eine Apoptoseaktivierung in intakten Zellen des Patienten nachzuweisen.<sup>14</sup> Es kann zum Beispiel festgestellt werden, wann und unter welchen Bedingungen Zytostatika in welchen Zellen Apoptose auslösen.

Natürlich ist es eine nahe liegende Idee, Krebszellen wieder empfänglich für den Selbstmord zu machen. Schon heute ist bekannt, dass Medikamente, die zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden, einen Großteil ihrer Wirkung indirekt über Apoptose entfalten. Umgekehrt sind manche Tumorzellen resistent gegenüber der Chemo- oder Bestrahlungstherapie – gerade weil bei ihnen die Apoptose nicht funktioniert.<sup>15</sup> Man denkt nun darüber nach, das gestörte Apoptoseprogramm wieder in Gang zu bringen.<sup>16</sup> Die Erforschung dieser Mechanismen wird Wege aufzeigen, wie man Krebszellen gezielt dazu bringen kann, Selbstmord zu begehen. Gelänge es, die Schaltpläne der Apoptoseprogramme exakt aufzuklären, fände man sehr wahrscheinlich therapeutische Angriffspunkte, um gezielt und

<sup>14</sup> Vgl. Bantel *et al.* (2000) und Renz *et al.* (2001).

<sup>15</sup> Vgl. Jänicke *et al.* (2001) und Ferrari *et al.* (1998).

<sup>16</sup> Vgl. Friedrich *et al.* (2001) und Belka *et al.* (2001).

direkt Apoptose auszulösen und dadurch die Achillessehne eines Tumors zu treffen. Auch könnten solche Erkenntnisse dazu genutzt werden, um schon vor der Behandlung eines Tumors festzustellen, ob die Tumorzellen überhaupt auf bestimmte Zytostatika reagieren.

Anders als bei Tumoren kann auch eine vorzeitige oder verstärkte Apoptose pathologische Zustände verursachen. Hierzu gehören unter anderem Anämien, multiple Sklerose oder Zelluntergänge nach Schlaganfällen, Herzinfarkten und neurodegenerativen Erkrankungen. Beispielsweise verfügt das Nervengewebe über eine äußerst begrenzte Regenerationsfähigkeit, so dass sich der Zelltod dort besonders dramatisch auswirkt. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass der Untergang von Nervenzellen bei Krankheiten wie Alzheimerscher Demenz, Creutzfeld-Jacob-Syndrom oder Morbus Parkinson durch apoptotischen Zelltod bewirkt wird.

„Zu viel“ Apoptose ist auch für das Absterben von T-Helferzellen bei einer HIV (Humanes Immunschwächevirus)-Infektion verantwortlich. Das HI-Virus befällt T-Helferzellen des Immunsystems, die infolge der Infektion sowie einer übermäßigen Apoptosereaktion in einem so großen Ausmaß zu Grunde gehen, dass der Patient bereits an einer eigentlich harmlosen Sekundärinfektion stirbt. Schon lange beobachten Forscher, dass im Körper AIDS-Kranker auch dann Immunzellen sterben, wenn die Zellen gar nicht selbst mit dem AIDS-Virus infiziert sind. Offenbar sind die Immunzellen in Gegenwart des Virus anfälliger für Apoptosesignale. Eine erhöhte Apoptose spielt vermutlich ebenso eine wichtige Rolle bei viralen Leberschädigungen, wie der HBV- und HCV-Infektion.<sup>17</sup> Es zeigte sich, dass die Apoptose auslösenden Caspasen bereits in sehr frühen Stadien der Leberentzündung in drastischem Ausmaß aktiviert sind. Der Nachweis der Caspase-Aktivität könnte demnach diagnostisch genutzt werden, um eine apoptotische Leberschädigung bereits frühzeitig zu erkennen.<sup>18</sup>

Natürlich ist es wünschenswert, Wirkstoffe zu entwickeln, die sehr effizient Caspasen hemmen und dadurch eine erhöhte Apoptose blockieren können. Aber auch ganz andere Nutzungsmöglichkeiten liegen nahe. Es erwies sich beispielsweise, dass Caspase-Inhibitoren eingefrorene Zellen und Gewebe, die im Rahmen der Knochenmarks- und Gewebetransplantation eingesetzt werden, länger lebensfähig erhalten.<sup>19</sup> In vielen Pharma- und Biotech-Unternehmen wird daher intensiv nach pharmakologischen Apoptosehemmstoffen gesucht. Die molekulare Kenntnis der Apoptoseregulation hat schon jetzt unser Verständnis vieler Krankheitsbilder revolutioniert. Mit Sicherheit ist jedoch ein *dead end* in der Apoptoseforschung noch lange nicht in Sicht.

## Bibliographie

- BANTEL, H. und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Disturbance of apoptosis in the course of disease“, *Biomedical Progress* 12 (1999), 75-80.
- BANTEL, H., P. RUCK und K. SCHULZE-OSTHOFF. „In situ monitoring of caspase activation and apoptosis in hepatobiliary diseases“, *Cell Death & Differentiation* 7 (2000), 504-505.
- BANTEL, H., A. LÜGERING, C. POREMBA, N. LÜGERING, W. DOMSCHKE und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Caspase activation correlates with the degree of inflammatory liver injury in chronic hepatitis C virus infection“, *Hepatology* 34 (2001), 758-767.

<sup>17</sup> Vgl. Bantel und Schulze-Osthoff (2003).

<sup>18</sup> Vgl. Bantel *et al.* (2001).

<sup>19</sup> Vgl. Stroh *et al.* (2002).

- BANTEL, H. und K. SCHULZE-OSTHOFF . „Apoptosis in hepatitis C virus infection“, *Cell Death & Differentiation* 10 (2003), 48-58.
- BELKA, C., P. MARINI, B. SCHMIDT, J. RUDNER, H. FALTIN, M. BAMBERG, K. SCHULZE-OSTHOFF und W. BUDACH . „Combined effects of ionizing radiation and TRAIL on human lymphoma cells“, *Oncogene* 20 (2001), 2190-2196.
- DANIEL, P. T., T. WIEDER, I. STURM und K. SCHULZE-OSTHOFF. „The kiss of death: promises and failures of death receptor and ligands in cancer therapy“ *Leukemia* 15 (2001), 1022-1032.
- FERRARI, D., A. STEPZYNSKA, M. LOS, S. WESSELBORG und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Differential regulation and ATP requirement for caspase-8 and -3 activation during CD95- and anticancer drug-induced apoptosis“, *Journal of Experimental Medicine* 188 (1998), 979-984.
- FISCHER, U., R. U. JÄNICKE und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates“, *Cell Death & Differentiation* 10 (2003), 76-100.
- FRIEDRICH, K., T. WIEDER, T., C. VON HAEFEN, R. JÄNICKE, K. SCHULZE-OSTHOFF, B. DÖRKEN und P. T. DANIEL. „Retroviral gene transfer of caspase-3 restores sensitivity for drug-induced apoptosis in breast cancer cells with acquired drug resistance“, *Oncogene* 20 (2001), 2749-2760.
- HELD, J. und K. SCHULZE-OSTHOFF . „Potential and caveats of TRAIL in cancer therapy“, *Drug Resistance Updates* 4 (2001), 243-252.
- JÄNICKE, R. U., I. H. ENGELS, T. DUNKERN, B. KAINA, K. SCHULZE-OSTHOFF und A. G. PORTER. „Cancer drugs and gamma-irradiation induce different caspase-3 activation pathways upstream of mitochondria“, *Oncogene* 20 (2001), 5043-5053.
- LAUBER, K., A. ZOBYWALSKI, S. BAKSH, C. BELKA, K. SCHULZE-OSTHOFF, G. STUHLER und S. WESSELBORG. „Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3 mediated release of a lipid attraction signal“, *Cell* 113 (2003), 717-730.
- LOS, M., M. VAN DE CRAEN, C. L. PENNING, H. SCHENK, M. WESTENDORP, P. A. BAEUERLE, W. DRÖGE, P. H. KRAMMER, W. FIERS und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Requirement of an ICE/Ced-3 protease for Fas/APO-1-mediated apoptosis“, *Nature* 371 (1995), 81-83.
- LOS, M., S. WESSELBORG und K. SCHULZE-OSTHOFF. „The role of caspases in development, immunity and apoptotic signal transduction: Lessons from knock-out mice“, *Immunity* 10 (1999), 629-639.
- LOS, M., D. NEUBÜSER, M. MOZOLUK, A. POUTSKA, J. F. COY und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Molecular characterization of DNase X, a novel apoptotic endonuclease expressed in muscle cells“, *Biochemistry* 39 (2000), 7365-7373.
- LOS, M., C. STROH, R. U. JÄNICKE, I. E. ENGELS und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Caspases: more than just killers?“ *Immunology Today* 22 (2001), 31-34.
- LOS, M., M. MOZOLUK, D. FERRARI, A. STEPZYNSKA, C. STROH, H. ZDENKO, Z. Q. WANG und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Activation and caspase-mediated inhibition of PARP: a molecular switch between fibroblast necrosis and apoptosis in death receptor signaling“, *Molecular Biology of the Cell* 13 (2002), 978-988.
- PINTON, P., D. FERRARI, K. SCHULZE-OSTHOFF, F. DI VIRGILIO, T. POZZAN und R. RIZZUTO. „Reduced loading of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores and downregulation of capacitance Ca<sup>2+</sup> influx in Bcl-2 overexpressing cells“, *Journal of Cell Biology* 148 (2000), 857-862.
- RENZ, A., W. BERDEL, M. KREUTER, C. BELKA, K. SCHULZE-OSTHOFF und M. Los. „Rapid extracellular release of cytochrome c is specific for apoptosis and marks cell death in vivo“, *Blood* 98 (2001), 1542-1547.

- SCHULZE-OSTHOFF, K., R. BEYAERT, V. VANDEVOORDE, G. HAEGEMAN und W. FIERS. „Depletion of the mitochondrial electron transport abrogates the cytotoxic and gene-inductive effects of TNF“, *EMBO Journal* 12 (1993), 3095-3104.
- SCHULZE-OSTHOFF, K., P. H. KRAMMER und W. DRÖGE. „Divergent signaling via APO-1/Fas and the TNF receptor, two homologous molecules involved in physiological cell death“, *EMBO Journal* 13 (1994a), 4587-4596.
- SCHULZE-OSTHOFF, K., H. WALCZAK, W. DRÖGE und P. H. KRAMMER . „Cell nucleus and DNA fragmentation are not required for apoptosis“, *Journal of Cell Biology* 127 (1994b), 15-20.
- SCHULZE-OSTHOFF, K., D. FERRARI, M. LOS, S. WESSELBORG und M. E. PETER. „Apoptosis signaling by death receptors“, *European Journal of Biochemistry* 254 (1998), 439-459.
- STEPCZYNSKA, A., K. LAUBER, I. H. ENGELS, O. JANSSEN, D. KABELITZ, S. WESSELBORG und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Staurosporine and conventional anticancer drugs induce overlapping, yet distinct pathways of apoptosis and caspase activation“, *Oncogene* 20 (2001), 1193-1202.
- STROH, C., U. CASSENS, A. K. SAMRAJ, W. SIBROWSKI, K. SCHULZE-OSTHOFF und M. LOS. „The role of caspases in cryoinjury: caspase inhibition strongly improves the recovery of cryopreserved hematopoietic and other cells“, *FASEB Journal* 16 (2002), 1651-1653.
- WANG, Z. Q., L. STINGL, C. MORRISON, M. JANTSCH, M. LOS, K. SCHULZE-OSTHOFF und E. W. WAGNER. „ADPRT/PARP is important for genomic stability but is dispensable in apoptosis“, *Genes & Development* 11 (1997), 2347-2358.
- WESSELBORG, S., I. ENGELS, E. ROSSMANN, M. LOS und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Anticancer drugs induce caspase-8/FLICE activation and apoptosis in the absence of CD95 receptor/ligand interaction“, *Blood* 93 (1999), 3053-3063.