



Bild 1: Die durch die *UniBern Forschungsstiftung* mitfinanzierte Sicherheitswerkbank erlaubt das Arbeiten mit Zellkulturen unter sterilen Bedingungen. Photo: T. Kaufmann, Bern.

Wie Zellen sterben

Unser Körper entwickelt sich aus einer befruchteten Eizelle zu einem komplexen Organismus, bestehend aus Billionen (tausenden Milliarden) einzelner z.T. hoch spezialisierter Zellen. Die meisten Gewebe erneuern sich fortlaufend und garantieren dadurch, dass die Organe ihre Funktion über Jahrzehnte einwandfrei ausüben können. Dies ist nur bei einem Gleichgewicht zwischen Zellwachstum, Zellteilung und Zelltod möglich.

Praktisch jede Zelle in unserem Körper hat die Fähigkeit, durch ein zelleigenes „Selbstmordprogramm“ zu sterben. Dieses gezielte und kontrollierte Sterben ist für den Körper sowohl während der Entwicklung wie auch im erwachsenen und älteren Stadium unerlässlich, damit er gesund bleibt. In der Fachsprache wird der **genetisch programmierte Zelltod Apoptose genannt**. So werden überflüssige, gealterte, geschädigte, defekte oder mit Pathogenen (Krankheitserregern) infizierte Zellen auf eine sichere Art und Weise aus dem Körper entfernt. Jede Sekunde sterben schätzungsweise über eine Million Zellen in unserem Körper ab und werden durch nachwachsende Zellen ersetzt. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die Apoptose einer höchst komplexen Regulation unterliegt, vergleichbar der des Zellwachstums.

Normalerweise wird Apoptose durch Signale innerhalb oder ausserhalb der Zelle ausgelöst. Beispiele dafür sind etwa das Fehlen von Stimulation durch Wachstumsfaktoren ausserhalb der Zellen, irreversible Schädigung des Erbguts (DNA) durch UV- oder Röntgenstrahlen oder Infektion von Zellen durch krankmachende Mikroben. Im Fall von viralen Infektionen erkennen spezialisierte Immunzellen die befallenen Körperzellen und lösen dort gezielt Apoptose aus.

Die Apoptose ist auch ein zentraler Mechanismus zur Vorbeugung der Entstehung von Krebs und vielen immunologischen Erkrankungen. Die Veränderung von angehenden bösartigen Krebszellen schaltet normalerweise deren Selbstmordprogramm an. Die Krebszellen finden aber fast immer einen Weg, diesen Schutzmechanismus zu überlisten. Aus diesem Grund ist die erzwungene Auslösung der Apoptose durch Bestrahlung und die meisten konventionellen Chemotherapien ein zentraler Teil der Strategie von Krebstherapien. Auch im Immunsystem ist die Apoptose zentral, da sie garantiert, dass Immunzellen, die sich gegen den eigenen Körper richten, oder solche, die „zu aktiv“ sind, eliminiert werden. Wenn solche „gefährlichen“ Immunzellen nicht absterben, kann das zu Autoimmunerkrankungen, Allergien und chronischen Entzündungen führen.

Die Gruppe um Professor Dr. Thomas Kaufmann am Institut für Pharmakologie (PKI) beschäftigt sich mit der Regulation ebendieses programmierten Zelltodes und dessen Rolle bei Krebs und immunologischen Erkrankungen. Die Forschung geht zu einem grossen Teil von im Reagenzglas gezüchteten Krebszellen aus (Bild 1).

In der Arbeit mit solchen „*in vitro*“ gezüchteten Zellkulturen werden Wirkstoffe gesucht, mit denen man Krebszellen und „gefährliche“ aktivierte Immunzellen effizienter als bis jetzt möglich abtöten kann (Bild 2). Diese mit viel „Hightech und Knowhow“ synthetisierten Wirkstoffe werden „designed drugs“ genannt und greifen ganz spezifisch einzelne den Zelltod hemmende Proteine an und neutralisieren diese. Damit garantieren sie eine hohe Anti-Tumor Effizienz bei gleichzeitig niedrigen Nebenwirkungen.

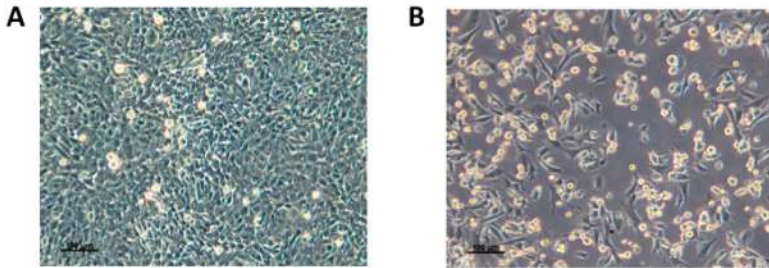


Bild 2: Durchlichtmikroskopie von kultivierten Krebszellen vor (A) und nach (B) Stimulation mit einem neuartigen Wirkstoff, der gezielt den programmierten Zelltod (Apoptose) auslöst. Sterbende Zellen ziehen sich zusammen und lösen sich von der Wachstumsoberfläche ab. Photo: T. Kaufmann, Bern.

Nach fast dreissig Jahren intensiver Grundlagenforschung durch die internationale „Zelltodgemeinschaft“ werden diese BH3-Mimetika genannten Apoptose Modulatoren zur Zeit bei gewissen Arten von Blutkrebs (Leukämien, Krebs von weissen Blutzellen) klinisch getestet. Solche neuen Wirkstoffe können nur durch ein gründliches Verständnis der zu Grunde liegenden biologischen Mechanismen entwickelt werden. Dies wird durch Grundlagenforschung erreicht, wie sie in zahlreichen Labors innerhalb des akademischen Umfelds (und zu einem kleineren Teil auch in der Privatwirtschaft) praktiziert wird. Auch das Labor von Prof. Kaufmann leistet Grundlagenforschung. Seine Gruppe interessiert sich seit Jahren für eine Familie von Apoptose-regulierenden Genen. Die Mitglieder dieser sogenannten ‚BCL-2 Familie‘ können die *Apoptose entweder auslösen oder hemmen*. Die den Zelltod hemmenden Vertreter sind in Krebszellen oft hochreguliert.

Mittlerweile ist klar, dass die BCL-2 Proteine vorwiegend an den Mitochondrien (Zellorganellen) wirken. Diese sind wichtig für die Energieproduktion und den Stoffwechsel innerhalb der Zelle. Wenn Apoptose ausgelöst wird, formiert sich eine Untergruppe der den Zelltod auslösenden Vertreter der Familie neu, oligomerisiert und bildet Poren in der Mitochondrienmembran. Diese Porenbildung ist notwendig für die Apoptose. Die den Zelltod hemmenden Mitglieder können diese „Porenbildner“ durch direkte Bindung neutralisieren. Sie sind das molekulare Ziel der oben erwähnten BH3-Mimetika: synthetische, kleine Moleküle, welche quasi die „Hemmer hemmen“. Sie erlauben dadurch die erneute Aktivierbarkeit der Porenbildner und garantieren dadurch einen funktionierenden programmierten Zelltod.

UniBern Forschungsstiftung

(Berne University Research Foundation)

PORTRÄT

Die *UniBern Forschungsstiftung* unterstützt seit ihrer Gründung im Jahr 1928 die wissenschaftliche Forschung in allen Instituten und Kliniken der Universität Bern.

So spricht sie jährlich rund CHF 300'000.-- an rund 50 Projekte aus allen Forschungsrichtungen. Die Schwerpunkte ihrer Förderungen liegen auf Druckkostenzuschüssen, Konferenzreisen und Forschungsaufenthalten im Ausland sowie der Anschaffung von Apparaten.

Die Stiftung finanziert sich durch den Ertrag aus ihren Wertschriften und die Zuwendungen ihrer Gönnerinnen und Gönner. Zuwendungen werden entweder ohne bestimmten Zweck oder aber für eine bestimmte Forschungsrichtung oder ein bestimmtes Projekt gemacht. Ferner besteht gemäss den Statuten der Stiftung die Möglichkeit, unter eigenem Namen und für eigene Zwecke unter dem Dach der *UniBern Forschungsstiftung* einen eigenen Fonds zu errichten (z.B. Bernadette Berner Fonds zur Förderung der Forschung am Institut für Zellbiologie).

Die Organe der Stiftung bilden der Stiftungsrat, der Vorstand und die Revisionsstelle. Der Stiftungsrat setzt sich aus Vertreterinnen und Vertretern der Universität und der Berner Wirtschaft zusammen.

Weitere Informationen und exemplarische Forschungsprojekte werden auf der Internetseite **www.forschungsstiftung.ch** präsentiert.

Für die Überweisung von Gönnerbeiträgen steht interessierten Firmen und Privatpersonen das Konto Nr. 42 3.304.353.22 bei der Berner Kantonalbank, Clearing Nr. 790, zur Verfügung. IBAN: CH81 0079 0042 3304 3532 2.

Bern, im August 2016

Präsident: Walter Thut, E-Mail: thut@forschungsstiftung.ch;
Geschäftsführerin: Karin Janz, E-Mail: janz@forschungsstiftung.ch;
c/o Gullotti & Partner, Zeughausgasse 20, Postfach 366, 3000 Bern 7;
Tel. Nr. 031 310 50 08, Fax Nr. 031 310 50 09, www.forschungsstiftung.ch