

**Laudatio zu Ehren von Prof. Dr. John F. R. Kerr und Prof. Dr. H. Robert Horvitz,
Empfänger des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises am 14. März 2000**

Rino Rappuoli

Leben und Tod sind solch fundamentale Fragen menschlicher Existenz, dass sie von den primitiven menschlichen Gesellschaften bis zu modernen entwickelten Kulturen ein Privileg der Philosophie und der Religion waren. Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis des Jahres 2000 wird an zwei Wissenschaftler verliehen, die durch ihre Entdeckung und Erforschung der Apoptose in der Lage sind, eine rationale, wissenschaftliche Antwort auf solch fundamentale Fragen zu geben. Ich behaupte, dass diese Entdeckung sehr wohl den hohen Erwartungen des ersten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises im neuen Jahrtausend entspricht.

Die Apoptose ist das vielleicht revolutionärste Konzept, das je in den Biowissenschaften Einzug gehalten hat, weil es zeigt, dass der Tod ein fundamentaler Teil des Lebens ist und dass aktiver und richtig programmierter Tod notwendig ist, damit das Leben weitergehen kann. Wie sind die beiden Preisträger zu der Entdeckung gekommen, dass Leben und Tod Teil des selben Prozesses sind und dass es das Eine ohne das Andere nicht gibt?

Der natürlich auftretende Zelltod wurde schon viele Male im 19. Jahrhundert beschrieben, hauptsächlich von deutschen Wissenschaftlern. Der erste Bericht darüber, dass in der Entwicklung Zellen natürlich sterben, stammt von Carl Vogt aus dem Jahr 1842, und er beschrieb den Zelltod in Rückenstrang und angrenzenden Knorpeln von gestaltverändernden Kröten. Darauf folgte 1864 August Weismann, der den massiven Zelltod bei der Verpuppung von Diptera (Zweiflügler) beschrieben hat. Stieda schilderte 1872 die Zerstörung der Chondrozyten (Knorpelzellen) während des Knochenwachstums. 1885 hat Flemming die natürliche Rückbildung des Ovarial-Follikel beschrieben und nannte ihn "Chromatolysis", ein Wort, das für diesen Typ des Zelltods für die folgenden 30 Jahre benutzt wurde. Dem Phänomen "Zelltod sowie dem Abbau oder der Degeneration des Gewebes" wurde damals nicht die notwendige Bedeutung zuerkannt. Erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts begann das Interesse am natürlichen Zelltod. Die ersten Berichte beschrieben wiederum den natürlichen Zelltod als Rückbildung zu einem phylogenetischem Rudiment und Gewebedegeneration.

Die Vorstellung vom natürlich eintretenden Zelltod änderte sich komplett im Jahre 1972 als J.F.R. Kerr zusammen mit seinen Mitarbeitern A.H. Wyllie und A.R. Currie in einer Veröffentlichung im *British Journal of Cancer* aufzeigte, dass der natürliche Zelltod nicht eine Rückbildung oder Degeneration des Gewebes, sondern ein aktives, von Natur aus programmiertes Ereignis darstellt, welches essentiell für die Organentwicklung ist. Der Unterschied in der Betrachtungsweise in Hinblick auf dieses Phänomen war dramatisch: Natürlicher Zelltod, welcher bis zu einem bestimmten Punkt als negativ, degenerativ und als zerstörend angesehen wurde, wurde plötzlich Teil eines positiven, programmierten, konstruktiven Prozesses, welcher notwendig für die Entwicklung ist. Prof. Kerr war sich der Bedeutung seiner Entdeckung bewusst und beschloss, dass ein neuer Name für diese Art von natürlichem Zelltod erforderlich ist und nannte ihn "Apoptose". In der gleichen Veröffentlichung beschreibt Prof. Kerr mit bemerkenswerter Präzision die morphologischen Besonderheiten der apoptotischen Zellen.

Eine neue Betrachtung des Zelltodes, der nun als ein aktives programmiertes morphologisches Ereignis in gesunden reifen Geweben angesehen wird und verantwortlich für die fokale Zellelimination während der Entwicklung ist, brauchte fast eine Dekade, um in die molekulare Welt Einzug zu halten. Dies geschah, als H.R. Horvitz Untersuchungen an Nematoden (*Caenorhabditis elegans*) durchführte und dabei Gene identifizierte, die der Apoptose zugeordnet werden konnten, und damit zeigte, dass der Zelltod das Ergebnis einer programmierten intrazellulären Kaskade von genetisch festgelegten Schritten darstellt. Die zwei Gene mit Namen *ced3* und *ced4*

(wobei *ced* für Zelltod steht) zeigten sich essentiell für den Tod von 131 Zellen, was normalerweise während der Entwicklung zu einem 1000-Zellenwurm passiert. Diese beiden oben genannten Beobachtungen verliehen der Apoptose eine neue Dimension, als nämlich ähnliche Gene mit ähnlichen Funktionen im Menschen entdeckt wurden: Man stellte fest, dass das Protein, welches von dem *ced3*-Gen kodiert wird, dem Human-Protein ICE (interleukin-1 converting enzyme) ähnlich ist. Es ist eine Protease mit einem Cystein im aktiven Zentrum, die die Target-Proteine spezifisch am Aspartat spaltet und die heute zu der großen Familie der Proteasen, bekannt als Caspasen, gehört.

Heute gibt es keinen Aspekt des Lebens, der für ein normales Funktionieren nicht den apoptotischen Tod benötigt. Apoptose ist während der gesamten Entwicklung notwendig, bei der Entwicklung von Organen genauso wie bei der Ausbildung von Körperteilen, aber auch, um Strukturen zu eliminieren, die nicht mehr benötigt werden, wie z.B. der Schwanz der Kaulquappe, wenn sie sich in einen Frosch verwandelt. Immunität beruht größtenteils auf Apoptose, um selbstreaktive Lymphozyten zu entfernen, um Suizid bei virusinfizierten Zellen auszulösen und um normal aktivierte Lymphozyten zu entfernen, nachdem sie ihre Aufgabe erledigt und die Immunantwort beendet haben. Geschädigte Zellen werden oft durch Apoptose entsorgt: Zellen können irgendwie erkennen, wenn ein Teil von ihnen zerstört ist, und begehen Selbstmord. Zum Beispiel, wenn Mitochondrien beeinträchtigt sind, schütten sie Cytochrom c aus, ein Protein, das normalerweise seine Funktion im Elektronentransportprozess zur Gewinnung von ATP hat. Sobald das Cytochrom c ins Zytoplasma gelangt, aktiviert es die Caspase-Proteasen, die daraufhin die Apoptose auslösen. Der Tumor entgeht während seiner Entwicklung der Apoptose. Dies passiert gewöhnlich durch Inaktivierung des Tumorsuppressorproteins p53, das Apoptose bei abnormaler Zellteilung einleitet. Pflanzenresistenz-Gene kontrollieren den lokal begrenzten Zelltod und verhindern die Ausbreitung von pathogenen Infektionen. Humane pathogene Bakterien induzieren Apoptose, indem sie das Protein (ipaB), welches spezifisch Caspasen bindet und damit eine massive Gewebsapoptose auslöst, ausschütten. Viren haben apoptoseblockierende Faktoren entwickelt, die das Überleben von infizierten Zellen ermöglichen.

Zusammengefasst zeigt sich, dass Apoptose streng an die normale Entwicklung und an den größten Teil der physiologischen Grundlagen des Lebens gekoppelt ist, sowohl beim Lebewesen als auch bei der Pflanze. Folglich kann jedes Ungleichgewicht in diesem Prozess zu Krankheiten wie Tumoren, degenerativen Erkrankungen und Infektionen führen. Das präzise molekulare Wissen über fundamentale Ereignisse, die an der Apoptose beteiligt sind, ist heute Gegenstand intensiver Studien, bei denen man bestrebt ist, Medikamente zu entwickeln, die Apoptose verhindern oder induzieren, um damit Krankheiten zu behandeln. In einer ersten Darstellung wurde berichtet, dass man durch eine unterdrückte Apoptose eine Infektion behandeln kann, indem man das Absterben der Nervenzellen bei einer Meningitis verhindert. Dies ist die Erste von vielen Anwendungen, die sich aus der Entdeckung der Apoptose ergeben werden.

Zum Schluss möchte ich Ihnen einige Zahlen nennen, die die Bedeutung des Konzepts der Apoptose in der heutigen medizinischen Forschung und den wichtigen Beitrag, den die heutigen Preisträger in der Entwicklung dieses Gebiets geleistet haben, untermauern. Seit der ersten Beschreibung dieses Phänomens 1972 bis zum 01. März 2000 sind auf dem Gebiet der Apoptose 31.755 wissenschaftliche Arbeiten publiziert wurden. Interessant dabei ist die Tatsache, dass im Jahre 1980, das heißt 8 Jahre nach der ersten Publikation von Prof. Kerr, nur 6 wissenschaftliche Arbeiten über Apoptose publiziert wurden. 10 Jahre später, gefolgt von den maßgebenden Arbeiten von Prof. Horvitz, war die Anzahl der publizierten Arbeiten auf dem Gebiet der Apoptose auf 100 gestiegen. Allein im Jahre 1999 wurden 8.045 wissenschaftliche Arbeiten auf diesem Gebiet publiziert. Damit hat Apoptose die Zahl der wissenschaftlichen Arbeiten, die 1999 über HIV publiziert wurden und bei 7.701 lagen, übertroffen. Dieser Trend wird anhalten, da das Verständnis der Apoptose nicht nur unser Wissen über lebende Organismen vergrößern, sondern auch eine essentielle Rolle bei der Entwicklung neuer Therapien spielen wird.