

Apoptose: der unentbehrliche Zelltod

John Kerr

Es ist eine große Ehre, einen so renommierten Preis zu erhalten. Ich möchte dem Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung dafür danken, dass er meine Arbeit auf diese Weise anerkennt.

In meinem Vortrag möchte ich versuchen, Ihnen bewusst zu machen, dass in diesem Moment Zellen in Ihrem Körper sterben und dass dieser Zelltod wichtig ist für ihr Wohlbefinden. Darüber hinaus werde ich Ihnen zeigen, dass dieser spezielle Zelltod bei einer Reihe von Krankheiten, einschließlich Krebs, eine Rolle spielt.

Die Vorstellung, dass der Tod von Zellen ein essentieller Teil des normalen Lebens ist, mag für viele von Ihnen neu sein. In der Tat scheint sie dem gesunden Menschenverstand zu widersprechen. Einige Phänomene haben jedoch schon lange darauf hingedeutet, dass Zellen tatsächlich unter normalen Bedingungen absterben. Wenn sich zum Beispiel eine Kaulquappe in einen Frosch verwandelt, fällt der Schwanz nicht ab; er schrumpft rapide. Gewaltige Zelltilgung findet statt. Ein Beispiel aus dem häuslichen Umfeld: Die milchproduzierenden Zellen einer weiblichen Brust verschwinden rapide, wenn die Mutter ihr Kind abgestillt hat.

Der einzige Typ von Zelltod, den die klassische Pathologie kannte, war Nekrose (Brand). Dies ist ein degeneratives Phänomen, das durch schwere Verletzungen der Zellen hervorgerufen wird. Es tritt in der Regel zusammen mit einer Entzündung auf, mit Röte und Anschwellen des umgebenden Gewebes. Offensichtlich ist die Nekrose für die Tilgung von Zellen in normalen Lebewesen nicht verantwortlich.

Als ich in den sechziger Jahren Erkrankungen der Leber mit Hilfe des Elektronenmikroskops erforschte, konnte ich einen zweiten Typus von Zelltod charakterisieren, der sich von der Nekrose fundamental unterschied. Seine Merkmale ließen auf eine aktive Selbstvernichtung der Zellen schließen, nicht auf Degeneration. Er geht nicht mit einer Entzündungsreaktion einher und - sehr wichtig - er trat sowohl in gesundem als auch in krankem Gewebe auf.

Eine Zelle, die von diesem Prozess betroffen ist, entwickelt zahlreiche Wölbungen auf ihrer Oberfläche. Diese Wölbungen werden dann losgelöst, so dass die Zelle in einen Haufen kleiner Gebilde verwandelt wird, die von umliegenden Zellen aufgenommen und verdaut werden. Die gesunden Zellen schließen die Reihen, und es gibt keine Unterbrechung der Gewebestruktur. Wenn man Sie bitten würde, eine Methode zur Zellentfernung in normalem Gewebe zu entwickeln, wäre es schwierig, sich etwas Besseres einfallen zu lassen.

Zu jener Zeit begann ich eine langfristige Zusammenarbeit mit Jeffrey Searle, der eine Ausbildung zum Pathologen in Brisbane machte. Gemeinsam konnten wir zeigen, dass dieser spezielle Typus von Zelltod bei Krebs auftritt und ganz besonders bei Hautkrebs nach einer Behandlung mit Röntgenstrahlen.

Im Jahr 1970 kam Alastair Currie, der damalige Leiter der Pathologie an der Universität in Aberdeen, Schottland, als Gastprofessor nach Brisbane. Ich zeigte ihm meine elektronenmikroskopischen Bilder des Zelltods in der Leber. Er war höchst interessiert und sagte, dass er und Andrew Wyllie kürzlich den anscheinend gleichen Prozess mit einfachem Lichtmikroskop in der Nebennierenrinde von Ratten gesehen hatten.

Übersetzung

An dieser Stelle sollte ich erläutern, dass die Nebennierenrinde ein Hormon produziert, das man Cortison nennt und das einem Lebewesen dabei hilft, Stress auszuhalten. Wenn Stress entsteht, sendet das Gehirn eine Nachricht an die Hirnanhangdrüse, die daraufhin die Produktion eines die Nebennierenrinde stimulierenden Hormons erhöht. Dieses Hormon gelangt über den Blutstrom zur Nebennierenrinde und regt sie dazu an, mehr Cortison zu produzieren. Es verursacht aber auch Gewebewucherung in der Nebennierenrinde, so dass diese größer wird. Sobald der Stress nachlässt, kehrt sowohl die Produktion des die Nebennierenrinde stimulierenden Hormons als auch des Cortisons in ihren Ruhezustand zurück, und die Nebennierenrinde nimmt ihre normale Größe wieder an. Überraschenderweise jedoch konnte der Mechanismus der Zellteilung, der für das Schrumpfen der Nebennierenrinde verantwortlich ist, nie bestimmt werden.

Wyllie und Currie hatten die Produktion des Nebennierenrinde stimulierenden Hormons durch die Hirnanhangdrüse in ihren Versuchsratten komplett künstlich unterdrückt. Sie fanden heraus, dass die Nebennierenrinde rapide schrumpfte und dass viele sterbende Zellen auftauchten. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass die Injektion des Nebennierenrinde stimulierenden Hormons den Zelltod verhinderte. Ihre Ergebnisse zeigten deutlich, dass der charakteristische Zelltod in gewissen normalen Geweben durch natürlich vorkommende Hormone kontrolliert wird.

Als 1971 mein Forschungsfreisemester fällig war, schlug mir Currie vor, es bei ihm in Aberdeen zu verbringen. Nach meiner Ankunft dort dauerte es nicht lange, bis ich im Elektronenmikroskop zeigen konnte, dass der Zelltod in der Nebennierenrinde dem erwarteten Muster entsprach.

Das Glück wollte es, dass zur gleichen Zeit die Entwicklungsbiologin Allison Crawford in der Pathologie von Aberdeen arbeitete. Sie machte uns auf die Literatur zum Zelltod in der normalen Entwicklung von Tieren aufmerksam. Es war schon seit einiger Zeit bekannt, dass der kontrollierte Zelltod eine vitale Rolle in der Ausformung der Körperteile eines Babys spielt, während es sich im Mutterleib entwickelt. Zum Beispiel hat eine Hand zuerst eine paddelähnlich Struktur. Aus dieser wachsen die Finger nicht heraus, sondern sie werden dadurch geformt, dass die Zellen dazwischen verschwinden. Wir durchforschten wissenschaftliche Artikel, in der die elektronenmikroskopischen Erscheinungen des Zelltods im Laufe der normalen Entwicklung beschrieben sind und fanden, dass es der gleiche Prozess war, den ich in der Leber nachgewiesen hatte.

Nun waren die Voraussetzungen geschaffen, das Konzept der Apoptose zu formulieren. Wir hatten hier einen charakteristischen Typus des Zelltods, der sich grundlegend von der Nekrose unterschied. Seine elektronenmikroskopischen Merkmale deuteten auf eine aktive Selbstzerstörung der Zellen hin, nicht auf Degeneration. Er spielt eine essentielle Rolle in der normalen Entwicklung. Er findet im Gewebe von gesunden erwachsenen Lebewesen kontinuierlich statt und wird in bestimmten Gewebearten durch natürlich vorkommende Hormone kontrolliert. Er kommt bei Krebs vor und insbesondere bei Krebs, der auf zumindest einige Behandlungsarten reagiert. 1972 wiesen wir in einer Veröffentlichung darauf hin, dass dieser charakteristische Prozess das Gegenteil einer Zellwucherung ist, indem er die Größe des Gewebes sowohl im kranken als auch im gesunden Zustand reguliert. Wir schlugen vor, ihn Apoptose zu nennen, ein Wort, das im klassischen Griechisch für das Fallen der Blätter von Bäumen benutzt wird.

Übersetzung

Als ich wieder in Brisbane war, wurde das Konzept der Apoptose in Zusammenarbeit mit Jeffrey Searle um die lebensschützenden Funktionen erweitert. In zumindest einigen der Fälle, in denen Apoptose unter abnormalen Bedingungen auftaucht, übt sie eine schützende Funktion aus, indem sie für das Verschwinden von Zellen sorgt, deren Überleben für das Lebewesen gefährlich sein könnte. Zum Beispiel fanden wir heraus, dass Apoptose in manchen Geweben verstärkt auftritt, nachdem sie Röntgenstrahlen ausgesetzt wurden. Röntgen- und andere Strahlentypen sind dafür bekannt, dass sie das genetische Material der Zelle, die DNS, schädigen. Das Überleben von Zellen mit DNS-Schaden ist potentiell gefährlich, da Gene, die die Zellwucherung kontrollieren sollen, beschädigt sein können und daraus Krebs entstehen kann. Krebs ist im Grunde eine genetische Krankheit. Er resultiert aus einer unangemessen verstärkten Aktivität von Genen, die die Zellwucherung unterstützen, oft in Kombination mit dem Ausschalten von Genen, die diese normalerweise eindämmen. Für Zellen mit DNS-Schaden ist es besser, dass sie Selbstmord begehen, als dass sie mit defekten Genen überleben, die Wachstumsprozesse kontrollieren.

Über viele Jahre hat die Apoptose wenig Aufmerksamkeit erweckt. Seit ungefähr 1990 hat die Erforschung dieses Prozesses jedoch rapide zugenommen. Einer der Hauptgründe dafür war die Entdeckung von Genen durch Professor Horvitz und seine Kollegen, die den Zelltod regulieren, der in der normalen Entwicklung eines Wurms, *Caenorhabditis elegans*, auftritt. Die darauf folgende Suche nach ähnlichen Genen in Säugetieren führte zur Entdeckung von Genfamilien, die mit der Regulierung und Ausführung der Apoptose befasst sind.

Momentan herrscht ziemliche Aufregung über die Möglichkeit, dass die Kenntnis der der Apoptose zugrunde liegenden biochemischen Prozesse zu neuen Behandlungsmethoden einiger Krankheiten führen könnte. Es wäre ganz klar wünschenswert, die Apoptose bei Krebs nach Bedarf erhöhen zu können, ohne den Prozess im gesunden Gewebe des Patienten zu verstärken. Es gibt jedoch auch Krankheiten, bei denen die Apoptose zu stark auftritt. Zum Beispiel bei der Augenkrankheit Glaukom (grüner Star), der eine der Hauptursachen für Erblindung ist, gehen Zellen der Netzhaut durch Apoptose verloren. Hier wäre es von Vorteil, wenn man den Prozess verhindern könnte. Das Wissen um die Biochemie der Apoptose befindet sich derzeit in einem rapiden Wachstum und es erscheint möglich, dass man ihre Regulierung in ein paar Jahren umfassend verstehen wird.