

# Programmierter Selbstmord

**Der Zelltod hat bei biologischen Entwicklungsprozessen, aber auch bei schwerwiegenden Schädigungen der DNS für den Organismus eine lebenswichtige Funktion. Zellen besitzen deshalb eine Art Selbstmordprogramm, das in ihre Erbinformation eingebaut ist. Von Erkenntnissen über die zugrunde liegenden Prozesse könnte künftig auch die Krebsbehandlung profitieren.**

VON MICHAEL HENGARTNER

Der Tod ist ein natürlicher Bestandteil des Lebens. Obwohl es uns manchmal schwer fällt, diese Tatsache zu akzeptieren, wissen wir nur allzu genau, wie wahr sie ist. Menschen, Tiere, Pflanzen, Individuen aller Spezies – mit nur wenigen Ausnahmen – werden irgendwann sterben. So muss es sein, heisst es im Volksmund, der Tod ist eine unabdingbare Voraussetzung für die geregelte Ordnung in der Natur. Mittlerweile hat es sich gezeigt, dass diese Notwendigkeit des Todes nicht nur auf der Ebene der Organismen gilt. Sie hat ihre Gültigkeit auch für einzelne Zellen, aus denen ein Organismus, wie beispielsweise der menschliche Körper, zusammengesetzt ist.

Zur Überraschung mancher haben Biologen herausgefunden, dass die Zellen Instruktionen besitzen, die zum Tod einer Zelle führen können. Bei diesem Zelltod handelt es sich in der Tat um eine Art Selbstmord, den die Zelle begeht. Da dieser Zelltod das Produkt der Aktivierung eines Selbstmordprogramms innerhalb einer Zelle ist, spricht man auch von programmiertem Zelltod.

Warum begehen Zellen Selbstmord? Wie gehen sie dabei vor? Was rechtfertigt ein solch extravagantes, mitunter auch gefährliches Verhalten? Kann dieses Programm auch aus dem Ruder laufen und

im Endeffekt dem Organismus Schaden zufügen? Hilft das detaillierte Wissen über dieses Selbstmordprogramm uns vielleicht, gewisse Krankheiten nicht nur zu verstehen, sondern vielleicht sogar zu heilen? Wissenschaftler haben heute dazu bereits einige Antworten gefunden, aber viele Fragen sind immer noch offen.

## Frühe Beobachtungen

Die Vorstellung, dass die meisten, wenn nicht sogar alle Zellen eines Körpers die Fähigkeit besitzen, bei Bedarf Selbstmord zu begehen, hat sich erst in den letzten zwanzig Jahren herauskristallisiert. Das Wissen um die Existenz eines programmierten Zelltodes ist allerdings sehr viel älter; erste Beobachtungen dazu wurden bereits vor über hundert Jahren beschrieben. Die frühesten Studien zu diesem Phänomen wurden von Entwicklungsbiologen gemacht. Aus gutem Grund: Die normale Entwicklung eines Organismus zeigt uns einige der wohl dramatischsten Beispiele der immensen Bedeutung und des Einsatzes des programmierten Zelltodes in der Natur.

Ein beeindruckendes Beispiel stellt die Transformation einer Insektenlarve zum ausgewachsenen Insekt während der Verpuppung dar. Bei der Verwandlung einer Raupe zu einem Schmetterling muss die Grosszahl der Zellen der Raupe sterben, um Platz zu schaffen für diejenigen Zellen, die schlussendlich den Schmetterling ausbilden. Solch weitverbreiteter Zelltod konnte der Aufmerksamkeit der Entwicklungsbiologen nicht entgehen, die pflichtschuldigst ihre Beobachtungen niederschrieben und in wissenschaftlichen Zeitschriften des 19. und frühen 20. Jahrhunderts veröffentlichten.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch in neuerer Zeit in der Humanembryologie gemacht. Ein wunderbares Beispiel für die Bedeutung des programmierten Zelltodes bei der Strukturierung des Körpers ist die Ausbildung der menschlichen Hand. Ganz früh in der Entwicklung ist die Hand nichts anderes als ein einfaches, kleines, relativ flaches Paddel. Erst später entstehen die

---

Dr. Michael Hengartner ist ordentlicher Professor für Molekularbiologie an der Universität Zürich.

Finger der Hand, indem sich diejenigen Zellen, die die Finger ausbilden, weiter teilen, während die Zellen zwischen den Fingern durch programmierten Zelltod absterben, sodass die Endstruktur der menschlichen Hand entsteht.

Ein weiteres Beispiel, warum der Organismus einen Mechanismus zur Elimination von nicht benötigten Zellen braucht, stellt die Innervierung unserer Muskeln dar. Dabei muss jede einzelne Muskelzelle während der Embryonalentwicklung von einem Zellfortsatz einer Nervenzelle, einem so genannten Axon, kontaktiert werden. Da nicht alle Axone, die vom Rückenmark ausgesendet werden, ihr Ziel auch erreichen, startet dieser Prozess mit viel mehr Nervenzellen, als schlussendlich benötigt werden. Später werden dann Zellen ohne funktionelle Kontaktierung über programmierten Zelltod wieder entfernt.

#### **Reparatur oder Tod?**

Programmierter Zelltod wird aber auch zeitlich vom Organismus verwendet, um Zellen zu eliminieren, die potenziell gefährlich werden könnten. Da die meisten Zellen eines Organismus ersetzbar sind, ist es sinnvoll, solche Zellen möglichst früh zu entfernen und gesunde Zellen an ihrer Stelle einzusetzen.

Einer der grossen Fortschritte in der medizinischen Krebsforschung stellt die Erkenntnis dar, dass Krebs ausgelöst wird durch genetische Veränderungen – Mutationen – der Erbinformation (DNS) einer Zelle. Diese Veränderungen können spontan auftreten, oft sind sie jedoch das Ergebnis von Schädigungen der DNS durch Chemikalien wie Zigarettenrauch oder physikalische Einwirkungen wie UV-Strahlung.

Die Zelle ist solchen Einflüssen nicht völlig hilflos ausgesetzt. Sie besitzt ein grosses und sehr effizientes Arsenal an Proteinen, die diese schädlichen Veränderungen der DNS erkennen und beheben können. Ist das Ausmass der Schädigung jedoch zu gross, aktiviert sie ihr Zelltodprogramm und begeht Selbstmord. Der grosse Vorteil

für den Organismus liegt darin, dass normale Zellen einfach zu entfernen sind, während zu Krebszellen transformierte Zellen sehr schwierig aus dem Organismus zu eliminieren sind.

Wie weiss nun eine Zelle, dass ihre DNS beschädigt wurde, und wie kann sie das Ausmass dieser Schäden feststellen, um so zwischen Reparatur und Tod zu entscheiden? Das p53-Gen spielt bei diesem Prozess eine Schlüsselrolle. Bei schwerwiegenden DNS-Schäden beauftragt das p53-Gen die Zelle, Selbstmord zu begehen. Falls eine Zelle unglücklicherweise beide Kopien des p53-Gens durch Mutationen verliert, kann sie auf DNS-Schäden nicht mehr durch Selbstmord reagieren. Damit besitzt diese Zelle die Möglichkeit, sehr viele Mutationen zu akkumulieren und sich irgendwann in eine Krebszelle zu verwandeln. In der Tat haben klinische Studien gezeigt, dass das p53-Gen sehr häufig bei Krebspatienten verändert ist. Wahrscheinlich mehr als die Hälfte aller Tumoren weisen Mutationen in beiden Kopien des p53-Gens auf.

Gene, die beim Ablauf des Zelltodprogramms direkt involviert sind, können die Entwicklung von Krebs ebenfalls beeinflussen. Das wohl bekannteste dieser Gene ist bcl-2. Mutationen, die zu einer erhöhten Aktivität des bcl-2-Gens führen, findet man häufig in Tumorzellen von Patienten mit follikulärem Lymphoma, einer seltenen Form von Leukämie. Der Durchbruch beim Verständnis der Funktion von bcl-2 kam mit der Entdeckung, dass bcl-2 den Zelltod verhindern kann. Zellen, die sehr hohe Mengen an bcl-2 produzieren, begehen viel seltener Selbstmord als Zellen, die normale Mengen an bcl-2 bilden. Das bcl-2-Gen scheint damit ein sehr potentes und fast universelles Gegenmittel zum Zelltod zu sein.

#### **Viele Zelltod-Gene**

Zu verstehen, warum eine Zelle Selbstmord begeht, ist nur ein Teil der Frage, die die Wissenschaftler beschäftigt. Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Frage, wie dieser Zelltod abläuft. Wie schon der Name pro-

grammierter Zelltod sagt, nimmt man an, dass die Zelle ein Selbstmordprogramm in ihrer Erbinformation eingebaut hat. Wie ein Computerprogramm ist es immer vorhanden, aber inaktiv, bis es durch einen Befehl aufgerufen wird und abläuft. Die Gene, die für den Ablauf dieses Programms zuständig sind, werden Zelltod-Gene genannt. Man nimmt an, dass viele Gene beteiligt sind.

Ein Mechanismus, der so wichtig, komplex und tödlich ist wie der Selbstmord einer Zelle, erfordert mehrere Ebenen der Regulation um sicherzustellen, dass nur diejenigen Zellen sterben, die aus dem Organismus eliminiert werden sollen. Der Mechanismus muss auch flexibel genug sein, damit er in all den verschiedenen Zelltypen ablaufen kann, aus denen ein Organismus wie der menschliche Körper aufgebaut ist.

Die erste Evidenz für die Existenz eines Selbstmordprogramms kommt aus Untersuchungen an *C. elegans* (*Caenorhabditis elegans*), einem mikroskopisch kleinen Wurm. *C. elegans* wird sehr häufig als Modellorganismus zur Erforschung von grundlegenden biologischen Fragestellungen verwendet. Die Beliebtheit dieses Wurms als Modellorganismus hat verschiedene Gründe: Erstens ist er, obwohl seine fundamentalen zellulären Prozesse sehr ähnlich zu denjenigen von Menschen sind, sehr viel einfacher aufgebaut. Damit können schwierige Fragen viel einfacher beantwortet werden. *C. elegans* besteht nur aus etwa 1000 Zellen, verglichen mit den Milliarden Zellen, aus denen ein Mensch aufgebaut ist. Viele der Zelltypen, die im menschlichen Körper vorkommen, gibt es auch in *C. elegans*, nur erscheinen sie hier in sehr kleinen, einfach zu untersuchenden Mengen. Ein zweiter Grund für die Beliebtheit von *C. elegans* ist die Tatsache, dass er sehr einfach im Labor zu handhaben und zu züchten ist, und eine sehr kurze Generationszeit hat (vier Tage von der Eizelle bis zum geschlechtsreifen Tier).

Der wohl wichtigste Vorteil des Wurms ist jedoch seine Zugänglichkeit für gene-

tische Analysen. Die genetischen Untersuchungen zum Zelltod bei *C. elegans* waren besonders erfolgreich und haben Einblick gegeben in den Prozess, wie er auch beim Menschen abläuft. Zu den exakt 959 Zellen eines erwachsenen Wurms werden während

Bild: Keystone



Zelltod im Dienst des Lebens: Bei der Verwandlung zum Schmetterling muss eine grosse Anzahl der Raupenzellen sterben. Sie machen Platz für neue Zellen, die schliesslich den Schmetterling ausbilden (im Bild Kokon eines Monarch-Schmetterlings).

seiner Entwicklung 131 zusätzliche Zellen gebildet, die später über zellulären Selbstmord eliminiert werden.

Wie die übrige Entwicklung des Wurms sind es in jedem Tier genau die gleichen Zellen, die genau zum gleichen Zeitpunkt sterben. Diese Tatsache macht die Suche nach abnormalen Erscheinungen von programmiertem Zelltod sehr erfolgversprechend. So hat die Suche nach Zelltod-Mutanten in *C. elegans* in der Arbeitsgruppe von Robert Horvitz am MIT zur Identifikation von mehr als einem Dutzend von Genen geführt, die für die Ausführung des Selbstmordprogramms wichtig sind.

Zwei Gene, die absolut essenziell sind für den Selbstmord von Zellen in *C. elegans*,

sind ced-3 und ced-4 (ced = cell death abnormal). Fehlt die Funktion eines dieser zwei Gene, werden die 131 Zellen, die normalerweise absterben, alle überleben. Wie wird dieses Selbstmordprogramm reguliert, damit nur diese 131 Zellen sterben? Ein Teil der Antwort zu dieser Frage kam mit der Entdeckung des Gens ced-9, dessen Funktion es ist, den Selbstmord, der durch ced-3 und ced-4 ausgelöst werden kann, zu verhindern. Dieses Überlebens-Gen wird normalerweise in allen Zellen, die nicht sterben, aktiviert, um diese Zellen vor der Ausübung des Selbstmords zu schützen.

#### **Vom Wurm zum Menschen**

Ist programmierter Zelltod in *C. elegans* vergleichbar mit dem Zelltod beim Menschen? Das würde bedeuten, dass die gleichen Gene, die den Zelltod beim Wurm bewirken, auch beim Menschen existieren würden. In der Tat hat es sich gezeigt, dass ced-9 bei *C. elegans* und bcl-2 beim Menschen eine sehr ähnliche Funktion haben – beide schützen Zellen, die überleben sollen, vor dem Selbstmord. Die genauere Analyse der beiden Gene hat gezeigt, dass ihre DNS-Sequenzen evolutionär sehr nahe verwandt sind. Mit anderen Worten: die beiden Gene haben sich von einem gemeinsamen Vorgänger-Gen aus vor hunderten von Millionen Jahren weiterentwickelt.

Wie steht es nun mit den anderen Zelltod-Genen? Wissenschaftler haben herausgefunden, dass es beim Menschen eine ganze Familie von Genen gibt, die eine grosse Ähnlichkeit mit ced-3 aus *C. elegans* aufweisen. Sie sind in den Zelltod beim Menschen involviert. Es ist nicht verwunderlich, dass ein so fundamentaler Prozess wie der programmierte Zelltod in so verschiedenen Orga-

nismen wie Wurm und Mensch auf die gleiche Art und Weise funktioniert. Das Selbstmordprogramm hat sich wahrscheinlich sehr früh in der Erdgeschichte entwickelt und hat sich als so nützlich erwiesen, dass es ohne grosse Modifikationen bis heute erhalten blieb.

#### **Wissen für die Krebsforschung**

Die Kombination der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Krebsforschung und der Grundlagenforschung an *C. elegans* erhellen langsam den Ablauf und die Bedeutung des programmierten Zelltods, aber viele Fragen sind noch offen. Während die Forscher die Gene identifizieren, die beim Zelltod involviert sind, und beginnen, ihre Funktion zu verstehen, können sie Fragen angehen, die die Gesundheit betreffen. Zum Beispiel: Wie können Zelltod-Gene helfen, Krebsentstehung zu vermeiden? Könnten diese Gene dazu beitragen, schon gebildete Krebszellen aus dem Körper zu entfernen? Sind Mutationen in Zelltod-Genen verantwortlich für die graduelle Degeneration von Nervenzellen in neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer? Ist der programmierte Zelltod verantwortlich für den weitläufigen Zelltod nach einem Herzinfarkt? Und schliesslich – wie kann das Wissen aus der Forschung am programmierten Zelltod verwendet werden, um Krankheiten zu heilen und unsere Lebensqualität zu erhöhen?

So, wie das Verständnis der Wissenschaftler über den programmierten Zelltod wächst, gibt seine makabre Anziehungskraft den Blick frei für seine essenzielle Rolle in unserem Leben. Im Gesamtbild des ganzen Organismus macht der Selbstmord der Zellen durchaus Sinn. Ja, der Tod ist in der Tat ein natürlicher Bestandteil des Lebens.