

Gesundheitsstandort Deutschland Vernetzung muss sein

Autophagie und Tumorthherapie Strategie mit Zukunft?

Multivariate Daten Neue statistische Methoden in der KliFo

Magnetic Marker Monitoring Verbesserung für Drug-Targeting

DZKF

www.dzkgf.de

Das Magazin für medizinische Forschung, Innovation und Praxis

FORTSCHRITT DURCH WISSENSTRANSFER

[con-nect]
[con-nect]

DEUTSCHE ZEITSCHRIFT
FÜR KLINISCHE FORSCHUNG

Manipulation der **Autophagie** als neue Strategie in der **Tumorthherapie?**

Durch Autophagie, wörtlich das „Selbstfressen“, verdaut die Zelle Proteine und funktionsunfähige Zellorgane, um die Einzelteile als Baustoffe wieder zu verwenden. Dieses zelleigene Recyclingsystem gewinnt in der Tumorthherapie zunehmend an Beachtung.



Zu den Hauptaufgaben der Autophagie zählt die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase, daher ist sie konstitutiv auf basalem Niveau in allen Zelltypen aktiv. Durch Autophagie werden vor allem beschädigte oder überflüssige Produkte wie lösliche zytosolische Proteine und auch Organellen entfernt. So können die Zusammensetzung des Zytoplasmas und die Größe des endoplasmatischen Retikulums reguliert werden. Autophagie spielt eine Rolle bei der Embryonalentwicklung, Differenzierung, Gewebebildung, Wachstumskontrolle, Immunabwehr, Anpassung an schlechte Umweltbedingungen (Nährstoff-, Sauerstoff- oder Energiemangel), Alterung, Zelltod, zahlreichen Krankheiten und – wie jüngste Ergebnisse gezeigt haben, auch bei Krebs und dessen Therapiesensitivität.

Entdeckung und Vorkommen der Autophagie

Das Wort „Autophagie“ setzt sich aus den griechischen Worten „auto“ (selbst) und „phagy“ (fressen) zusammen. Autophagie bezeichnet Prozesse, bei denen zytosolische Komponenten in einem zelleigenen Recyclingsystem abgebaut werden. Durch diesen lebenswichtigen Vorgang werden geschädigte und funktionslose Proteine oder Organellen verdaut, um die Einzelteile als Baustoffe wieder zu verwenden. Autophagie muss in jeder Zelle auf basalem Niveau ablaufen, um nicht benötigte Zellbestandteile aus dem Verkehr zu ziehen und um Bausteine und Energie für überlebensnotwendige Vorgänge zur Verfügung zu stellen. Ist eine Zelle zu stark geschädigt, so kann sie sich mit Hilfe der Autophagie auch komplett selbst verdauen, also einen kontrollierten Selbstmord begehen.^[1] Autophagie ist ein evolutionär hochkonservierter Prozess und Autophagie-Gene kommen in allen Organismen von der einzelligen Hefe über Pilze und Fruchtfliege bis hin zu Wirbeltieren vor. Zum Beispiel kann der Wurm *Caenorhabditis elegans*, ein genetisch gut erforschtes Tier, sich in Hungerzeiten zurück in eine Art Dauerlarve verwandeln und so längere Zeit überleben. Dieser Dauerzustand wird durch Autophagie eingeleitet.^[2,3] Eine heiße Spur in der

Krebsforschung ist ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Autophagierate und der Resistenz eines Tumors.^[4] Denn möglicherweise könnte man durch eine therapeutische Regulierung der Autophagie Einfluss auf die Entwicklung, Metastasierung und Therapiesensitivität von Krebs nehmen.

Mechanismen der Autophagie

Generell gibt es zwei Abbausysteme für Proteine in der Zelle: Durch den Ubiquitin-Proteasom-Weg werden kurzlebige Proteine der Zellzykluskontrolle oder der Stressantwort selektiv markiert und anschließend degradiert.^[5] Mehr als 90 Prozent der Proteine einer Zelle aber haben eine lange Halbwertszeit, und eine Änderung der Abbaurate dieser langlebigen Proteine kann sowohl die Proteinmasse als auch die Proliferationsfähigkeit einer Zelle verändern. Langlebige Proteine und Organellen können über drei Wege vom Zytoplasma zu den Lysosomen gelangen: Makroautophagie, Mikroautophagie und Chaperonvermittelte Autophagie, wobei der Makroautophagie (meist als „Autophagie“ abgekürzt) der Großteil der intrazellulären Degradation zukommt.^[6] Der Autophagie-Prozess kann schematisch in vier Phasen unterteilt werden: Zum Verdauen wird während der Induktionsphase (1) ein Teil des Zytosols und/oder Organellen von einer autophagischen Isolationsmembran umschlossen und bildet ein Doppelmembranvesikel, das so genannte Autophagosom (2). Die äußere Membran des Autophagosoms fusioniert mit einem Lysosom und setzt die inneren Vesikelbestandteile (autophagischen Körper) ins Lumen frei (3). Das eingeschlossene Material wird von den lysosomalen Enzymen degradiert und recycelt (4).^[7]

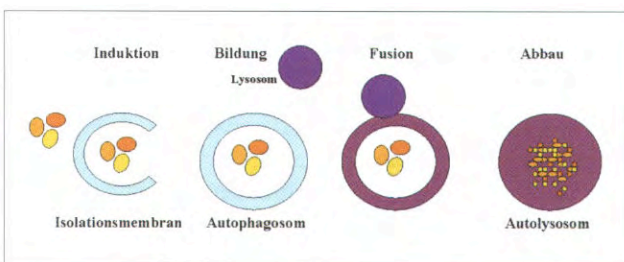


Abbildung 1
Schematische Abfolge der Autophagie.

Der geregelte Ablauf dieses Prozesses von der Bildung bis zum kompletten Abbau des Autophagosoms ist komplex und verlangt die Beteiligung zahlreicher Proteine, Enzyme und Phospholipide. So trägt der PI3-Kinase-Komplex mit dem autophagischen Protein Beclin1 zur Induktion bei. Zwei ubiquitinartige Konjugationssysteme und das Phospholipid Phosphatidylethanolamin sind in die Ausbildung des Autophagosoms involviert. Zum Abbau des Autophagosoms und dessen Inhalt sind zusätzlich lysosomale Hydrolasen notwendig. In Abbildung 2 sind elektronenmikroskopische Aufnahmen von Autophagosomen in einer Tumorzelle gezeigt.

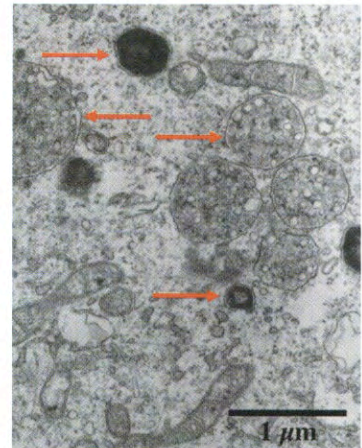


Abbildung 2
Elektronenmikroskopische Aufnahme von Autophagosomen 8 Stunden nach Bestrahlung mit 2 Gy. Die großen Doppelmembranvesikel beinhalten abzubauen- des zytosolisches Material. In den dunklen, kleineren Vesikeln ist der Abbauprozess schon fortgeschritten und der Inhalt bereits in kondensiertem Zustand.

Die Bedeutung der Autophagie in der Onkologie

Autophagie gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Krebsforschung. Mehrere neue Übersichtsartikel beschreiben eine Korrelation zwischen Autophagie- und Apoptosesignalwegen während einer Tumorthherapie.^[8-11] Auch konnte man bei einigen antineoplastischen Therapien die Induktion von Autophagie in humanen Tumorlinien beobachten.^[12-15] Noch nicht vollständig geklärt ist, ob die Autophagie, welche durch eine Tumorthherapie induziert wird, zum Zelltod beiträgt oder aber vielmehr einen Resistenzmechanismus darstellt. Nach Nahrungsentzug erhöht sich die Autophagierate. Dadurch kann die Zelle Proteine und Organellen degradieren und erhält daraus eine Quelle von makromolekularen Vorstufen. Darunter Aminosäuren, Fettsäuren und Nukleotide, welche ansonsten nicht zur Verfügung stehen würden.^[11] Der programmierte Zelltod kann ebenfalls durch Nahrungsentzug induziert werden und einige Daten sprechen dafür, dass eine Hemmung der Autophagie Zellen für Apoptose sensitiviert.^[16-18] Auf einen Tumor bezogen würde dies bedeuten, dass Autophagie zum Überleben beiträgt, wenn eine limitierte Angiogenese zu Nahrungsentzug und Hypoxie führt. Man nimmt daher an, dass eine erhöhte Autophagie-Rate das Wachstum von soliden Tumoren fördert. Dagegen könnte eine reduzierte Autophagie ein nützliches Mittel sein, um das Tumorstadium einzuschränken.^[11] Umgekehrt ist jedoch bekannt, dass eine anhaltende Aktivierung der Autophagie ebenfalls zum programmierten Zelltod führen kann.^[19] Diese Widersprüchlichkeit wird auch aus folgenden Ergebnissen deutlich: Überexpression von Beclin 1 in Mäusen konnte Autophagie induzieren und das Tumorstadium hemmen. Dagegen hemmte eine heterogene Zerstörung des beclin 1 Gens die Autophagie und die Tumorigenese.^[20,21] Diese Tierexperimente werden durch Beobachtungen an Patienten bestätigt: Beim Mamma- und Ovarialkarzinom sowie bei anderen Tumoren liegt oft ein monoallelicher Verlust von beclin 1 vor, der mit einer Hemmung der Autophagie assoziiert ist.^[14] Korrespondierend wurde gezeigt, dass das anti-apoptotische Bcl-2 Protein, das in die Resistenz von Tumoren involviert ist, direkt mit Beclin 1 interagiert, um die Autophagie in Hefe und Säugetierzellen

zu hemmen. Vermutlich trägt diese anti-autophagische Funktion von Bcl-2 dazu bei, die Autophagie auf niedrigem Niveau zu halten, welche dann eher mit Zellüberleben anstelle mit Zelltod kompatibel ist.^[22] Obwohl die Induktion von Autophagie durch zytotoxische Tumortherapien nachgewiesen werden konnte,^[14] bleibt die Frage offen, ob Autophagie wirklich zur Effektivität einer Tumortherapie beiträgt. Vor kurzem im Fachjournal „Cancer Research“ veröffentlichte Daten bringen etwas mehr Klarheit und deuten darauf hin, dass eine Hemmung von Autophagie selektiv strahlenresistente Rektumkarzinomzellen für Radiotherapie sensitiviert, aber keinen Effekt auf sensitive Rektumkarzinomzellen hat, die bereits eine hohe Apoptoserate nach Therapie aufweisen.^[4] Darüber hinaus wurde von zahlreichen bekannten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen in jüngeren Forschungen ein Einfluss auf die Induktion der Autophagie gefunden. Onkogene wie PI3-Kinase, Akt oder mTOR hemmen die Autophagie, wenn sie aktiviert sind, während Tumorsuppressorgene wie p53, PTEN, DAPk, TSC1/TSC2 Autophagie stimulieren, wenn sie mutiert oder epigenetisch stillgelegt wurden.^[23] Deshalb scheint eine Wechselwirkung intrinsischer Eigenschaften eines Tumors mit Autophagiegengen wichtig für das Ergebnis der Autophagie zu sein: Leben oder Tod.

Autophagie: Leben oder Tod?

Zahlreiche Übersichtsartikel aus neuerer Zeit bezeugen eine Korrelation zwischen Autophagie- und Apoptose-signalwegen während der Tumortherapie.^[8,24,25,26] Es ist noch nicht geklärt, ob Autophagie nach einer zytotoxischen Therapie zum Zelltod beiträgt oder aber vielmehr als Resistenzmechanismus genutzt wird. Autophagie fördert das zelluläre Überleben, indem sie das Wachstum unter ungünstigen metabolischen Bedingungen ermöglicht. Bei Nährstoff- oder Sauerstoffmangel erhöht sich die Autophagierate, so dass die Tumorzelle Proteine und Organellen degradieren kann und die daraus gewonnenen makromolekularen Vorstufen an Aminosäuren, Fettsäuren und Nukleotiden zur freien Verfügung hat. Nur durch eine erhöhte Autophagierate wird der Tumorzelle unter hypo-

xischen Bedingungen das Überleben ermöglicht. Ähnlich sieht die Situation bei einer Tumortherapie aus. Die meisten Chemotherapeutika induzieren zelluläre Schäden. Die Autophagie baut die beschädigten Zellbestandteile ab und stellt die Rohstoffe für neue Synthesen zur Verfügung. In dieser Situation könnte Autophagie die Tumorzellen vor einer zytotoxischen Therapie schützen, da sie für genomische Stabilität sorgt. Dagegen steht, dass eine anhaltende Aktivierung der Autophagie zum autophagischen Zelltod führen kann, bei dem sich die Zelle quasi selbst verdaut. Eine Zusammenfassung möglicher Optionen der Manipulation von Autophagie zur Tumortherapie ist in Tabelle 1 gegeben.

Ausgangspunkt	Ursprüngliche zelluläre Reaktion	Behandlungsmethode	Erwartetes Ergebnis
Autophagie-defekte Tumorzelle	Ungebremstes Wachstum, da kein autophagischer Zelltod aktiviert werden kann	Induktion der Autophagie	autophagischer Zelltod
Autophagie-aktive Tumorzelle	Induktion der Autophagie als Schutz vor Antitumortherapie	Hemmung der Autophagie	Sensitivierung für Apoptose

Tabelle 1
Mögliche Strategien zur Tumortherapie durch Manipulation des autophagischen Prozesses.

Ausblick

Die Hemmung der Autophagie in Tumorzellen scheint vom Zelltyp, den individuellen Charakteristika der Mikroumgebung und der Art der therapeutischen Behandlung abzuhängen. Trotz erster Forschungsergebnisse ist eine Prognose darüber, ob eine Hemmung der Autophagie resistente Tumorzellen für eine zytotoxische Therapie sensitivieren könnte, momentan noch schwierig zu stellen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, bevor eine Manipulation von Autophagie-Mechanismen Eingang in die Tumortherapie zum Wohle der Patienten finden kann.

— Anzeige —

**Fachübersetzungen für
Wissenschaft, Medizin und
Medizintechnik**

Context GmbH

Tel.: 0231 - 16936
Email: info@context-dortmund.de

**Optimale Qualität
zu günstigen Preisen**



PROF. DR. RER. NAT. INGRID HERR
Experimentelle Chirurgie - Molekulare OnkoChirurgie
Allgemeine, Viszerale und Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 365, D-69120 Heidelberg
E-Mail: i.herr@dkfz-heidelberg.de
www.klinikum.uni-heidelberg.de/MOC



DR. RER. NAT. ANJA APEL
Experimentelle Chirurgie- Molekulare OnkoChirurgie
Allgemeine, Viszerale und Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 365, D-69120 Heidelberg
E-Mail: anja.apel@uni-heidelberg.de
www.klinikum.uni-heidelberg.de/MOC

LITERATUR

- [1] Ougier-Denis E, Codogno P. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2003; 1603:113-128.
- [2] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: Molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Developmental Cell*. 2004; 6:463-477.
- [3] Meijer AJ, Codogno P. Regulation and role of autophagy in mammalian cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004; 36:2445-2462.
- [4] Apel A, Herr I, Schwarz H, Rodemann HP, Mayer A. Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy. *Cancer Res*. 2008; 68:1485-1494.
- [5] Wilkinson KD. Ubiquitin-dependent signaling: the role of ubiquitination in the response of cells to their environment. *The Journal of Nutrition*. 1999; 129:1933-1936.
- [6] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. Role of the Apg12 conjugation system in mammalian autophagy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2003; 35:553-561.
- [7] Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*. 2000; 290:1717-1721.
- [8] Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death and Differentiation*. 2005; 12:1509-1518.
- [9] Kroemer G, Jaattela M. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5:886-897.
- [10] Kim R, Emi M, Tanabe K, Uchida Y, Arihiro K. The role of apoptotic or nonapoptotic cell death in determining cellular response to anticancer treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32:269-277.
- [11] Hippert MM, O'Toole P S, Thorburn A. Autophagy in cancer: good, bad, or both? *Cancer Res*. 2006; 66:9349-9351.
- [12] Bursch W, Ellinger A, Kienzl H, et al. Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164 384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: the role of autophagy. *Carcinogenesis*. 1996; 17:1595-1607.
- [13] Paglin S, Hollister T, Delohery T, et al. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Cancer research*. 2001; 61:439-444.
- [14] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, Kondo S. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2005; 5:726-734.
- [15] Amaravadi RK, Yu D, Lum JJ, et al. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma. *J Clin Invest*. 2007.
- [16] Lum JJ, Bauer DE, Kong M, et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell*. 2005; 120:237-248.
- [17] Boya P, Gonzalez-Polo RA, Casares N, et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2005; 25:1025-1040.
- [18] Gonzalez-Polo RA, Boya P, Pauleau AL, et al. The apoptosis/autophagy paradox: autophagic vacuolization before apoptotic death. *J Cell Sci*. 2005; 118:3091-3102.
- [19] Yu L, Alva A, Su H, et al. Regulation of an ATG7-beclin 1 program of autophagic cell death by caspase-8. *Science*. 2004; 304:1500-1502.
- [20] Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest*. 2003; 112:1809-1820.
- [21] Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:15077-15082.
- [22] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*. 2005; 122:927-939.
- [23] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008; 451:1069-1075.
- [24] Hippert MM, O'Toole PS, Thorburn A. Autophagy in cancer: good, bad, or both? *Cancer Research*. 2006; 66:9349-9351.
- [25] Kim R, Emi M, Tanabe K, Uchida Y, Arihiro K. The role of apoptotic or nonapoptotic cell death in determining cellular response to anticancer treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2006; 32:269-277.
- [26] Kroemer G, Jäättelä M. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nature Reviews Cancer*. 2005; 5:886-897.

Anzeige

Children's Choice

Machen auch Sie mit!

Im Internet finden Sie weitere Infos zu CC.

Children's Choice e.V.
c./o. Geelen & Geelen GmbH
Gut Keferloh
D-85630 Grasbrunn b. München
Telefon 089/45 67 29-20
Telefax 089/45 67 29-18
info@cc-the-world.net

Spendenkonto:
VR Oberhaching-Wolfratshausen
Kto.-Nr. 2532085 · BLZ 70166486

Sie bekommen diese Pins automatisch bei Eingang Ihrer Spende. Bestellen Sie für sich und Ihre Bekannten diesen Pin und setzen auch Sie damit ein Zeichen für Ihre Bereitschaft, für die Sache der Kinder in dieser Welt einzutreten.



Die DZKF unterstützt **Children's Choice**.
Werden auch Sie offizieller Sponsor von **CC**.

www.CC-the-world.net