

Link

<http://www.med3.med.tum.de/forschung/Grundlagenforschung/apoptosis/indexjost.html>

XIAP: Die letzte Instanz vor dem Tod einer Zelle

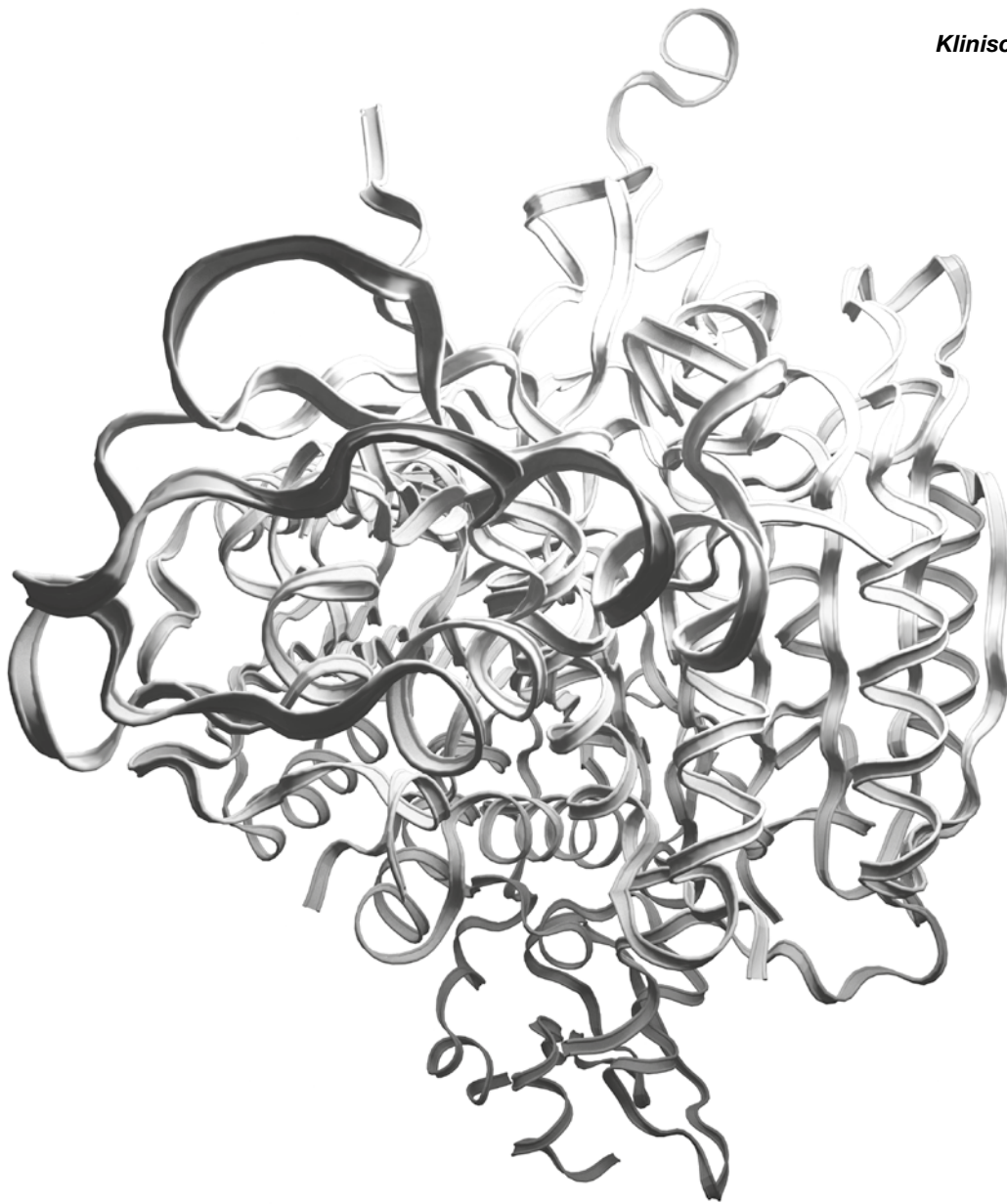
Der Forscher und Arzt PD Dr. Philipp Jost erklärt, wie er die Funktion eines wichtigen Regulators des programmierten Zelltods aufklären konnte. Und warum das bei der Suche nach neuen Medikamenten gegen Krebs helfen könnte

Wenn der Mann spricht, dann gerne so schnell, dass man konzentriert zuhören muss: Philipp Jost, geboren 1973 in Oxford, aufgewachsen in Heidelberg, Studium der Medizin in London, Berlin und München, ist heute nicht nur Familienmensch, alias Vater von drei kleinen Kindern, sondern auch Leiter einer fünfköpfigen Forschergruppe und – Arzt. Jost sitzt in seinem Büro in der Hämatologischen Tagesklinik der III. Medizinischen Klinik der TU München und gleich mehrfach wird das Gespräch die kommende Stunde von Anrufen unterbrochen. „Deutlich kleiner geworden?“, freut sich Jost einmal. „Sehr gut, dann spricht die Chemotherapie an, wir können weitermachen.“ Gemeint ist, dass ein stark vergrößerter Lymphknoten bei einem Patienten mit Lymphdrüsenkrebs wieder fast auf Normalmaße geschrumpft ist. Zumindest vorerst.

Das Immunsystem hatte es Jost schon früh angetan. Jene irrwitzige Kaskade von Zellen, Proteinen, Botenstoffen, die uns zum Glück fast immer noch von jedem Schnupfen geheilt hat, in der aber auch einige besonders gefürchtete Krebsformen, vor allem Lymphdrüsenkrebs und Leukämien, entstehen können. Der Umsatz an Zellen im Immunsystem ist enorm: Allein von den Lymphozyten, einer Sorte weißer Blutkörperchen, bildet unser Körper jeden Tag 20 Milliarden. „Und ebenso viele bringt er auch gleich wieder zur Strecke“, erklärt Jost. Doch wehe, wenn nicht.

Programmierter Zelltod

Das Abräumen überflüssiger Zellen besorgt ein hochkomplexes Selbsttötungsprogramm, die Apoptose. Das Signal für „Zerlege dich selbst“ erhalten viele Immunzel-



Das Protein XIAP im Komplex mit dem Enzym Caspase 3 (Röntgenstrukturanalyse)

len von außen, oft über einen speziellen Rezeptor an ihrer Oberfläche, den FAS-Rezeptor. Meistens aktivieren ihn andere regulatorische Immunzellen, die eine Struktur auf ihrer Oberfläche tragen, die wie Schlüssel und Schloss zum Rezeptor passt – den sogenannten FAS-Liganden. Sie verabreichen ihren Kollegen den „Todeskuss“, wenn sie damit am FAS-Rezeptor andocken. Von ihm trägt eine Signalkaskade den Auftrag weiter in das Zellinnere. Einmal in Gang gesetzt, dauert es nur eine Stunde, bis sich ein T-Lymphozyt in nichts aufgelöst hat.

Fatal, wenn nicht. Fehler im Programm haben mit manchen Autoimmunkrankheiten zu tun und vor allem mit Krebs. Eigentlich sind Krebszellen für eine Apoptose prädestiniert, meint Jost. „Sie leiden unter anderem chronisch an Nährstoff- und Sauerstoffmangel – beides Signale, die bei ge-

sunden Zellen Apoptose auslösen.“ Doch die vielen noch unbekanntesten Fehler im Programm sorgen bei Krebs für eine Blockade. Diese fehlerhafte Blockade der Apoptose gilt heute als ein Charakteristikum von Krebserkrankungen schlechthin. „Bei vielen Arten von Lymphdrüsenkrebs oder hochaggressiven akuten Leukämien, bei denen sich Leukozyten unkontrolliert innerhalb von kurzer Zeit verdoppeln können“, erklärt Jost, „zeigt sich die dramatische Folge mangelnder Apoptose.“

Etablierte Strahlen- oder Chemotherapien wirken oft, indem sie eine blockierte Apoptose in Krebszellen doch noch anwerfen. Sie attackieren vor allem die Erbsubstanz, die DNA, und zwar gerade dann, wenn sich eine Zelle teilt. Damit schädigen sie eben besonders teilungsaktive Krebszellen. Diese irreparablen Schäden an der DNA sind ein ▶

Glossar	
Apoptose	Auch „Selbstmordprogramm“ genannt. Eine Form des programmierten Zelltods, mit dem Zellen planmäßig, ohne Entzündung und auf kontrollierte Weise entfernt werden. Am Ende einer komplexen Signalkaskade wird die DNA im Zellkern in Bruchstücke zerlegt und die Zelle stirbt. Bei unkontrolliert wuchernden Krebszellen ist die Apoptose sehr oft gestört.
BID	Die Abkürzung steht für den englischen Namen BH3 Interacting-Domain Death Agonist. BID ist ein Protein, das in manchen Zellen wichtig ist, damit Todessignale von außen auch tatsächlich zur Apoptose führen. BID leitet das Signal auf den sogenannten Pfad 2 der Apoptose. Tieferer Sinn ist ein Schutz besonders wichtiger Zellen wie Leberzellen vor eventuell vorschneller Apoptose. Diese besonders wertvollen Zellen gehen normalerweise – wenn überhaupt – nur über Pfad 2 in den Untergang. Schalten Forscher BID aus, ist Apoptose bei diesen Zellen über Signale von außen kaum noch möglich.
Caspase	Großgruppe an Enzymen, die in der Zelle Proteine abbauen. Wichtige Vertreter bei der Apoptose sind: Caspase 8, die gleich zu Beginn aktiviert wird. Caspase 3 und 7 sind entscheidend für den späteren Abbau der Erbsubstanz, DNA.
DNA	Träger der Erbsubstanz einer Zelle. Am Ende einer Apoptose wird sie auf jeden Fall zerstört.
FAS-Ligand	Ein Protein, das vor allem auf bestimmten Zellen des Immunsystems sitzt, die meist wieder andere Zellen des Immunsystems in die Apoptose schicken. FAS-Ligand dockt dafür als „Todessignal“ an FAS-Rezeptoren an, die die Zielzellen tragen. FAS-Ligand lässt sich heute für Versuchszwecke bei Firmen bestellen.
FAS-Rezeptor	Ein „Todesrezeptor“ auf der Zellmembran. Nach dem Andocken von FAS-Ligand lagern sich drei dieser Rezeptoren zusammen und leiten so den Startschuss für das Apoptose-Programm in das Innere der Zelle.
SMAC-Mimetika	Kandidaten für neue Krebsmedikamente, die einen Bremsfaktor der Apoptose, genannt XIAP, deaktivieren. Dadurch, so die Hoffnung, können Krebszellen, in denen das Protein XIAP überaktiv ist, wieder in den Zelltod gehen. Derzeit sind sie in klinischer Erprobung.
Typ-1-Zellen	Zellen, bei denen der Befehl zum Zelltod vom FAS-Rezeptor auf einem vergleichsweise kurzen, direkten Weg, dem Pfad 1, zur Zerstörung der DNA führt.
Typ-2-Zellen	Zellen, bei denen der Befehl zum Zelltod vom FAS-Rezeptor auf einem vergleichsweise längeren, indirekten Weg, dem Pfad 2, zur Zerstörung der DNA führt. Wichtiger Akteur ist dabei BID.
XIAP	Die Abkürzung steht für X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (X, da das Gen auf dem X-Chromosom liegt). Ein Eiweiß, das in der Apoptose als letzte Bremse vor der Zerstörung der DNA fungiert. XIAP muss deaktiviert werden, bevor eine Zelle ihre eigene Erbsubstanz zerstört und so irreversibel dem Untergang geweiht ist. Bei Krebszellen, die unkontrolliert wuchern, könnte eine übermäßig starke Bremsfunktion von XIAP eine Ursache dafür sein, dass sie nicht in die Apoptose gehen.

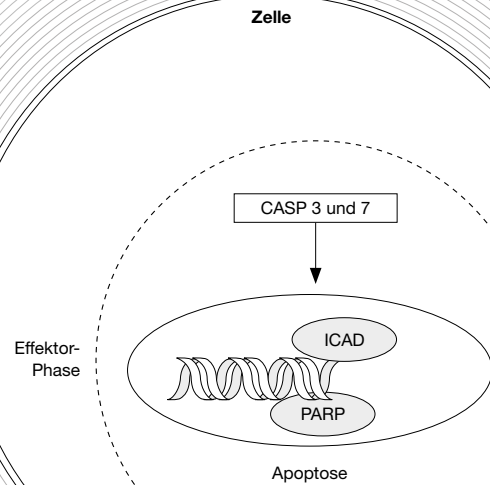
weiterer Auslöser von Apoptose. Allerdings zeigt das oft beträchtliche Nebenwirkungsprofil von Chemotherapien, dass die Breitbandaktivatoren eben auch gesunde Zellen in Mitleidenschaft ziehen. Die Hoffnung auf neue Krebsmedikamente, die gezielt an den molekularen Stellschrauben der Apoptose ansetzen, hat sich bislang noch nicht erfüllt. Immerhin sind Wirkstoffkandidaten in der klinischen Erprobung, darunter einige, die den FAS-Todesrezeptor auf Krebszellen aktivieren sollen. Jost bleibt dennoch optimistisch: „Ich glaube allerdings, dass wir weniger oben, beim Startpunkt des Zelltods, sondern eher weiter unten, bei nachgeschalteten Stellschrauben im Apoptose-Programm, die größten Chancen haben.“ Sein Optimismus hat mit einem Auslandsaufenthalt in Australien zu tun, mit Mäusen und vor allem mit XIAP.

Wege in den Zelltod

2007 ging Jost für knapp drei Jahre als Postdoc an das Walter and Eliza Hall Institute in Melbourne in das Labor von Prof. Andreas Strasser, einem der Pápste der Apoptose-Forschung. Jost arbeitete mit sogenannten Knock-out-Mäusen – Tiere, bei denen die Experimentatoren mit molekularen Kniffen bestimmte Gene ausschalten. In der Medizinforschung generell ein Verfahren, um Genfunktionen aufzuklären. Motto: Man schaue, was im Organismus passiert, wenn das Gen fehlt, der Organismus mithin auch das verschlüsselte Eiweiß nicht mehr bilden kann, und schließe darüber zurück auf seine Funktion. Eine Strategie, die bei Geduld und schlauer Planung von Experimenten auch noch so versteckte Akteure der Apoptose aufspüren hilft.

Programmierter Zelltod: Apoptose

Apoptose taufte ein Forschertrio um den australischen Pathologen John Foxton Ross Kerr 1972 den Prozess, bei dem sich Zellen im Körper nach korrekt abgespultem Programm einfach selbst beseitigen. Apoptose ist in der Biologie der unverzichtbare Gegenspieler von Zellteilung und Wachstum, um überschüssige Zellen beiseitezuschaffen. Ohne programmierten Zelltod würde ein 80-Jähriger rund zwei Tonnen Knochenmark und Lymphknoten mit sich herumschleppen; sein Darm wäre 16 Kilometer lang. Der Zelltod wird entweder durch irreparable Schäden in der Zelle selbst in Gang gesetzt oder durch Signale von außen. Fein sauber zersägt am Ende einer langen Signalkaskade das Enzym Caspase 8 unter anderem das Eiweiß ICAD. Damit kann ein weiteres Enzym, eine DNase, die Erbsubstanz DNA zersägen. Zugleich wird das Reparaturenzym PARP stillgelegt und weitere Caspasen räumen Proteine ab, die sich eben noch schützend um die DNA legten. So wie an der Erbsubstanz geht es im ganzen Rest der Zelle zu: Membranen und Organellen werden zu kleinen Häppchen zerlegt. Keine Entzündung, kein Fieber, nichts. Einmal in Gang gesetzt, ist oft bereits nach einer Stunde von einer Zelle im Körper nichts mehr da.

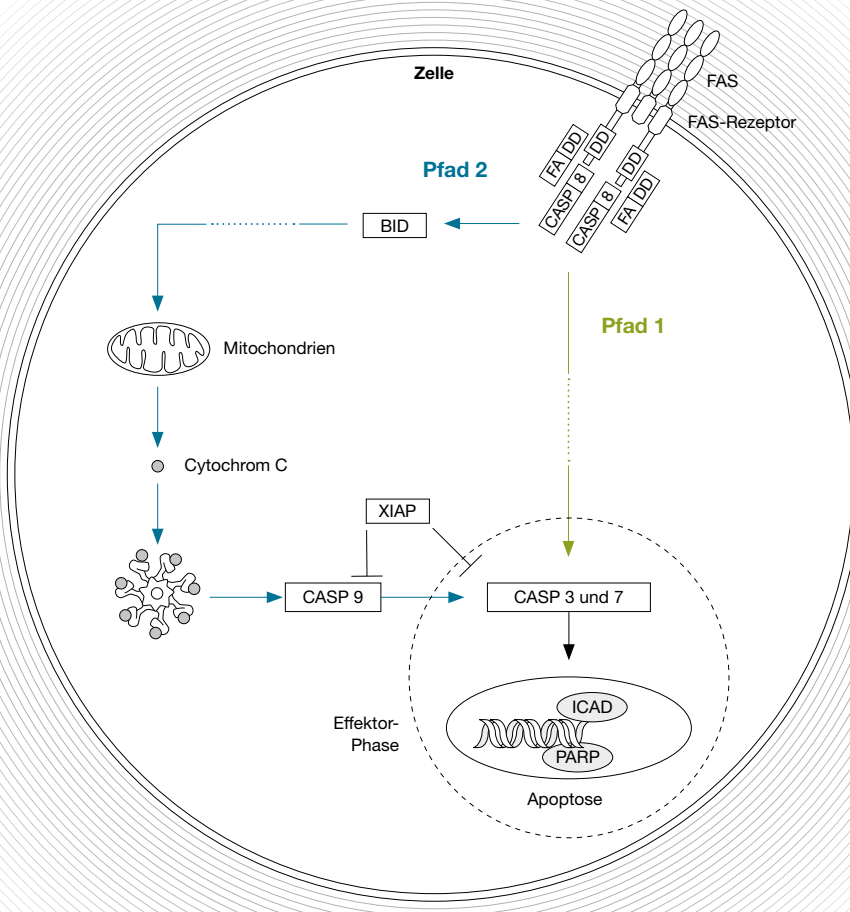


Was Jost 2007 bereits vorfand, war eine BID-Knock-out-Maus. Ihr fehlt das Gen für BID, dessen Rolle für den programmierten Zelltod die Gruppe um Strasser dadurch mit aufklären konnte. Generell, das stand 2007 auch schon fest, gibt es in vielen Zellen nach Aktivierung des FAS-Rezeptors zwei verschiedene Pfade in den Untergang.

Pfad 1 ist der direktere Weg. Immunzellen zum Beispiel schickt der Körper überwiegend über diese Direktleitung in den Tod. In anderen Zellen, beispielsweise Leberzellen, ist Pfad 1 nicht ausreichend potent, um Apoptose zu aktivieren.

Hier kommt Programmpfad 2 zum Einsatz. Er dauert vergleichsweise länger und verfügt über mehr molekulare Bremsen, die eine Zelle notfalls noch betätigen kann. Der Körper überlegt sich, salopp gesagt, lieber zweimal, ob er besonders

wichtige Leberzellen wirklich vernichtet – ohne ihren Stoffwechsel überlebt er nicht lange. Pfad 1, die direkte Rennbahn in den Tod, ist bei ihnen daher blockiert. Der Job von BID: Leber- und einige weitere Zellen, bei denen Pfad 1 blockiert ist, sprechen nur dann überhaupt auf Todessignale via FAS von außen an, wenn BID dieses Signal an die Programmkaskade von Pfad 2 durchreicht. Einen Beleg dafür lieferten jene BID-Knock-out-Mäuse. Normalerweise versterben Mäuse binnen weniger Stunden an Leberschäden, wenn ein Experimentator ihnen den FAS-Liganden injiziert. Nicht aber hier. Mäusen, die kein BID mehr bilden, machte das Todessignal FAS-Ligand kaum etwas aus. „Ohne BID wird auch Pfad 2 in die Apoptose bei einer Leberzelle durch FAS-Ligand nicht in Gang gesetzt“, erklärt Jost. Pfad 1 ist bei ihnen ohnehin blockiert. Jost: „Die Tiere sind und bleiben putzmunter.“ ▶

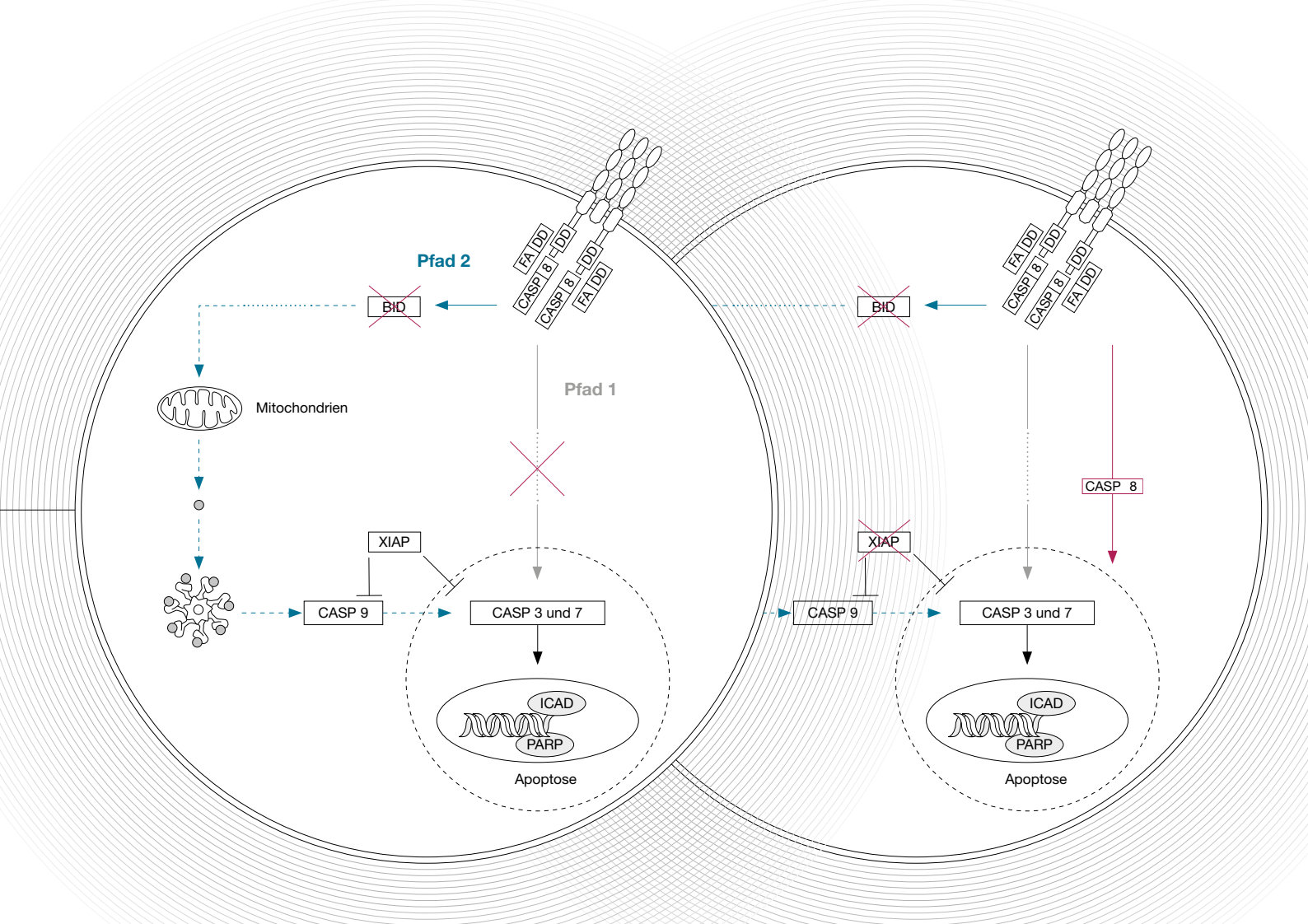


Von außen gesteuerter Zelltod: Botenstoffe docken an der Zellaußenwand an sogenannte Todesrezeptoren an, um den Zelltod anzuwerfen. Es werden Caspasen (CASP) aktiviert, das sind Enzyme, die andere Proteine zerschneiden. Je nach Zelltyp laufen nun unterschiedliche Prozesse ab: Vor allem Zellen des Immunsystems beschreiten den direkten Weg (Pfad 1) zum DNA-Schredder. In anderen Zellen, etwa Leberzellen, dominiert der längere Pfad 2. Typisch ist hier ein Auseinanderbrechen der Membran um die Mitochondrien. Am Ende werden die gleichen DNA-Schredder wie über Pfad 1 in Gang gesetzt

Neuer Ansatz für Krebsmedikamente

Jost nahm sich gleich einen weiteren Kandidaten vor, genannt XIAP. Das Eiweiß gehört zur Familie der Inhibitor-of-Apoptosis-Proteine (IAP), die generell Apoptoseprogramme bremsen, so viel war bereits bekannt. „Die genaue Rolle aber, wo und wie es wirkt, war bei XIAP noch unklar“, erinnert sich Jost. Der Weg, um mehr zu erfahren: wieder Knock-out-Mäuse, und zwar diesmal solche ohne XIAP. Und wieder entsprach das Ergebnis in etwa der Erwartung: Mäuse ohne XIAP, aber mit BID, vertrugen FAS-Liganden sogar noch einen kleinen Tick schlechter als normale Tiere. Die Interpretation: Ohne XIAP, das den Prozess etwas bremst, läuft die Apoptose via Pfad 2 und BID logischerweise noch etwas schneller ab. So weit, so, naja, noch nicht umwerfend spannend.

Eine faustdicke Überraschung bot dann aber der nächste Versuch: bei Mäusen mit Doppel-Knock-out, ohne BID und ohne XIAP. „Wir hatten erwartet, dass auch sie ganz gut vor FAS-Liganden geschützt sind, weil die Apoptose via Pfad 2 in den Leberzellen eben mangels BID erst gar nicht richtig in Gang kommt“, erklärt Jost. Das überlebenswichtige Organ sollte also auch bei ihnen vor Apoptose via FAS-Rezeptor eigentlich komplett geschützt sein. Stattdessen aber reagierten die Tiere fast genauso empfindlich auf FAS-Liganden wie normale Mäuse. Jost: „Wir konnten das zunächst gar nicht glauben, haben gedacht, wir hätten die Käfige verwechselt.“ Etliche Wiederholungen später war klar: XIAP ist keineswegs nur eine Bremse unter mehreren, sondern vielmehr die Bremse schlechthin bei FAS-induzierter Apoptose.

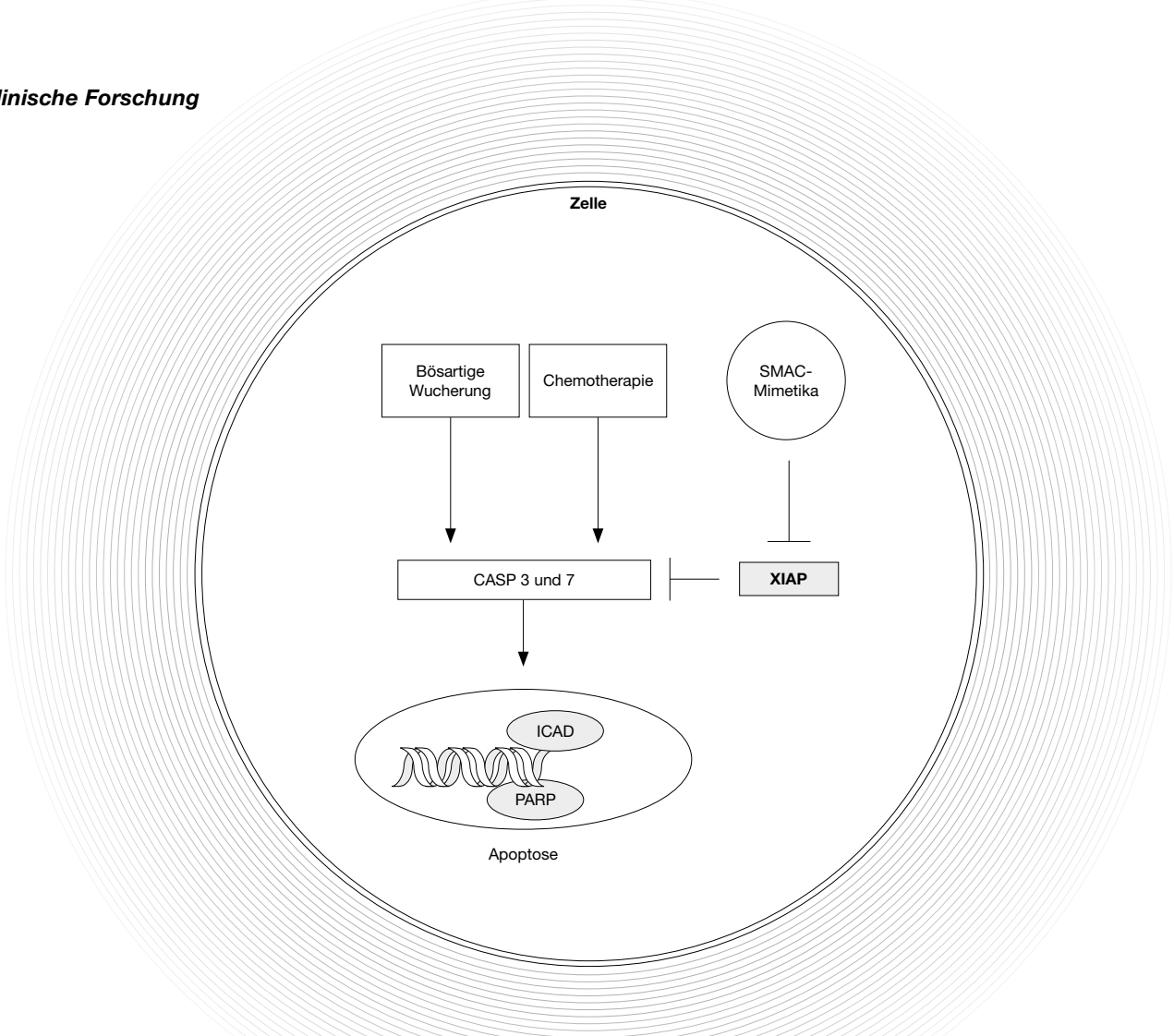


Das Protein XIAP sitzt quasi als letzte Bremse kurz vor dem Ziel der Apoptose, wo auch Pfad 1 und Pfad 2 zusammentreffen. Schalten Forscher bei einer Leberzelle BID aus, blockieren sie so den Pfad 2 in den Zelltod. Diese Zellen gehen über Signale von außen generell nicht mehr in die Apoptose. Wird obendrein noch das Protein XIAP ausgeschaltet, öffnet sich hingegen neu der Pfad 1 in den Untergang und die Zellen sterben doch

Denn XIAP steht unten kurz vor dem Ende von Apoptose-Pfad 1 wie 2 und kann dort die Signalkaskade in die Selbstzerstörung kurz vor dem Ziel stoppen. Gerade noch rechtzeitig, bevor die Erbsubstanz der Zelle irreversibel zerschreddert wird.

Mehr noch: Die Menge und Aktivität von XIAP ist eine zentrale Stellschraube bei der Entscheidung, welchen Weg eine Zelle in den Untergang einschlägt. In Typ(Pfad)-1-Zellen wie T-Lymphozyten ist XIAP beispielsweise per se nicht aktiv genug, um den Pfad 1 in die Apoptose zu blockieren. Die Zellen nehmen deshalb primär diesen Weg. In Leberzellen hingegen bewirkt eine große Aktivität von XIAP, dass sie Pfad 1 in die Apoptose nicht beschreiten können. Nur Programmpfad 2 verfügt über Mechanismen, am Ende XIAP zu inaktivieren. „Indem wir XIAP künstlich ausschalteten,

hatten wir aus den Typ-2-Leberzellen wieder Typ-1-Zellen gemacht“, resümiert Jost seinen dritten Versuch. Die Leberzellen gehen unter, auch wenn Pfad 2 blockiert ist. Intellektuelle Spielerei im Labor? Weit gefehlt. Denn längst ist XIAP das Ziel für neue Krebsmedikamente. XIAP scheint bei vielen Leukämiezellen überaktiv, könnte so mit dafür sorgen, dass sie nicht in die Apoptose gehen. Wie andere Gruppen weltweit erforscht auch die um Jost heute spezielle Substanzen, sogenannte SMAC-Mimetika, die XIAP lahmlegen sollen. Finanzier der Arbeiten ist überwiegend die Deutsche Krebshilfe. Noch laufen die Versuche erst im Labor an Kulturen von Zellen, die von Leukämiepatienten kommen. „Sie stammen aus Proben, die wir für diagnostische Zwecke ohnehin entnehmen müssen“, betont Jost. ▶



XIAP als möglicher Ansatzpunkt für neue Krebsmedikamente: Charakteristisch für Krebszellen ist, dass die Apoptose in ihnen nicht mehr adäquat funktioniert. Diese Zellen überleben und gedeihen unter Bedingungen, bei denen normale Zellen längst ihren eigenen Untergang in Marsch gesetzt hätten. Ein Grund dafür könnte eine fehlerhafte Überaktivierung von XIAP sein. Etliche Gruppen und Pharmafirmen erproben daher zurzeit sogenannte SMAC-Mimetika, die XIAP inaktivieren sollen

Multitalent XIAP

Klar ist: Die neuen Einblicke zu XIAP sind eine Mahnung zur Vorsicht. Wie bei allen Chemotherapie-Medikamenten müssen auch die Entwickler von XIAP-Hemmstoffen ein therapeutisches Fenster äußerst sorgfältig beachten. Jost: „Wir brauchen eine zeitlich und mengenmäßig ganz fein justierte Dosierung dieser Substanzen. Sie soll Leukämiezellen via XIAP-Blockade in die Apoptose schicken, aber gesunde Zellen verschonen. Wir müssen auf jeden Fall vermeiden, Leberzellen zu Typ-1-Zellen zu machen, weil sie dann ebenfalls angreifbar werden.“

Komplex? In der Tat. Schon ist Josts Gruppe noch einer weiteren Eigenschaft von XIAP auf der Spur. Das Molekül besteht aus zwei Teilen mit unterschiedlicher Funktion. Der eine Abschnitt wirkt als Bremse in der Apoptose-

Kaskade. Ein zweiter Teil (die sogenannte RING-Domäne) spielt obendrein eine weitere Rolle im Immunsystem. Ganz neue Arbeiten von Dr. Monica Yabal, die als Postdoc in der Jost-Gruppe tätig ist, zeigen, dass XIAP auch mit von der Partie ist, sobald wir Fieber im Rahmen einer Immunabwehr entwickeln. Ganz andere Signalkaskaden sind dafür aktiv als bei Apoptose, doch XIAP ist wieder mit dabei. Es ist ein Protein mit vielen Fähigkeiten: „Es scheint so, als schütze XIAP Zellen generell auf mehreren Ebenen“, resümiert Jost.

Für ihn, und jetzt ist er ganz Mediziner und Immunologe, ist das nur eine Herausforderung mehr: „Je besser wir diese Zusammenhänge im Detail ergründen, desto höher sind unsere Chancen, wirklich einmal hochselektive Krebsmedikamente zu entwickeln.“

Bernhard Epping