

## **Die genetische Kontrolle des programmierten Zelltods**

H. Robert Horvitz

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preisverleihung

14. März 2000

Als Erstes möchte ich der Paul Ehrlich-Stiftung ganz herzlich dafür danken, dass Sie auch mich für den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2000 ausgewählt hat.

Es ist eine große Ehre. Besonders freut es mich, zusammen mit Prof. Kerr geehrt zu werden, da Professor Kerr und ich schon seit vielen Jahren die Faszination für das Problem teilen, wie und warum Zellen sterben. Es ist unsere Erforschung des Zelltods, die durch diesen Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis anerkannt wird. Warum sollte es einen Preis für die Erforschung sterbender Zellen geben?

Zuerst möchte ich sagen, dass es kein besonderes Verdienst ist, Zellen sterben zu lassen oder zu beobachten, dass Zellen sterben. Was sich jedoch als bedeutsam an unseren Arbeiten herausgestellt hat, ist die Entdeckung, dass es sich in vielen Fällen, in denen Zellen sterben, um eine Manifestation eines normalen biologischen Prozesses handelt. Genauer gesagt, Zellen können auf eine planmäßige, kontrollierte, reproduzierbare Weise sterben, und zwar in einem Prozess, bei dem ein endogenes Zell-Selbstmordprogramm beteiligt ist. Dieser Prozess ist als programmierter Zelltod bekannt oder, wie Professor Kerr vorgeschlagen hat, als „Apoptose“.

Lassen Sie mich einige Worte über den programmierten Zelltod / die Apoptose sagen. Für mich ist der programmierte Zelltod synonym mit dem natürlich auftretenden Zelltod. Ich werde Ihnen erklären, wie Zelltod natürlich auftreten kann.

Während der Entwicklung eines Lebewesens aus einer einzigen Zelle, dem befruchteten Ei, passieren viele Dinge. Das befruchtete Ei teilt sich, dann teilen sich seine Töchter, immer und immer wieder, und produzieren eine riesige Anzahl von Zellen, bis zu  $10^{13}$  - 10 Millionen Millionen – beim Menschen. Dann muss sich jede dieser Zellen spezialisieren, d.h. sie nimmt spezifische Merkmale an, z.B. indem sie eine Nervenzelle wird oder eine Muskelzelle oder eine Hautzelle. Darüber hinaus müssen alle diese Zellen interagieren, damit sie Zellgruppen mit eigenen Strukturen bilden – sagen wir ein Arm oder ein Bein – und eigenen, gegenseitigen Verbindungen wie z.B. im hochkomplexen Gehirn. Diese Prozesse der Zellteilung, Zellspezialisierung und Morphogenese stellen die grundlegende Entwicklung dar und kennzeichnen auch die grundlegenden Probleme der Entwicklungsbiologie.

Zusätzlich zu diesen Prozessen gibt es einen weiteren Prozess, der bei sich entwickelnden Lebewesen anscheinend universal ist: der Prozess des Zelltods. Interessanterweise überleben viele Zellen, die im Laufe der Entwicklung eines Lebewesens gebildet werden, nicht, um Teil des Lebewesens zu werden, sondern sterben stattdessen, oft bevor sie eine Möglichkeit hatten, überhaupt irgendetwas zu tun. Dieser natürlich auftretende Zelltod wird oft programmierter Zelltod genannt.

Unter Entwicklungsbiologen ist schon lange bekannt, dass der Zelltod im Laufe der normalen Entwicklung auftritt. Zum Beispiel beinhaltet die Rückbildung des Schwanzes einer Kaulquappe während der Metamorphose zum Frosch die programmierten Zelltode praktisch aller Zelltypen des Schwanzes. Ähnlich die Bildung der Finger und Zehen, die sich durch die Entfernung des dazwischen liegenden Gewebes durch den programmierten Zelltod vollzieht. Hühnerfüße werden durch den Zelltod zwischen den Zehen gebildet, während die schwimmhäutigen Füße einer Ente gebildet werden, indem dieser Prozess nicht abläuft.

Was ich Ihnen bisher über den programmierten Zelltod erzählt habe, ist ein normaler, biologischer Prozess. Wo es Biologie gibt, gibt es auch – wie Sie wissen – Pathologie. Oder anders gesagt, die Unterbrechung eines jeden biologischen Prozesses kann zu einer Erkrankung führen, und der programmierte Zelltod bildet dabei keine Ausnahme. Zum Beispiel hat sich bei bestimmten Tumoren - insbesondere beim follikularen Lymphom herausgestellt, dass es sich um „Erkrankungen“ des Zelltods handelt: die Anzahl der Zellen wird durch ein Gleichgewicht zwischen Zellwachstum und Zellverlust bestimmt; es ist schon lange bekannt, dass zu starke Zellteilung zu krebsartigem Wachstum führen kann; nun hat sich herausgestellt, dass dies auch durch zu geringen Zelltod geschehen kann.

Es scheint auch, dass genauso wie zu geringer Zelltod zu Krankheit führen kann, dies auch durch zu starken Zelltod geschehen kann. Viele Krankheiten, insbesondere neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Huntington und Lou Gehrig (auch als Amyotrophische Lateralsklerose bekannt) haben mit dem Zelltod zu tun: in jedem dieser Fälle sterben bestimmte Neuronenklassen, was zu den spezifischen klinischen Erscheinungsformen dieser neurologischen Erkrankungen führt. Die klinischen Erscheinungsformen anderer neurologischer Erkrankungen – wie z.B. der Schlaganfall und traumatische Verletzungen des Gehirns – sind auch durch den Tod von Neuronen gekennzeichnet. Eine geläufige Hypothese besagt, dass zumindest einige neurodegenerative Erkrankungen durch ektoptischen programmierten Zelltod ausgelöst werden, d.h. durch einen Zelltod der mechanistisch vergleichbar ist mit dem, der in der normalen Entwicklung auftritt, der aber aus welchem Grund auch immer von den falschen Zellen oder zur falschen Zeit ausgelöst wird.

Kurz gesagt, es gibt eine Biologie des Zelltods, die für die normale Entwicklung wichtig ist und aber auch zu Erkrankungen führen kann, wenn sie unterbrochen wird. Woher wissen wir, dass es eine solche Biologie gibt? An dieser Stelle kommen wir zu den Erkenntnissen von Professor Kerr und mir.

Wie Sie gerade von Professor Kerr gehört haben, arbeitete er in den 60er- und 70er-Jahren als Pathologe und erforschte sterbende Zellen mittels eines Elektronenmikroskops – der stärkste Mikroskoptyp, den es gibt. Was er und seine Kollegen entdeckten, war, dass viele sterbende Zellen gleich aussehen, d.h. sie durchlaufen die gleiche Serie von Veränderungen in ihrer Erscheinung, während sie sterben. Zuerst fanden sie heraus, dass das auf Zellen in unterschiedlichen Typen von Tumoren zutrifft. Dann untersuchten sie Zellen, die durch Antikrebsmittel starben, und diese sterbenden Zellen sahen genauso aus. Schließlich untersuchten sie Zellen, die während der normalen Entwicklung sterben, d.h. durch programmierten Zelltod. Auch sie sahen gleich aus. Aus diesen Beobachtungen folgerte Professor Kerr, dass es anscheinend einen aktiven, inhärent kontrollierten biologischen Prozess gibt, der für diese ultrastrukturell erhaltene Form des Zelltods verantwortlich ist, und er nannte ihn „Apoptose“.

Zwischenzeitlich hatte auch ich in den 70er-Jahren mit der Erforschung des Zelltods begonnen. Ich begegnete diesem Problem bei meinen Arbeiten im Bereich der Entwicklungsbiologie. Insbesondere war ich an der grundlegenden Entwicklungsbiologie eines mikroskopischen Fadenwurms interessiert, des *Caenorhabditis elegans*. In meinen Forschungen, die ich zusammen mit John Sulston am Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England, durchführte, konnten wir das komplette Muster der Zellteilung nachvollziehen, das während der Entwicklung von *C. elegans* vom Ei bis zum erwachsenen Tier auftritt. *C. elegans* ist ein sehr einfaches Lebewesen mit nur 959 Zellen. Was wir herausfanden, war, dass gleichzeitig mit der Bildung dieser 959 Zellen die Bildung 131 weiterer Zellen einherging. Diese 131 Zellen sind im erwachsenen Lebewesen nicht zu finden. Im Gegenteil, diese 131 Zellen sterben bald, nachdem sie gebildet wurden, d.h. sie durchlaufen den programmierten Zelltod. Als wir diese Zelltode näher untersuchten, fanden wir heraus, dass sie alle ziemlich gleich aussahen. Genau genommen sahen sie sehr wie die apoptotischen Zelltode aus, die Professor Kerr beschrieben hatte.

Dass spezifische Zellen von unterschiedlichen Punkten des Zell-Stammbaums eine spezifische Serie von morphologischen Veränderungen während des programmierten Zelltods erleiden, legte den Schluss nahe, dass man den programmierten Zelltod für ein Zellschicksal halten kann. Nun wussten wir ja bereits von anderen Zellschicksalen, wie z.B. der Bestimmung, eine Muskelzelle oder eine Darmzelle oder eine Nervenzelle zu werden, dass dazu die Aktivität spezifischer Gene benötigt wird. Daher nahmen wir an, dass es beim Schicksal des programmierten Zelltods nicht anders ist, d.h. dass es Gene geben muss, die das Zellschicksal des programmierten Zelltods kontrollieren.

Wir suchten solche Gene, und wir fanden sie. Bis zum heutigen Tag haben wir 16 verschiedene Gene, die den programmierten Zelltod kontrollieren, im Detail analysiert. In diesen Arbeiten haben wir einen genetischen Ablaufplan für den programmierten Zelltod bei *C. elegans* definiert. Grundsätzlich besteht dieser Ablaufplan aus vier aufeinander folgenden Schritten. Im ersten Schritt muss jede Zelle entscheiden, ob sie leben oder durch den programmierten Zelltod sterben soll. Der zweite Schritt ist der Tötungsschritt, in dem eine glückliche, gesunde Zelle tot gemacht wird. Der dritte Schritt ist, „die Leiche beseitigen“. Die Gene, die in diesem Schritt tätig sind, veranlassen auch das Verschlingen der sterbenden Zellen durch ihre Nachbarn. Der vierte Schritt ist, „Beweise vernichten“. Es wurde ein Gen identifiziert, das für den Abbau der Makromoleküle des Zell-Leichnams sorgt.

Wir haben diese Gene im Detail erforscht, und wir haben herausgefunden, auf welche Weise viele von ihnen funktionieren. Auf diese Weise haben wir die molekulargenetischen Mechanismen definiert, die für den programmierten Zelltod oder Apoptose bei *C. elegans* verantwortlich sind. In unseren Forschungen, aber auch bei anderen, wurden unsere Entdeckungen über *C. elegans* auf andere Organismen, inklusive den Menschen, übertragen. Bemerkenswerterweise hat sich herausgestellt, dass das molekulargenetische Programm für den programmierten Zelltod, das wir bei *C. elegans* feststellten, bei vielen anderen Lebewesen, einschließlich dem Menschen, erhalten zu sein scheint. Auf diese Weise haben wir dazu beigetragen, ein mechanistisches Verständnis für die Prozesse des programmierten Zelltods und der Apoptose nicht nur bei *C. elegans*, sondern auch bei uns selbst zu begründen.

Um meine Ausführungen zusammenzufassen: unsere Forschungen zum programmierten Zelltod bei *C. elegans* haben dazu beigetragen, zwei wichtige Entdeckungen zu machen: (1) Der programmierte Zelltod / Apoptose ist ein normaler, biologischer Prozess, an dem spezifische Gene und Proteine beteiligt sind; und (2) die Gene und Proteine, die für den programmierten Zelltod / Apoptose verantwortlich sind, scheinen universal zu sein, sie sind in so unterschiedlichen Organismen wie mikroskopischen Fadenwürmern und Menschen erhalten. Darüber hinaus haben unsere Entdeckungen bezüglich des programmierten Zelltods in die pharmazeutische Welt Einzug gehalten, da sowohl große Pharmaunternehmen als auch kleinere Biotechnik-Firmen einige der Proteine, deren Schlüsselposition in der Regulierung des programmierten Zelltods von uns aufgedeckt wurde, als potentielle Zielscheibe für Medikamente benutzen. Was ich sehr hoffe, ist, dass aufgrund dieser Bestrebungen unsere Entdeckungen dabei helfen werden, den Weg zur Entwicklung von neuen Arzneien zu ebnen, die dazu in der Lage sind, so unterschiedliche Krankheiten wie follikuläres Lymphom, neurodegenerative Erkrankungen, AIDS und Autoimmunerkrankungen zu heilen.