

REINEMACHEN in der

Zellen erhalten sich in einem guten Betriebszustand durch so genannte Autophagie. Wird dieser Prozess gestört, altert die Zelle schneller oder erkrankt, was das Ganze auch für die Entwickler neuer Medikamente interessant macht.

Von Vojo Deretic und Daniel J. Klionsky

In Kürze

- Spezielle Unterabteilungen machen innerhalb höherer Zellen klar Schiff und verschlingen dazu ständig **kleine Mengen Zytoplasma** mitsamt allem, was darin ist – wie defekte Zellbestandteile sowie eingedrungene Bakterien und Viren. Die Fracht geht an **Demontageeinheiten**, die wiederverwertbare Teile dem Rest der Zelle zuführen.
- Der ganze Prozess, Autophagie genannt, wird gegenwärtig eingehend erforscht, insbesondere **welche Proteinsignale diese »Selbstkannibalisierung«** antreiben und kontrollieren.
- Ein umfassenderes Verständnis eröffnet neue denkbare Ansätze in der **Behandlung von Krebs, Infektionskrankheiten, Immunstörungen oder Demenz** – und könnte irgendwann vielleicht sogar dazu beitragen, das Altern zu verzögern.

Das passiert in der biologischen Forschung immer mal wieder: Da gibt es auf Zellebene einen scheinbar unbedeutenden, recht obskuren Vorgang – und dann entpuppt er sich als hochbedeutsam. Er wird als weit verbreiteter Mechanismus erkannt, der bei einer ganzen Reihe normaler oder krankhafter Prozesse eine Rolle spielt. So geschehen im Fall von Stickstoffmonoxid, das als eigentlich giftiges Zwischenprodukt einer biochemischen Zellreaktion auftauchte und sich dann unter anderem als wichtiger Botenstoff erwies (siehe SdW 7/1992, S. 72). Die Entdeckung seiner Funktion speziell im Kreislaufsystem, 1998 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet, führte zur Entwicklung etlicher segensreicher Medikamente.

In neuerer Zeit erleben wir nun, wie ein anderer vermeintlich unbedeutender Zellprozess ins Rampenlicht tritt: die Autophagie. Der Begriff kommt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie sich selbst fressen. Verzehrt werden dabei, grob gesehen, einfach Happen von Zytoplasma – das Material innerhalb der Zelle, aber außerhalb ihres Kerns. Die Grundsubstanz ist eine Art formloses Gelee, das von einer skelettähnlichen Matrix gestützt wird. Darin eingebettet sind weitere Plasmakomponenten, darunter vielfältige Makromoleküle und so genannte Zellorganellen, also spezialisierte funktionelle Untereinheiten der Zelle. Beim Betrieb dieser komplexen Maschinerie fällt ständig störender Abfall an. Autophagie ist daher zum Teil ein Reinigungsprozess: Brocken alter Proteine und anderer unerwünschter Sperrmüll, sogar defekte ganze Organellen werden abgefischt, regelrecht verdaut und die Bausteine zum Wiederaufbau neuer Komponenten verwendet.

Dies kann jeder Zelle frischen Lebensschwung geben, besonders wichtig ist es aber für jene, die nicht ersetzt werden können. Neurone etwa, die so lange bestehen müssen wie ihr Besitzer, haben nahezu keine andere Möglichkeit, ihre Maschinerie zu erneuern und ihren Betrieb aufrechtzuerhalten.

Autophagie erfüllt noch einen anderen Zweck: als Verteidigungsmaßnahme gegen gefährliche Viren und Bakterien. Jedes fremde Objekt und jeder Organismus, der die vorgeschalteten Abwehrlinien des Immunsystems unterläuft und bis ins Zellplasma gelangt, wird dort zum potenziellen Ziel des Autophagie-Systems.

Kehrseite einer Medaille

Andererseits können Autophagie-Prozesse auch negative Konsequenzen haben – dann nämlich, wenn sie zu langsam, zu schnell oder anderweitig fehlerhaft ablaufen. Millionen Menschen leiden an Morbus Crohn, einer entzündlichen Darmerkrankung. Bei vielen dieser Patienten sind möglicherweise Autophagie-Systeme defekt, etwa in bestimmten Dünndarmzellen, die für eine Kontrolle der Darmflora sorgen. Es gibt zudem Hinweise, dass ein Versagen in Hirnzellen zur Alzheimerkrankheit wie auch zum Altern selbst beitragen könnte.

Selbst ein gut funktionierendes Autophagie-System ist unter Umständen schädlich. Dann nämlich, wenn es einer Krebszelle ermöglicht, eine Strahlen- oder Chemotherapie zu überstehen und sich anschließend selbst zu reparieren. Manchmal bewirken Autophagie-Prozesse allerdings, dass eine erkrankte Zelle untergeht – zum Wohl des Organismus. Sie können aber auch übers Ziel hinauschießen und dann Körperzellen eli-

ZELLE

Wie kleine Roboterstaubsauger arbeiten die so genannten Autophagosomen unserer Zellen, befreien sie von störendem Müll, aber auch von Krankheitserregern. Und sie helfen Hungerphasen zu überdauern, indem sie entbehrliche Zellbestandteile zelleigenen Verdauungseinheiten zuführen.



ADAM QUESTEL

AUTOPHAGIE – SCHRITT FÜR SCHRITT

Das Beseitigen und Zerlegen von intrazellulärem Material, einschließlich der Abfallprodukte darin, besorgen Zelleinheiten namens Autophagosomen. Diese Organellen gehören zu den verschiedenartigen Membranbläschen einer Zelle und entstehen im Zytoplasma. In dem dargestellten Beispiel umschließt ein sich formierendes Autophagosom ein beschädigtes Zellkraftwerk (Mitochondrium) und übergibt es einer Verdauungsorganelle, einem Lysosom. Dort wird das Material abgebaut und Verwertbares wieder ins Zellplasma entlassen.

Mangel an Nährstoffen, Wachstumsfaktoren oder Sauerstoff

1 INDUKTION: Verschiedenartige Signale an der äußeren Zellmembran können die Autophagie ankurbeln.

Zytoplasma

7 FRACHT-RECYCLING: Die chemischen Bausteine der Fracht, insbesondere Aminosäuren, werden ins Zytoplasma abgegeben und dort wiederverwertet.

Baustelle für Phagophoren

Proteinzyklus

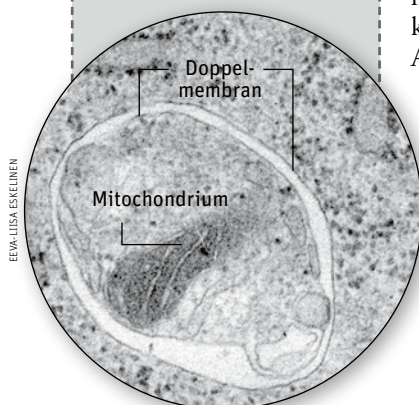
6 »VERDAUUNG«: In dem fusionierten Gebilde, Autolysosom genannt, zerlegen Enzyme nun die Fracht.

Zellmembran

5 FUSION: Die äußere Membran des Autophagosoms verschmilzt mit der eines Lysosoms. Enzyme dieses Verdauungsorganells fräsen sich durch die innere Autophagosomen-Membran.

Autophagie, genauer die Makroautophagie, ist eher für den Sperrmüll in Zellen zuständig. Speziell markierte Proteine können dagegen in einem eigenen Schreddersystem zerhackt und ihre Bausteine recycelt werden.

Ein Autophagosom hat mit seiner Doppelmembran ein Mitochondrium nebst Zytoplasma eingeschlossen. Die elektronenmikroskopische Aufnahme ist 35 000-fach vergrößert.



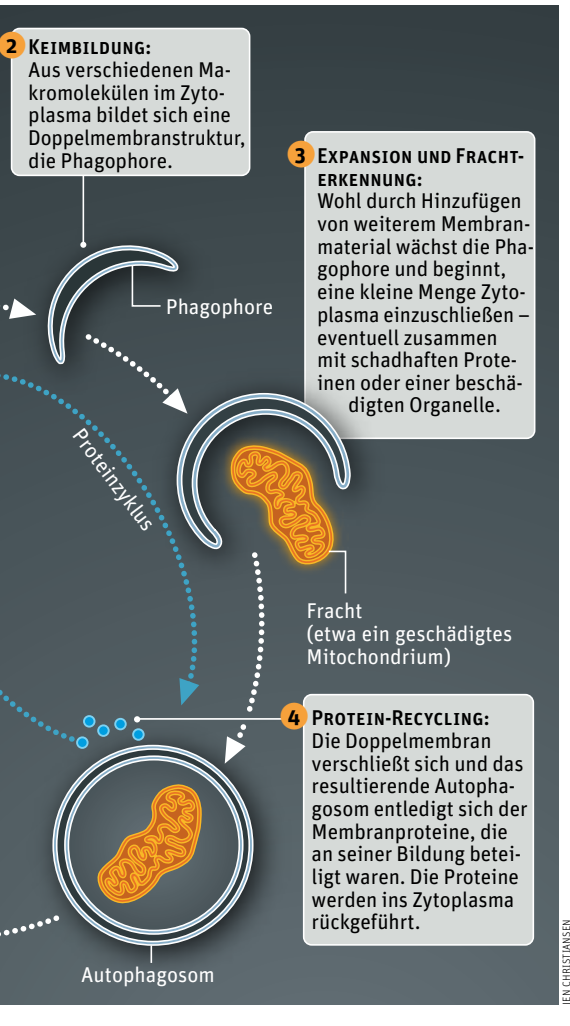
minieren, obwohl das nicht im Interesse des Organismus liegt.

In den letzten zehn Jahren haben die Forscher sehr viel darüber gelernt, wie die Autophagie im Detail funktioniert. Solche Einsichten sind nicht nur für das grundlegende Verständnis der zellulären Funktionen wichtig. Sie führen, so die Hoffnung, auch zur Entwicklung von Medikamenten, die das System hoch- oder herunterregeln. Die Geschwindigkeit des »Selbstfressens« und seine spezifischen Angriffsziele zu beeinflussen, könnte einen enormen therapeutischen Nutzen haben und vielleicht sogar den altersbedingten Verfall der Hirnfunktion verzögern helfen.

Biologen wenden den Begriff Autophagie auf verschiedene verwandte Prozesse an. Hier meinen wir damit nur jene Art der zellulären Säuberung, die fachlich als Makroautophagie bekannt ist und bislang am gründlichsten untersucht wurde (siehe kleinen Kasten links oben). Der Vor-

gang ist ein Schauspiel in mehreren Akten, und jeder Akteur hat einen speziellen Namen (siehe Kasten oben).

Das Ganze beginnt, indem verschiedene Proteine und Lipide (fettartige Moleküle) sich im Zytoplasma zu doppelagigen Membranblättern zusammenlagern. Die wachsenden Blätter krümmen sich sichelförmig ein und vereinnahmen dabei eine Portion Zytoplasma – mit allem, was darin ist. Das Beutelchen, als Phagophore bezeichnet, verschließt sich zu einer Kapsel, dem Autophagosom. Dieses befördert seine Fracht meist zu einem Lysosom, einer Art Müllbeseitigungsanlage andernorts im Zytoplasma, die voller abbauender Enzyme steckt. In der Regel verschmelzen die beiden Gebilde zu einem Autolysosom, in dem sich dann die lysosomalen »Verdauungssäfte« über die Ladung hermachen. Bei der Verdauung entstehen wiederverwertbare Molekülbruchstücke, die ins Zytoplasma abgegeben werden.



Der Prozess in ungefährender Form ist als Grundaktivität von Zellen spätestens seit den 1960er Jahren bekannt. Damals untersuchten Christian de Duve an der späteren New Yorker Rockefeller University und andere Wissenschaftler ihn im Elektronenmikroskop.

Vor zehn Jahren begann dann einer von uns (Klionsky), die Autophagie in einzelligen Hefen molekularbiologisch zu erforschen, was dort viel einfacher geht als bei Tieren oder Menschen. Das taten auch einige andere Forscher, vor allem ein Team um Yoshinori Ohsumi vom National Institute for Basic Biology in Okazaki (Japan). Dadurch wurden zahlreiche Details des Autophagie-Mechanismus aufgedeckt, die andernfalls schwer zu ergründen gewesen wären. Die Strategie ging auf, weil viele Proteine, die an dem Prozess in Hefezellen mitwirken oder ihn regulieren, nahezu identisch mit ihren Gegenstücken in menschlichen Zellen sind. Sie haben sich im Lauf der Evolution kaum verändert.

Die Autophagie könnte einst zur Überbrückung zellulärer Mangelzustände entstanden sein, aber auch als primitive Immunabwehr – oder beides. Eine hungernde Zelle verhält sich im Kleinen bereits etwa so wie der Körper bei Nahrungsmangel im Großen. Dieser wird nicht sofort funktionsunfähig und stirbt, sondern greift auf die eigenen Reserven zurück. Zunächst baut er gewöhnlich Fettpolster ab, schließlich jedoch auch Muskulatur, und hält mit dem verstoffwechselten Material die wichtigsten Lebensfunktionen am Laufen. Ganz ähnlich bauen bei versiegender Nährstoffzufuhr auch Zellen eigene Komponenten teilweise ab, um ihre wesentlichen Funktionen aufrechtzuerhalten.

Selbstkannibalismus als Überlebenshilfe

Autophagosomen sind zwar dauernd aktiv, ob eine Zelle hungert oder nicht; sie verschlingen ständig kleine Mengen Zytoplasma und sorgen so letztlich zugleich dafür, dass sich dessen Inhalt größtenteils immer wieder erneuert. Verschiedene Stressfaktoren jedoch – etwa Mangel an Nährstoffen, Wachstumsfaktoren oder Sauerstoff – veranlassen die Zelle, vermehrt Autophagosomen zu bilden. Dem Zytoplasma wird dann verstärkt Verdauliches entnommen – darunter fallen offenbar nicht nur defekte, sondern auch entbehrliche Proteine und Organellen –, was der Zelle wieder Nährstoffe und Energie liefert.

Selbst wenn sich die Autophagie wohl ursprünglich als Reaktion auf Mangelzustände entwickelte, zumindest teilweise, ist ihre ständige Grundaktivität – auch bei Überfluss – schon lange genauso lebenswichtig für die Zelle geworden. Autophagosomen helfen ihren Besitzern, sich von diversen unliebsamen Bestandteilen des Zytoplasmas zu befreien. Proteine für die Zellarbeit etwa werden manchmal falsch zusammengesetzt oder können mit der Zeit verschleissen. Funktionseinbußen oder, schlimmer noch, Fehlfunktionen sind mögliche Folgen. Solche Proteine oder Proteinkomplexe müssen schnell entsorgt werden, bevor sie ernsthafte Probleme verursachen. Permanente Autophagie hält ihre Konzentration auf einem niedrigen Level.

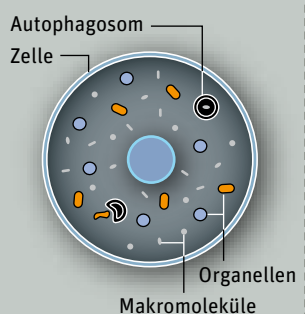
Die Autophagosomen finden und beschlagnahmen auch schadhafte Organellen, die um ein Vielfaches größer sind als Eiweißmoleküle. Mitochondrien etwa, die zelleigenen Kraftwerke, können dann Signale an Instanzen aussenden, die das Selbstmordprogramm der Zelle einleiten.

Zellen starten diese so genannte Apoptose (siehe Kasten S. 62 unten) sowie SdW 2/1997, S. 26) aus verschiedenen Gründen, alles mehr

HUNGERPHASEN ÜBERSTEHEN

Autophagosomen verzehren ständig kleine Teile des Zytoplasmas. Bei Nährstoffmangel jedoch erhöht sich ihre Zahl beträchtlich. Das steigert die Geschwindigkeit, mit der intrazelluläre Komponenten – einschließlich intakter Proteine und anderer Makromoleküle – durch Autolysosomen in ihre Grundbausteine zerlegt und dem Zytoplasma als Nährstoffe wieder übergeben werden. Zudem verringern hungernde Zellen ihren funktionellen Inhalt (schematisch als Schrumpfung dargestellt). Ohne dieses »Selbstfressen« könnten die wesentlichen Zellaktivitäten nicht aufrechterhalten werden, und die Zelle würde rasch sterben.

GESUNDE ZELLE



ZELLE MIT NÄHRSTOFFMANGEL

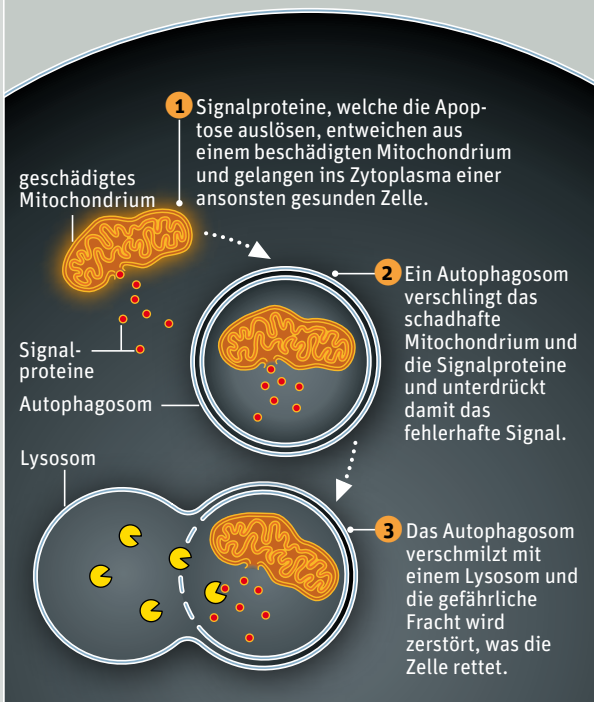


ENTSCHEIDUNG AUF LEBEN UND TOD

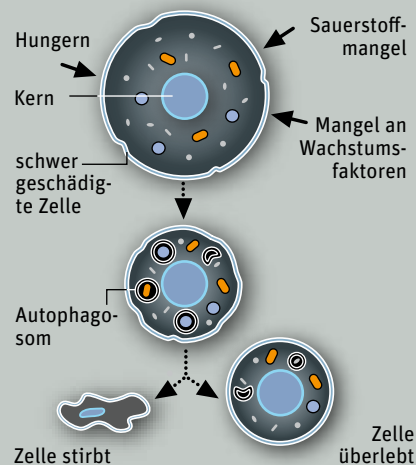
Der letzte Akt einer schwer geschädigten Zelle kann darin bestehen, die eigene Auflösung einzuleiten – zum Wohl des Organismus. Ein zelleigenes Selbstmordprogramm, die so genannte Apoptose, kommt in Gang, wenn defekte Mitochondrien spezielle Signalproteine ins Zytoplasma entlassen.

Einige Forscher vermuten, dass das Autophagie-System die Zelle vor einer unnötigen Apoptose bewahren kann (Diagramm Mitte). Paradoxiertweise dient die Autophagie aber wohl auch als zweiter Weg zum Selbstmord, falls der Untergang der Zelle erforderlich ist, aber die Apoptose versagt (Diagramm rechts außen). Autophagie und Apoptose teilen sich überdies bestimmte Arten von Signalproteinen. Das legt den Schluss nahe, dass die beiden an einem Strang ziehen und vielleicht als Teile eines übergeordneten Systems betrachtet werden müssen. Beide Prozesse sorgen für eine geordnete Beseitigung der Zelle.

Autophagie als Sicherheitsnetz: Ein geschädigtes Mitochondrium signalisiert der Zelle unter Umständen fälschlicherweise bereits, das Apoptose-Programm zu starten. Das Autophagie-System kann dies unterbinden und die Zelle damit vor einem unnötigen Selbstmord bewahren.



Autophagie als »Entscheider«: In einer schwer geschädigten Zelle reagiert das System, das den zellulären Selbstmord auslöst, dynamisch auf Stresssignale. Letztlich wäre Verschiedenes möglich: Die Autophagie frisst die Zelle von innen zu Ende auf; fährt zurück, um der Zelle ein Überleben zu erlauben; gibt ihr das Signal zur Apoptose (nicht dargestellt); springt, falls diese versagt, als Reserveselbstmordprogramm ein, um einen desorganisierten Zerfall, eine Nekrose, zu verhindern (nicht dargestellt).



oder weniger zum Wohl des Organismus. Zum Beispiel entstehen im Körper ständig mehr Zellen, als er benötigt, so dass andere abtreten müssen. Wenn eine gealterte Zelle nicht mehr effizient arbeitet, entscheidet sie sich unter Umständen zur Auflösung, um Platz für jüngere, belastbare zu machen. Wenn eine Zelle sich ungehemmt zu vermehren beginnt, kann sie auch von außen angewiesen werden, Selbstmord zu begehen. Das macht die Apoptose zu einer der wichtigsten eingebauten Schutzbarrieren gegen Krebs. Als Selbstmordprogramm wird sie bezeichnet, weil sie auf einem komplexen Ablauf zellulärer Geschehnisse beruht, die von zahlreichen Proteinsignalen strikt gesteuert werden.

Ein fehlerhaftes Mitochondrium vermag allerdings viel Schaden anzurichten, wenn es die Apoptose auslöst, obwohl sie nicht angemessen ist (siehe Kasten oben). Unter den unvermeidlichen Nebenprodukten, die ein funktionierendes Mitochondrium erzeugt, sind reaktive Sauerstoffspezies, kurz ROS (siehe kleinen Kasten rechts oben). Sie bewirken oft, dass die Mitochondrien undicht werden und einen Teil ihres Inhalts verlieren – einschließlich der Si-

gnalproteine, die eine Apoptose einleiten. Ein unbedeutender Fehler in einer kleinen Organelle könnte daher versehentlich zum Untergang der ganzen Zelle führen. Solange es nur einige Zellen der Haut trifft, wäre das nicht sonderlich dramatisch, aber im Fall von Gedächtnisneuronen im Gehirn sehr wohl.

Retter in der Not

Autophagie dient als Schutz vor derartigen Betriebsunfällen. Autophagosomen können geschädigte Mitochondrien und andere fehlerhafte Organellen aus dem Zytoplasma entfernen und gewährleisten, dass diese in einem abgeschlossenen Raum enzymatisch zerstört werden, bevor sie das Selbstmordprogramm auslösen oder – schlimmer – eine so genannte Nekrose (siehe kleinen Kasten links).

Teilweise geben Mitochondrien auch reaktive Sauerstoffspezies ins Zytoplasma ab, wo diese – ihr Name lässt es vermuten – gewöhnlich mit zahlreichen anderen Molekülen reagieren. In einer gesunden Zelle halten Antioxidantien die ROS-Konzentration in Grenzen. Nach Shengkan V. Jin von der University of Medicine and Dentistry of New Jersey kön-

Apoptose, auch als programmierter Zelltod bekannt, läuft nach festen Regeln ab. Die Zelle zerlegt sich dabei in kleine Portionen, die von anderen Zellen rückstandslos aufgenommen und verwendet werden.

Nekrose ist dagegen ein unkontrollierter Zerfall, der das Gewebe schädigt.

nen beschädigte Mitochondrien die Zelle aber mit dem Zehnfachen der sonst üblichen ROS-Menge überfluten. Das ist weit mehr, als die normalen zellulären Entgiftungssysteme verkraften. Derartige Mengen stellen ein Krebsrisiko dar, denn wenn die reaktiven Substanzen den Zellkern erreichen, können sie dort gefährliche Veränderungen in Genen verursachen. Auch hier zeigt sich die Autophagie als Retter in der Not, der fehlerhafte Mitochondrien aus dem Verkehr zieht.

Schon bald, nachdem die verschlungenen molekularen Pfade der Apoptose entwirrt waren, erkannten Zellbiologen, dass ihre Studienobjekte sich noch auf andere Weise »einschmelzen« können. Als Hauptverdächtiger wurde das Autophagie-System ins Auge gefasst. Die derzeitige Nomenklatur spiegelt diese Vorgeschichte wieder: Autophagie wird manchmal als programmierter Zelltod Typ 2 bezeichnet – obwohl diese Benennung umstritten bleibt.

Autophagie könnte auf zweierlei Weise zum Untergang der Zelle führen: indem sie einfach ungebremst zytoplasmatische Bestandteile verdaut – oder indem sie die Apoptose stimuliert. Doch warum sollte ein Prozess, der oft einen unerwünschten Zelltod infolge versehentlicher Apoptose verhindert, manchmal genau das Gegenteil bewirken und die Zelle eliminieren?

Denkbar ist, dass Apoptose und Autophagie eng miteinander verknüpft und sorgfältig austariert sind. Wenn zum Beispiel das Ausmaß an Organellschäden die Autophagie als Schutz überfordert, muss sich die Zelle um des gesamten Organismus willen opfern. Diese könnte entweder den Selbstkannibalismus bis zum bitteren Ende fortsetzen oder das andere Selbstmordprogramm anschalten und die Autophagie nur für dessen Störfall in Reserve halten (rechte Spalte im Kasten links oben). Welche Beziehungen zwischen beiden bestehen und ob die Autophagie als eigenständiger Selbstmordmechanismus der Zelle betrachtet werden sollte – das sind zwei der Felder, die derzeit besonders intensiv erforscht, aber auch etwas kontrovers diskutiert werden.

Wie Beth Levine vom University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas und Guido Kroemer vom französischen Nationalen Forschungszentrum INSERM in Villejuif (Frankreich) in neueren Arbeiten gezeigt haben, bindet sich eines der Proteine, die das Startsignal für die Autophagie geben, an ein andersartiges, das den Start der Apoptose verhindert. Und wenn die Bindungen zwischen diesen beiden Proteinen namens Beclin und Bcl-21 verstärkt oder gelöst werden, fallen Entscheidungen über Leben und Tod.

Solche Zusammenhänge zwischen Autophagie und Apoptose untermauert das zudem entdeckte Verhalten eines Proteins namens Atg5, das eine führende Rolle bei der Entstehung von Autophagosomen spielt. In etwas verkürzter Form kann es aber in die Mitochondrien gelangen und dort gewissermaßen einen Schalter umlegen: Eine anfänglich rein autophagische Zellreaktion verwandelt sich dann in eine apoptotische.

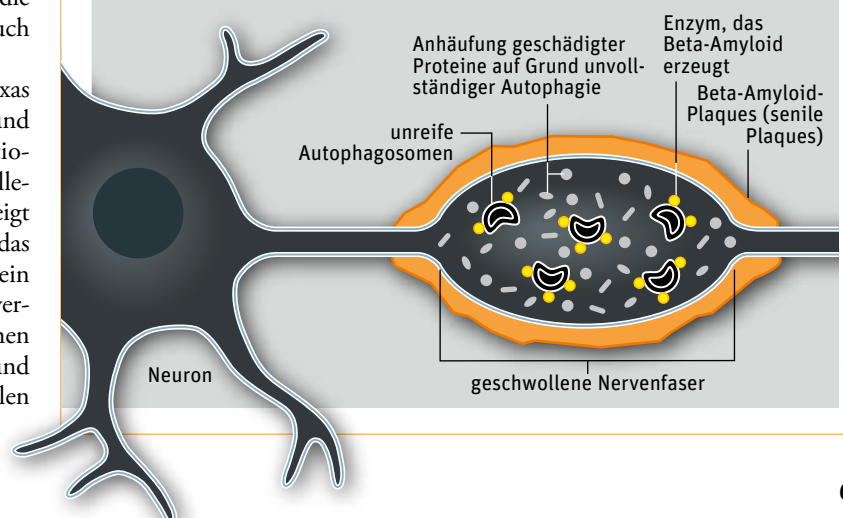
Wie eingangs schon angedeutet, hat auch die Autophagie ihre Haken. Krebstherapien zielen oft darauf ab, bösartige Zellen in den Selbstmord zu treiben. Einige Krebszellen widerstehen dem, weil ihr Autophagie-System geschädigte Mitochondrien rechtzeitig aus dem Zytoplasma entfernt, bevor diese die Apoptose auslösen. Tatsächlich können Strahlen- und Chemotherapien eine überdurchschnittlich intensive Autophagie in Gang setzen. Hinzu kommt, dass ins Innere eines Tumors nur wenig Nährstoffe gelangen – doch ein solcher Mangel vermag gerade, die Autophagie anzukurbeln, was Krebszellen dort vor dem raschen Verhungern bewahrt. (Krebszellen regen zudem das Wachstum neuer Blutgefäße an.)

Logisch erscheint daher die Strategie, die Autophagie innerhalb eines Tumors beziehungsweise während einer Strahlen- oder Chemotherapie zu unterdrücken. Entspre-

Reaktive Sauerstoffspezies, abgekürzt ROS nach englisch *reactive oxygen species*, entreißen anderen Substanzen besonders begierig Elektronen und oxidieren sie dadurch. Zu den ROS gehören etwa Ozon und Wasserstoffperoxid sowie so genannte freie Radikale.

AUTOPHAGIE UND ALZHEIMERKRANKHEIT

In einem alternden Hirnneuron kann es vorkommen, dass die Autophagosomen ihre Entwicklung nicht vollenden. Die Folge: Geschädigte Proteine häufen sich in seinen Zellfortsätzen an und lassen diese anschwellen. Die unreifen Autophagosomen sammeln sich ebenfalls dort an. Auf ihnen scheinen sich Enzyme (hellgelb) anzureichern, die Proteinfragmente namens Beta-Amyloid erzeugen. Diese wiederum lagern sich auf der Außenseite der Faser ab, als Hauptbestandteil der so genannten senilen Plaques (orange), die gehäuft im Gehirn von Alzheimerpatienten auftreten. Zusammen deuten diese Befunde darauf hin, dass ein Versagen der Autophagie möglicherweise zur Alzheimerkrankheit beiträgt.



Zwei Millionen Todesopfer fordert der Erreger der Tuberkulose weltweit jährlich – Autophagie kann ihn beseitigen

chende Pharmaka werden bereits klinisch getestet. Wie Eileen White von der Rutgers University in Piscataway aber warnt, könnten Krebszellen, deren Autophagie-System unterdrückt ist, leider viel mehr genetische Mutationen erleiden – was Rückfälle durch verbliebene Zellen wahrscheinlicher macht. Damit die Strategie wie gewünscht funktioniert, bedarf es daher noch sorgfältiger Feinarbeit, welche die verschiedenen Effekte berücksichtigt (siehe auch das Interview S. 66).

Altern und Alzheimer

Bei neurodegenerativen Störungen wie der Alzheimer-, Parkinson- oder Huntington-Krankheit scheint eine ineffiziente Autophagie eine besondere Rolle zu spielen. Alle drei verursachen langsame, aber unaufhaltsame Veränderungen im Gehirn. Am häufigsten ist die Alzheimerkrankheit – eine Demenzform, an der allein in der Bundesrepublik mehr als eine Million Menschen leiden.

Im Zuge normalen Alterns sammelt sich im Zellkörper von Hirnneuronen sehr oft ein bräunliches Material namens Lipofuscin an. Es handelt sich um eine Mixtur von Lipiden und Proteinen. Oberflächlich betrachtet ähnelt das Ganze Altersflecken, die mit den Jahren auf

der Haut entstehen. Laut Ralph A. Nixon vom Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research in Orangeburg (Bundesstaat New York) weist eine solche Anreicherung darauf hin, dass alternde Hirnzellen nicht mehr in der Lage sind, abnorm veränderte oder geschädigte Proteine so schnell abzubauen, wie sie entstehen.

Bei Alzheimerpatienten häuft sich auch ein gelbliches oder bräunliches Pigment namens Ceroid an, und zwar lokal in den Fortsätzen der Neurone. Dort schwellen die Fortsätze an, und auf ihrer Außenseite bilden sich die charakteristischen Amyloid-Ablagerungen.

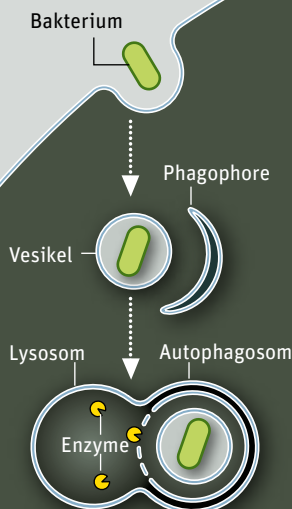
Noch ist nicht völlig klar, wie diese so genannten senilen Plaques oder ihre Vorstufen die Gehirnzellen im Einzelnen schädigen. Aber neueste Studien wiesen interessanterweise auf den Membranen von Autophagosomen Enzyme nach, die bei bestimmten Formen schon früh einsetzender Alzheimerkrankheit zur Plaque-Ablagerung beitragen. Nixon zufolge könnten solche Ablagerungen zum Teil von einer unvollständigen Autophagie herrühren, welche die betroffenen Neurone daran hindert, Substanzen zu verdauen, die normalerweise aus dem Zytoplasma herausgefischt, abgebaut und recycelt werden (siehe Kasten S. 63).

NEUE WAFFEN GEGEN KRANKHEITEN

Das Autophagie-System kann in die Zelle eingedrungene Krankheitserreger auf verschiedene Weise bekämpfen.

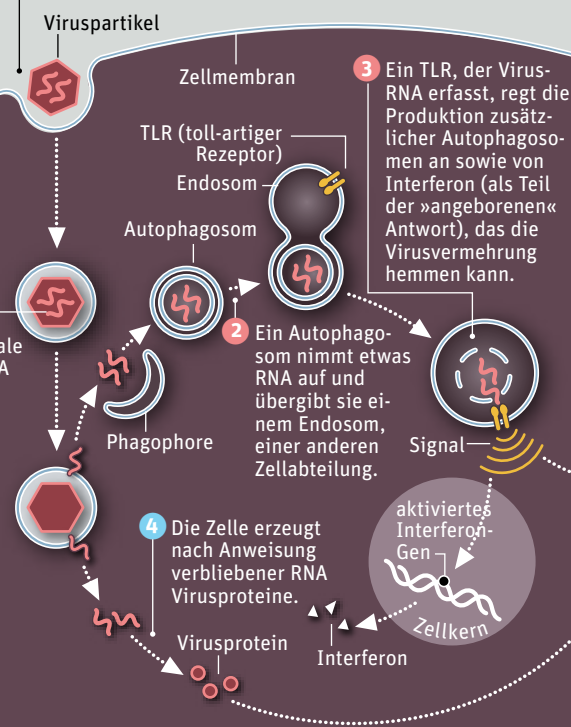
ZERLEGEN VON ERREGERN

Dringt eine Mikrobe über ein Bläschen ein, das sich als Vesikel von der Zellmembran abschnürt, können Autophagosomen das Ganze verschlingen und den Inhalt von einem Lysosom zu harmlosen Bruchstücken verdauen lassen.

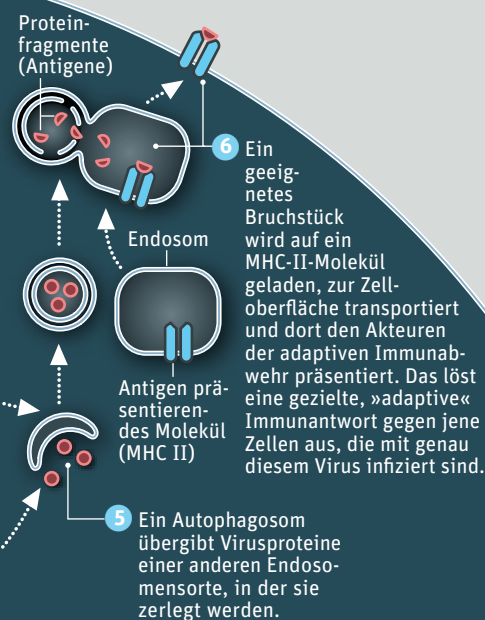


ANGEBORENE IMMUNANTWORT

- 1 Ein Virus, das die erste Reihe der Autophagosomen-Abwehr unterlaufen hat, setzt sein Erbmaterial frei (hier RNA).



ADAPTIVE, ERWORBENE IMMUNANTWORT



Elektronenmikroskopische Aufnahmen stützen Nixons These: Bei Alzheimerpatienten stecken die Neurone im Bereich der Amyloid-Plaques voller unreifer Autophagosomen. Wie es aber im Einzelnen dazu kommt, dass sich das Material an der Außenseite der Nervenzellen sammelt, ließ sich noch nicht schlüssig nachvollziehen.

Alles in allem würde, wie es scheint, eine Intensivierung der Autophagie den Ausbruch der schwer wiegenden Alzheimersymptome vielleicht verzögern. Leider weiß niemand, ob das bei Alzheimerpatienten überhaupt etwas bringt, solange die Behandlung nicht zugleich sicherstellen kann, dass die Autophagosomen dann mit Lysosomen verschmelzen, die den Inhalt schließlich verdauen.

Die gute Nachricht lautet jedoch, dass eine solche Behandlung Huntingtonpatienten helfen könnte. Der Wirkstoff Rapamycin – auch unter dem Namen Sirolimus bekannt – scheint Autophagie zu induzieren. Er unterdrückt die Immunantwort und wird bislang eingesetzt, um die Abstoßung von transplantierten Organen – insbesondere Spendernieren – zu verhindern. Derzeit laufen Tests, ob Rapamycin die Autophagie wirksam anregen kann, um aus dem Gehirn von Huntingtonpatienten die dort typische Sorte von Proteinaggregaten zu entfernen.

Eine andere nützliche Funktion der Autophagie – Beseitigung von Zellparasiten – wurde zwar vermutet, aber erst vor recht kurzer Zeit experimentell belegt. Es geht um Erreger, welche die Zellmembran überwinden und in die Zelle eindringen. Dazu gehören bestimmte Bakterien und Einzeller (Protozoen) sowie Viren. Autophagie vermag in der Tat eine ganze Reihe Krankheitserreger zu eliminieren – so das Ergebnis mehrerer Studien, die einer von uns (Deteric) und nahezu zeitgleich zwei Forschergruppen in Japan durchführten. Eine dieser Gruppen wurde von Tamotsu Yoshimori von der Universität Osaka geleitet, die andere von Chihiro Sasakawa von der Universität Tokio. Diese Liste umfasst beispielsweise Bakterien wie den Erreger der Tuberkulose, der jährlich weltweit immerhin zwei Millionen Todesopfer fordert, und den Erreger der Bakterienruhr, aber auch ein Sporentierchen wie den Verursacher der Toxoplasmose, der unter anderem durch Katzenkot verbreitet wird (siehe Randspalte rechts).

Manche Mikroorganismen haben allerdings Gegenstrategien entwickelt und nutzen den Schutzversuch der befallenen Zellen gerade zum Überleben. *Legionella pneumophila* zum Beispiel, Erreger der Legionärskrankheit, gelangt leicht in die Zelle. Wird das Bakterium dort von einem Autophagosom ver-

schlungen, kann es dessen Fusion mit einem verdauenden Lysosom hinauszögern oder sogar verhindern. Das infizierte Autophagosom wird zu einer ökologischen Nische, in der sich der Eindringling – unter Nutzung des eingeschlossenen Zytoplasmas als Nährstofflieferant – vermehren kann.

Allein schon die Existenz solch raffinierter evolutionärer Gegenstrategien der Zellparasiten ist ein gutes Indiz dafür, dass die Autophagie seit Langem als bedeutende Barriere gegen eindringende Pathogene und ihre Vermehrung in menschlichen Zellen fungiert. Ein Erreger muss daher »lernen« diese Barriere zu unterlaufen, um zu überleben. So überrascht es kaum, dass auch HIV, der Verursacher von Aids, sich die Autophagie für seine Zwecke zu Nutze macht. Nachgewiesen haben dies gemeinsam zwei Wissenschaftlerteams in Frankreich – eine geleitet von Martine Biard-Piechaczyk vom Forschungszentrum für Pathogene und Gesundheitsbiotechnologie in Montpellier, die andere von Patrice Codogno vom INSERM in Villejuif. Ihr Ergebnis: Das Virus, das eine bestimmte Sorte Immunzellen befällt, kann gesunde »Zuschauer« derselben Zellart in den Selbstmord treiben.

Und wie gelingt ihm das? Beim Eindringen in eine Zelle streift das Virus seine äußere Hülle ab. Deren Proteinbestandteil löst dann bei sensiblen Nachbarzellen eine überschießende Autophagie aus, die in die Apoptose mündet. Auf diese Weise dezimiert HIV auch unbefallene Abwehrzellen dieser Sorte. Der massive Verlust führt schließlich zum ausgeprägten Krankheitsbild, dem erworbenen Immunschwächesyndrom Aids.

Zuarbeiter für das Immunsystem

Eine reguläre Autophagie vermag noch mehr, als Krankheitserreger direkt zu beseitigen. Denn sie spielt auch bei der angeborenen und der erworbenen Immunität mit (siehe Kasten links). Autophagosomen helfen zum Beispiel, Erreger oder typische Moleküle davon bestimmten Rezeptoren zu übergeben – nach dem Englischen *toll-like-receptors* kurz TLRs genannt. Diese Untergruppe von Abwehrmolekülen arbeitet als eine Art Groberkennungsdienst für Erregerkategorien und steuert danach die angeborene Immunreaktion.

Ein Erreger im Zytoplasma würde den TLRs allerdings verborgen bleiben, weil deren Bindungsstelle vom Zytoplasma weggerichtet ist: Sie zeigt entweder in den Zellaußenraum oder ins Innere eines so genannten Endosoms (einer weiteren Art der membranumhüllten Bläschen im Zellinneren). Autophagosomen können nun die Erreger oder deren Bestand-

AUTOPHAGIE GEGEN KEIME

Zu den Erregern, die dadurch beseitigt werden können, gehören:

- *Mycobacterium tuberculosis*, das Tuberkulosebakterium
- Vertreter der Gattungen *Shigella* (Erreger der Bakterienruhr) und *Salmonella*, die Magen-Darm-Probleme verursachen
- Gruppe-A-Streptokokken, die unter anderem Angina und Scharlach hervorrufen
- Listerien, die beispielsweise in Rohmilchkäse vorkommen und bei immungeschwächten Menschen zu tödlichen Bakterieninfektionen führen können
- *Francisella tularensis*, ein Bakterium, das die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta als geeignet für Bioterror-Anschläge einstufen
- *Toxoplasma gondii*, ein Protozoon (Einzeller) und einer der wichtigsten opportunistischen Krankheitserreger bei Aidspatienten

» FORTSETZUNG AUF S. 68

NEUE WAFFEN GEGEN KRANKHEITEN

Die Autophagie in bestimmten Zellarten zu intensivieren, zu drosseln oder sonstwie zu manipulieren, könnte einmal das medizinische Arsenal erweitern. Hier sind nur einige Beispiele für mögliche therapeutische Ansätze aufgeführt.

KRANKHEIT	STRATEGIE	ZIEL
Krebs	Autophagie in Tumorzellen unterdrücken	soll Tumorzellen daran hindern, Teile des eigenen Zytoplasmas zu verzehren und dadurch in sauerstoff- und nährstoffarmen Milieus zu überleben
Krebs	Autophagie in Zellen intensivieren, wenn hohes Krebsrisiko besteht	soll die Wahrscheinlichkeit von Mutationen und von Sekundärtumoren verringern, wenn sich infolge beeinträchtigter Autophagie DNA schädigende Moleküle in der Zelle anhäufen
Huntington-Krankheit	Autophagie mit Hilfe von Rapamycin (Siroli-mus) verstärken	soll die toxischen Proteinansammlungen entfernen helfen, die sich in den Nervenzellen anreichern
Tuberkulose	Autophagie intensivieren	soll die Erreger eliminieren helfen, die sich im Zytoplasma verbergen – sowohl bei erkrankten Menschen als auch bei beschwerdefreien Trägern

»» FORTSETZUNG VON S. 65



Vojo Deretic (links) ist Professor für Molekulargenetik und Mikrobiologie am Health Sciences Center der University of New Mexico sowie Professor für Zellbiologie und Physiologie. **Daniel J. Klionsky** (rechts) ist unter anderem Alexander-Ruthven-Professor für Lebenswissenschaften am Life Sciences Institute der University of Michigan sowie Chefredakteur der Fachzeitschrift »Autophagy«.

Deretic, V. (Hg.): Autophagy in Immunity and Infection: A Novel Immune Effector. Wiley-VCH, Weinheim 2006.

Rubinsztein, D. C. et al: Potential Therapeutic Applications of Autophagy. In: Nature Reviews Drug Discovery 6, S. 304–312, April 2007.

Shintani T., Klionsky D. J.: Autophagy in Health and Disease: a Double-Edged Sword. In: Science 306, S. 990–995, 5. Nov. 2004.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/972371.

teile aus dem Zytoplasma fischen und einem TLR-bestückten Endosom übergeben (siehe mittlere Grafik im Kasten S. 64). Darin kommen die Erregermoleküle mit der richtigen Seite der Rezeptoren in Kontakt, und diese Bindung signalisiert der Zelle, Interferone zu produzieren. Das sind Substanzen, die zum Beispiel die Vermehrung von Erregern unterdrücken helfen. Diese angeborene Immunreaktion bekämpft die Infektion vom ersten Moment an – sie erfordert keine Vorlaufzeit, wie sie etwa für den Aufbau einer hochspezifischen, erworbenen Immunantwort benötigt wird.

Autophagosomen können aber auch zur Letzteren beitragen. Ein Beispiel: Wenn ein Virus ins Zytoplasma eindringt und die Zelle dazu zwingt, virale Proteine zu erzeugen, verschlingen die Autophagosomen ein paar davon und schleusen sie in eine andere Sorte von Endosomen ein, deren Membranen so genannte MHC-II-Moleküle enthalten. In diesem Zellabteil wird das virale Protein partiell zerlegt und ein Bruchstück davon von der Fangseite eines MHC-II-Moleküls aufgenommen, die wiederum ins Innere des Endosoms weist. Der Fang samt Leimrute wird zur Zelloberfläche transportiert, wo die Mobilmachung für eine adaptive Immunreaktion beginnt. Sie ist zwar langsamer als die angeborene, aber dafür viel spezifischer und effektiver.

Bemerkenswerterweise könnte die Autophagie auch mit der Lebensspanne eines Menschen zu tun haben. Viele Krankheiten treten mit zunehmendem Alter häufiger auf – etwa Krebs oder die Degeneration von Nervenzel-

len. Das liegt möglicherweise zum Teil an einer nachlassenden Autophagie. Nach gängiger Vorstellung erfahren zelluläre Systeme – einschließlich der Autophagie – mit fortschreitendem Alter einen stetigen Funktionsverlust. Vor allem die Systeme, die anomale oder funktionsgestörte Proteine und Organellen entsorgen, arbeiten immer weniger effektiv, so Ana Cuervo Maria vom Albert Einstein College of Medicine in New York. Die resultierende Anhäufung von beschädigten Zellkomponenten würde schließlich Krankheiten auslösen.

Universalinstrument statt Notnagel

Sollte wirklich eine ineffiziente Autophagie daran schuld sein, würde das laut Cuervo erklären, warum eine reduzierte Kalorienaufnahme im Tierexperiment die durchschnittliche Lebensspanne verlängert. Je geringer die Nahrungsmenge (vorausgesetzt, sie enthält alle essenziellen Nährstoffe und unterschreitet kein absolutes Limit), desto länger leben die Tiere. Das Gleiche könnte für Menschen gelten.

Eine reduzierte Nahrungsversorgung – gleichbedeutend mit drohendem Verhungern – veranlasst bekanntlich Zellen, ihre Autophagie hochzufahren. Somit dürfte eine Kalorienreduktion den altersbedingten Rückgang der Autophagie teilweise aufheben und folglich den ständig nötigen Aufräumprozess der Zellen auf einem hohen Niveau halten. Außerdem, so Cuervo, hätten neuere Forschungen gezeigt: Gelingt es bei Versuchstieren, den altersbedingten Rückgang der Autophagie zu unterdrücken, dann lässt sich oft auch die typische Anhäufung von Proteinen vermeiden, die durch Reaktionen mit reaktiven Sauerstoffspezies geschädigt wurden.

Einst sahen Forscher die Autophagie hauptsächlich als Notnagel, der den Zellen Hungerphasen zu überbrücken hilft. Heute wissen wir: Der Prozess beeinflusst in zentraler Weise zahlreiche Faktoren, die sich auf Gesundheit und Krankheit des Menschen auswirken. Die einschlägige Forschung fächert sich derzeit in neue, unerwartete Richtungen auf und liefert einen exponentiell wachsenden Fundus wissenschaftlicher Erkenntnisse. Dabei stehen wir erst am Anfang. Es gilt Wege zu finden, die Autophagie gezielt zu drosseln oder zu beschleunigen. Hier bieten sich viel versprechende therapeutische Möglichkeiten und vielleicht sogar die Chancen, den natürlichen Alterungsprozess zu verlangsamen. Allerdings brauchen wir dazu erst ein weit umfassenderes Verständnis der Mechanismen und der komplizierten biochemischen Signale, von denen die Autophagie abhängt. <