

# Synthetische Phospholipide als Antitumormittel: ein neues Konzept

A. Matzke, H. F. Krug, ITG; U. Massing, Klinik für Tumorbilogie, Freiburg

## Alkylphosphocholine – Synthetische Abwandlung biologischer Lipide.

Lipide besitzen ein breites Spektrum biologischer Funktionen. Zum einen dienen sie als Brennstoff, zum anderen sind sie wichtige strukturbildende Bausteine der Zellen. Lipide aus der Gruppe der Phospholipide (Abb. 1, oben) sind neben den Proteinen maßgeblich am Aufbau zellulärer Membranen beteiligt. Biologische Membranen sind schichtartige Strukturen, ihre Dicke liegt meist zwischen 6 und 10 nm. Die Zellmembran bildet da-

bei die wichtige Grenze der Zelle gegenüber ihrer äußeren Umgebung, die intrazellulären\* Membranen begrenzen die verschiedenen Reaktionsräume in der Zelle und sorgen so für eine Einteilung der Zelle in funktionell unterschiedliche Abteilungen.

Neben ihrer strukturgebenden Rolle beim Aufbau zellulärer Membranen haben Phospholipide auch signalübermittelnde Funktion, ohne die sich Zellen untereinander nicht verständigen könnten. Es gäbe kein kontrolliertes Wachstum und vielzellige Le-

bewesen wie der Mensch könnten nicht existieren. An den Zellmembranen sind Enzyme\* tätig, die den Abbau der Phospholipide durchführen: die Phospholipasen\*. Durch sie erzeugte Spaltprodukte der Lipide (Abb. 1) können dann im Zytosol\* aber auch außerhalb der Zelle als Signalmoleküle wirken und spezifische Reaktionen der Zelle auslösen [1]. Die durch solche Lipidabkömmlinge ausgelösten Reaktionen sind sehr vielfältig. Eine besondere Bedeutung bei der Erzeugung von Signalmolekülen aus Lipiden hat die Phospholipa-

\* Diese Begriffe sind im Glossar erläutert.

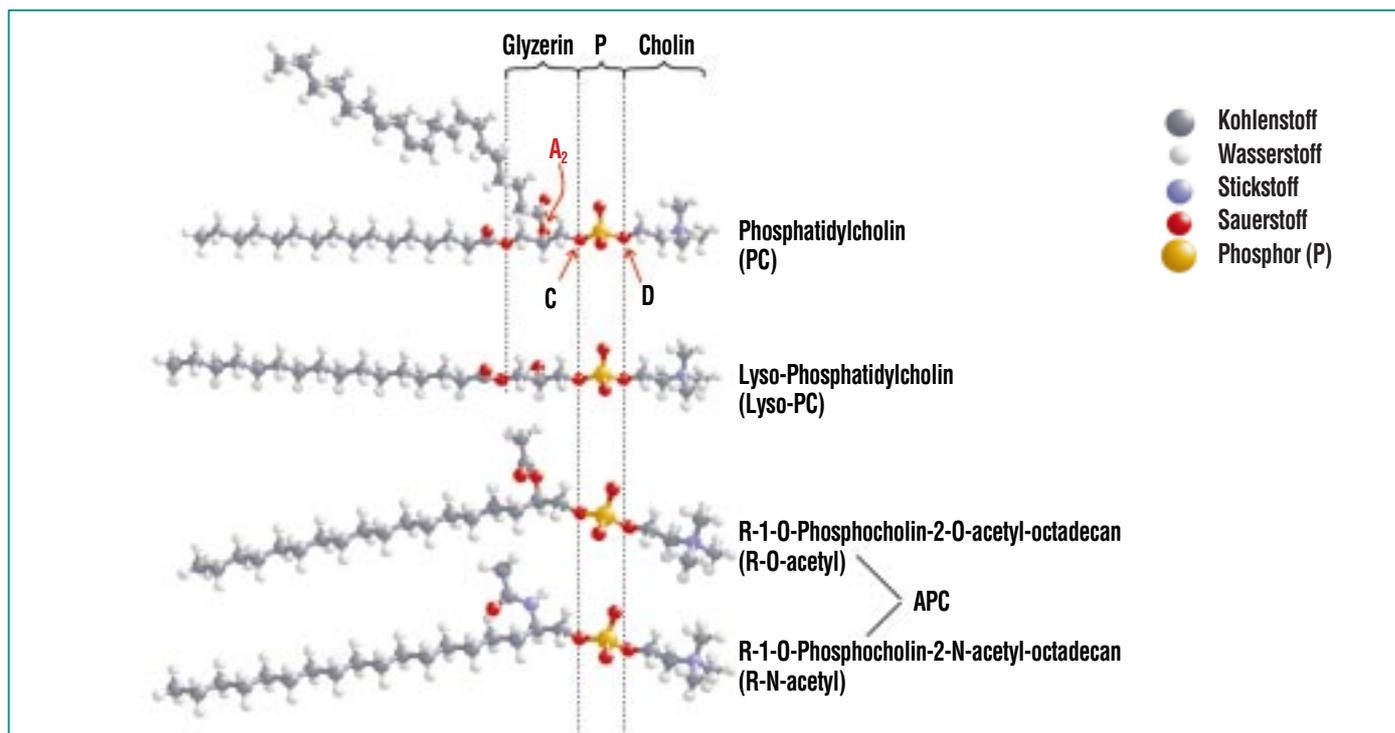


Abb. 1: Vergleich natürlicher und synthetischer Lipide. Oben: Phosphatidylcholin (PC), das Hauptlipid der zellulären Membranen mit den Angriffsstellen der Phospholipasen A<sub>2</sub>, C und D. PC ist auf dem dreiwertigen Alkohol Glycerin aufgebaut, dessen Alkoholgruppen mit zwei Fettsäuren und einem Phosphorsäurerest verestert sind. Darunter: ein Lysolipid, wie es nach der Aktivierung der Phospholipase A<sub>2</sub> durch Abtrennung einer Fettsäure aus der 2-Position des Glyceringerüsts entsteht. Unten: 2 Beispiele synthetischer Phospholipide (R-O-acetyl und R-N-acetyl); diese besitzen kein Glyceringerüst, sondern bestehen aus einer durchgehenden Kohlenstoffkette von 18 Atomen (Octadecan). APC: Alkylphosphocholine.

se A<sub>2</sub> (vgl. Abb. 1). Dieses Enzym schneidet bei Bedarf, auf einen Befehl der Zelle hin, ein PC auseinander, wodurch eine freie Fettsäure und ein Lyso-PC entstehen. Bei dieser Fettsäure handelt es sich meist um Arachidonsäure, die dann zu verschiedenen Signalmolekülen, den Eicosanoiden\* umgebaut wird. Alle Signalmoleküle, die aus Lipiden entstehen, werden allgemein als Lipidmediatoren bezeichnet. Sie tragen zur Abwehr des Körpers gegen Infektionen und Entzündungen bei und locken Abwehrzellen des Immunsystems an. Sie können Schmerz und Fieber auslösen oder regulieren die Kontraktion der glatten Muskulatur im Magen-Darm Trakt bzw. in Gefäßen und Bronchien (Migräne, Kopfschmerz, Asthma). Auch Lyso-PC und verwandte Strukturen, wie die Lysophosphatidsäure, sind als Botenstoffe an Wachstum und Differenzierung\* der Zellen beteiligt. Insbesondere Lysophosphatidsäure hat hormon- und wachstumsfaktorähnliche Funktion und regt Zellen zur Teilung (Proliferation\*) an.

Die synthetischen Phospholipide, die in den von uns durchgeführten Studien als Antitumormittel untersucht wurden, gehören zur Gruppe der Alkylphosphocholine (APC) und sind strukturell vergleichbar zu den Phospholipiden der Zelle (Abb. 1, unten). Im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Lipiden sind die synthetischen Vertreter in ihrer chemischen Struktur leicht verändert. Dies bedeutet, dass sie durch Phospholipasen nicht mehr oder nur schlecht abgebaut werden können. Sie sind daher wesent-

lich stabiler als die natürlich vorkommenden Lipide und ihre Verweildauer in der Zelle ist erheblich verlängert. Die neuen Verbindungen haben also einen Vorteil gegenüber ihren natürlichen Congeneren\*, sie können wesentlich länger wirken.

### Die Zellmembran als Angriffspunkt der Tumorthherapie.

Ursprünglich wurden die APC hergestellt, um damit den Mechanismus bzw. die Arbeitsweise von Phospholipasen zu untersuchen. Sie sind als Substratanaloga d.h. „falsche Substrate“ den Phospholipasen angeboten worden, um aufzuklären, wie ein Enzym ein Phospholipid spaltet. Bald stellte sich jedoch heraus, dass diese Verbindungen das Wachstum von Zellen erheblich beeinträchtigen, ja sogar zum Tod der Zellen führen können. Besonders Tumorzellen waren hiervon betroffen. Folglich kam der Gedanke auf, diese Verbindungen auf eine mögliche antitumorale Wirkung hin zu untersuchen und neue Medikamente daraus zu entwickeln [2, 3].

Zwei antitumoral wirksame APC sind bereits soweit untersucht worden, dass sie heute in der Tumorthherapie eingesetzt werden können. Edelfosin® wird in klinischen Studien zur Behandlung von Leukämien erprobt und Miltefosin® wird als Salbe gegen Hautmetastasen bei Brustkrebspatientinnen erfolgreich in der Klinik eingesetzt [4–7]. Im Zusammenhang mit diesen lipidähnlichen Verbindungen bestehen jedoch noch erhebliche Nachteile. Beide

Verbindungen werden von den Patienten nicht gut vertragen. Es treten massive Nebenwirkung im Magen-Darm Bereich auf, so dass eine systemische\* Verabreichung nur schwer realisierbar ist [8]. Des Weiteren ist kaum etwas über ihren Wirkmechanismus\* bekannt.

Auf Grund dieser Schwierigkeiten haben wir neue Substanzen entwickelt, um die Eigenschaften der APC zu verbessern: weniger Nebenwirkungen bei gleichbleibend oder besserer Antitumorwirkung. Zudem sollten die neuen Substanzen zur Untersuchung des Wirkmechanismus verwendet werden.

In Rahmen unserer Arbeit wurden acht neue Verbindungen synthetisiert [9, 10]. Die Wirksamkeit der neuen Strukturen wurde zunächst an Zellkultursystemen von menschlichen Tumorzellen überprüft. Diese Zellen sind vor Jahren aus Patienten mit verschiedenen Tumoren isoliert worden. Da sie sich beliebig vermehren lassen, spricht man von Zelllinien\*. Ein gutes System zur Untersuchung der Wirkung von Antitumormitteln ist die in den 70er Jahren aus einer Patientin mit akuter promyeloischer Leukämie isolierte Zelllinie HL-60.

Die neuen Verbindungen wurden in diesen Zellkultursystemen auf ihre Wirksamkeit hin überprüft. Bei der Behandlung von HL-60 Zellen mit den neuen APC zeigte sich, dass die APC die Tumorzellen am Wachstum hinderten und diese zum Absterben brachten. Ein Maß für die Wirksamkeit eines Toxins\* ist der LD<sub>50</sub>-Wert\*. Dieser Wert ist definiert als diejenige

Konzentration eines Wirkstoffes, bei der die Hälfte aller behandelten Zellen stirbt. Für die wirksamsten Verbindungen wurden sehr niedrige LD<sub>50</sub>-Werte zwischen 4 µM und 10 µM gefunden. Damit zeigten sich die neuen Substanzen in unserem Testsystem wirksamer als die beiden bereits in der Tumorthherapie eingesetzten Therapeutika Edelfosin® und Miltefosin® [11]. Die weitergehenden Untersuchungen zum molekularen Wirkmechanismus wurden mit denjenigen Verbindungen durchgeführt, deren LD<sub>50</sub>-Werte am niedrigsten waren.

### Zelltod durch APC: Apoptose oder Nekrose?

Neben der simplen Feststellung, ob eine Zelle stirbt oder nicht, wurde nachfolgend von uns die Frage gestellt, wie dieser Zelltod herbeigeführt wird und nach welchem Schema er abläuft. Dabei waren grundsätzlich zwei Möglichkeiten für die Wirkung der APC denkbar: (a) die synthetischen Lipide ähneln den natürlichen Lysolipiden (vgl. Strukturen in Abb. 1) und „lösen wie diese die Membranen der Zelle auf“, was zum Untergang der Zelle führt; (b) die APC können vergleichbar zu den Lipidmediatoren Signalwege, die zum Zelltod führen, auslösen [vgl. 12].

Beide Wege unterschieden sich erheblich in der Art und Weise, wie die Zelle den jeweiligen Prozess durchläuft, sowie in den Auswirkungen für den gesamten Organismus. Daher soll diesem Punkt noch etwas mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Derzeit sind mindestens zwei morphologisch und biochemisch unterscheidbare Prozesse des Zelltodes bekannt (Abb. 2).

- Der toxische Zelltod, bezeichnet als Nekrose\*
- Der programmierte Zelltod, bezeichnet als Apoptose\*

Hohe Konzentrationen von Schadstoffen, Vergiftungen (z. B. Bienenstich), Verätzungen (Säuren/Laugen) oder andere schädigende Einwirkungen führen meist zu einer Nekrose. Die betroffenen Zellen schwellen an (Abb. 2, Nekrose 1), erleiden irreparable Schäden und platzen schließlich (Abb. 2, Nekrose 2). Der gesamte Zellinhalt wird unkontrolliert in die Umgebung freigesetzt, woraus ein Entzündungsherd entsteht. Die unmittelbare Umgebung der betroffenen Zellen wird mit in dieses Geschehen einbezogen und anschließend können ganze Organe in ihrer Funktion eingeschränkt sein. Aus medizinischer Sicht ist diese Art des Zelltodes in

der Tumorthherapie unerwünscht, denn die Tumorzellen sollen ohne erkennbaren Nachteil für den Organismus entfernt werden.

Niedrige Dosen von bestimmten Schadstoffen, DNA\*-Schädigung oder direkte Wechselwirkung mit bestimmten Rezeptoren der Zellmembran lösen in den Zellen das genetische Programm der Apoptose aus. Die Zellen sind am Prozess der Apoptose aktiv durch Bereitstellung von Energie und den dazu notwendigen Enzymen beteiligt. Die Apoptose läuft unter streng kontrollierten Bedingungen ab und ist essentiell notwendig für eine korrekte Entwicklung eines Organismus [14, 15]. Der Ablauf dieses Vorgangs ist kompliziert reguliert und variiert je nach Zell- oder Organtyp. Vereinfacht lassen sich die wesentlichen Schritte wie folgt zusammenfassen: die betroffenen Zellen schrumpfen und das Zytoplasma verdichtet sich (Abb. 2, Apoptose 1). Zusätzlich wird das genetische Material, die DNA, enzymatisch in kleine,

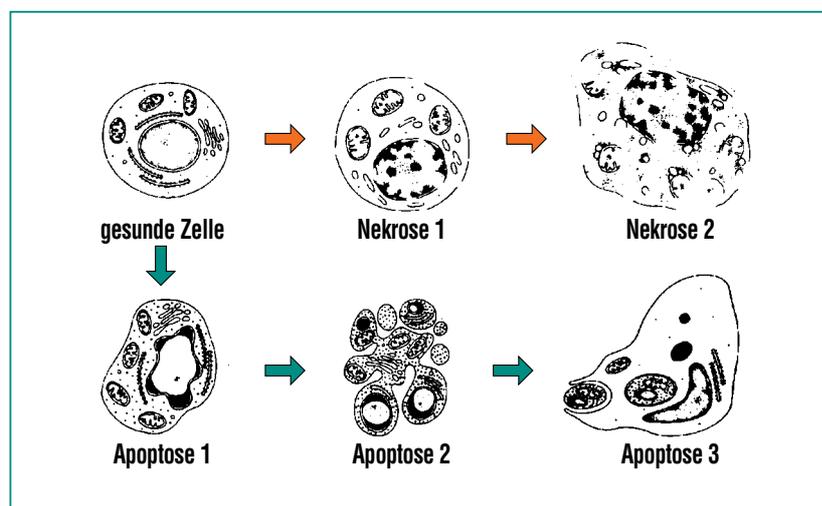


Abb. 2: Schema der ultrastrukturellen Veränderungen während des Ablaufs des apoptotischen und nekrotischen Zelltodes (verändert nach [13]).

einheitliche Stücke zerschnitten (DNA-Fragmentierung). Die gesamte Zelle wird kontrolliert abgebaut. Die daraus entstehenden Bruchstücke werden in kleine Vesikel\* verpackt, die von einer intakten Zellmembran umschlossen sind (Abb. 2, Apoptose 2). Diese Vesikel, auch „apoptotic bodies“\* genannt, werden dann im Körper von den allgegenwärtigen Fresszellen des Immunsystems aufgenommen und verdaut (Abb. 2, Apoptose 3). Die Apoptose ist ein genetisch programmierter Vorgang, der dem Organismus die Möglichkeit gibt, geschädigte oder unerwünschte Zellen ohne Folgeschäden auszusortieren [15].

Wie im folgenden ausgeführt wird, konnten wir klar zeigen, dass APC in den Tumorzellen einen spezifi-

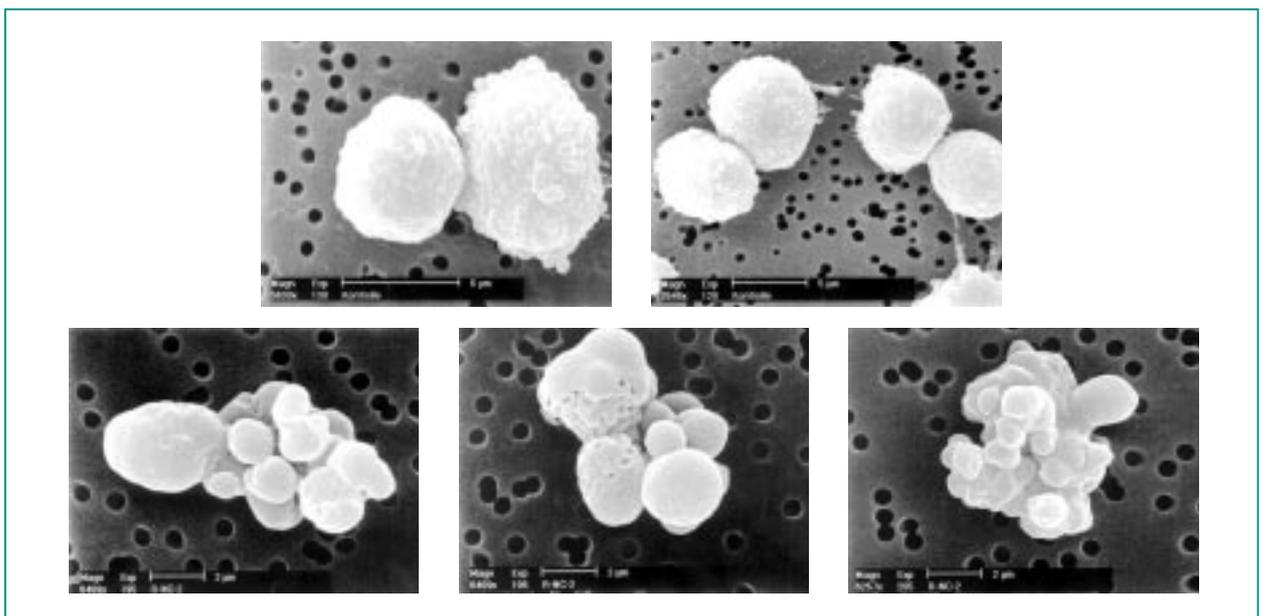
schen Signalweg auslösen, der zur Apoptose führt [16]. Durch die Induktion\* dieses Prozesses werden die Tumorzellen abgetötet.

### Unterdrückung der Apoptose kann zur Entstehung von Tumoren führen.

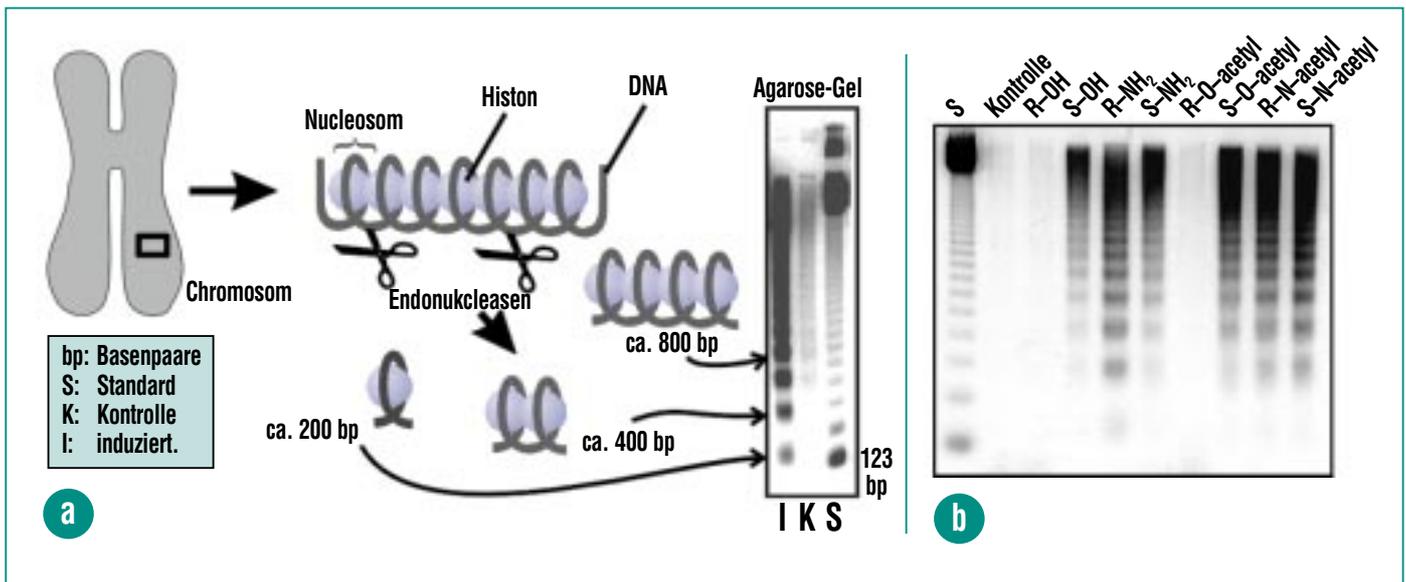
Bisher wurde die Entstehung von Krebs fast ausschließlich auf ein vermehrtes Zellwachstum genetisch veränderter (mutierter) Zellen zurückgeführt. Mittlerweile ist deutlich geworden, dass auch eine Fehlregulation des Zelltodes eine Zellpopulationen aus dem Gleichgewicht bringen kann. Insbesondere die Zellen, die gegen eine Induktion der Apoptose unempfindlich geworden sind, können unkontrolliert wachsen und Tumoren bilden.

Für eine effektive Tumorthherapie wird daher vermehrt der Induktion der Apoptose Aufmerksamkeit geschenkt. Substanzen, die selektiv den Zelltod auslösen können, wären die besten Kandidaten, die Fehlregulation der Apoptose in Tumorzellen zu kompensieren und den Tod der Tumorzellen herbeizuführen.

Inwieweit die Apoptose tatsächlich ausgelöst wird, lässt sich anhand verschiedener Parameter überprüfen. Eine „offensichtliche“ Möglichkeit ist die Betrachtung einer apoptotischen Zelle in dem Stadium, in dem sie ihre Bruchstücke in die apoptotic bodies verpackt. Dieser Vorgang an der Zelloberfläche, auch Blebbing\* genannt, kann mikroskopisch besonders gut veranschaulicht werden (Abb. 3).



**Abb. 3: Elektronenmikroskopische Bilder von HL-60 Leukämiezellen. Die Bilder verdeutlichen die Unterschiede in Form und Aussehen der Tumorzellen (unbehandelte Kontrolle, obere Reihe) hervorgerufen durch eine Behandlung mit APC. Die Bildung der blasenartigen Ausstülpungen der Zellmembranen, die charakteristisch für Zellen in der Apoptose ist, kann deutlich beobachtet werden (untere Reihe). Aufnahmen: H. Thiele, ITU.**



**Abb. 4: DNA-Fragmentierung – Nachweis und Induktion durch APC.**  
**A: Methode für den Nachweis der DNA-Fragmentierung.** Endonucleasen\* können die DNA nur zwischen den Histonen zerschneiden. Dadurch entstehen diskrete Bruchstücke von ca. 200 bp Länge und Vielfachen davon. Diese DNA-Bruchstücke können in Agarose aufgetrennt werden und nach Anfärbung wird das Leiternmuster sichtbar.  
**B: Induktion der DNA-Fragmentierung durch die 8 verschiedenen synthetischen Lipide.** Die Konfiguration (R/S) und die Gruppen am Kohlenstoffatom 2 der Kette sind angegeben. R-O-acetyl und R-N-acetyl entsprechen den Strukturen in Abb. 1. Behandlung mit je 20 µM für 16 Stunden.

Weitere gängige Nachweismethoden richten sich auf frühe biochemische Veränderungen, die zu Beginn und im Verlauf der Apoptose in der Zelle auftreten. Charakteristisch ist der Abbau der DNA in Bruchstücke von genau definierter Größe (Abb. 4a). Die DNA-Stränge werden durch Enzyme in Stücke von etwa 200 Basenpaaren und Vielfache davon zerschnitten. Diese DNA-Stücke können aus den Zellen isoliert werden und auf einem sog. Agarose-Gel elektrophoretisch\* aufgetrennt werden. Hat ein solcher Abbau stattgefunden, ergibt sich ein für die Apoptose typisches Muster, die „DNA-Leiter“.

Die Abbildung 4b zeigt solche DNA-Leitern wie sie nach Be-

handlung von Tumorzellen mit den meisten APC entstehen. In Kontrollzellen, die nicht behandelt wurden, tritt kein Leiternmuster auf.

### Mechanismus der Apoptoseinduktion: Aktivierung von Signalwegen.

Nachdem nachgewiesen werden konnte, dass fast alle unsere neuen APC die Apoptose der Zellen auslösen können, sollten weitere Untersuchungen zeigen, auf welchem Wege dies geschieht.

Da sich die APC aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu natürliche Lipiden in der Zellmembran anreichern [17], entfalten sie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch dort ihre Wir-

kung. In der Zellmembran befinden sich bestimmte Rezeptoren\*, die ein Apoptose-Signal in die Zelle weiterleiten können. Zur Gruppe der „Todesrezeptoren“ gehört auch ein Protein mit der Bezeichnung „Fas“ (auch CD95 oder APO-1 genannt). In unseren Experimenten konnten wir zeigen, dass dieser Fas-Todesrezeptor durch die Alkylphosphocholine aktiviert wird.

Die Aktivierung des Fas-Rezeptors kann im Mikroskop sichtbar gemacht werden. Vor der Aktivierung sind die einzelnen Rezeptormoleküle wahllos über die gesamte Zelloberfläche verteilt. Nach der Aktivierung lagern sie sich zusammen und bilden flächige Aggregate in der Membran. Der Fas-Rezeptor kann mit Anti-

körpern\* gekoppelt an Fluoreszenz\*-Farbstoffe sichtbar gemacht und die unterschiedliche Verteilung der Moleküle an der Zelloberfläche im Fluoreszenz-Mikroskop beobachtet werden. In unbehandelten Kontrollzellen fällt kaum ein Fluoreszenz-Signal auf – die einzelnen Moleküle sind über die Zelloberfläche verstreut (Abb. 5a). Bei Aktivierung der Rezeptoren (z. B. durch die neuen APC) lagern sich diese zusammen – die Fluoreszenz nimmt in bestimmten Bereichen der Membran zu (Abb. 5b).

Die Zusammenlagerung der Fas-Rezeptoren führt zu deren Aktivierung und löst die Apoptose aus: es werden andere, nachgeschaltete Enzyme innerhalb der

Zelle aktiviert, die dann für den kontrollierten Abbau der Zelle, wie z. B. das Zerschneiden der DNA und das Verpacken des Zellinhaltes in die apoptotic bodies, zuständig sind. Diese Signalwege sind sehr komplex reguliert, denn es darf beim Entfernen von Zellen im Organismus kein Fehler

passieren. Daher gibt es eine Reihe von „Sicherheitsmaßnahmen“: Schaltstellen, an denen die Zelle noch hemmend oder verstärkend in den Signalweg eingreifen kann. Noch sind nicht alle Komponenten bekannt, die an diesem Signal-Netzwerk beteiligt sind. In Abb. 6 ist schematisch

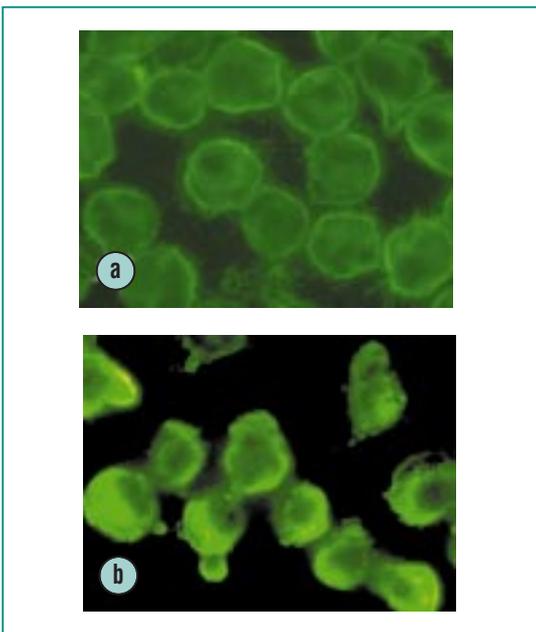


Abb. 5: Aggregation der Fas-Rezeptoren (Capping) nach Behandlung der Zellen mit APC. a: Kontrollzellen ohne Behandlung; b: Zellen 2 h nach Beginn der Behandlung mit 30 µM R-N-acetyl. Deutlich ist die Zunahme der grünen Fluoreszenz in bestimmten Membranbereichen zu erkennen.

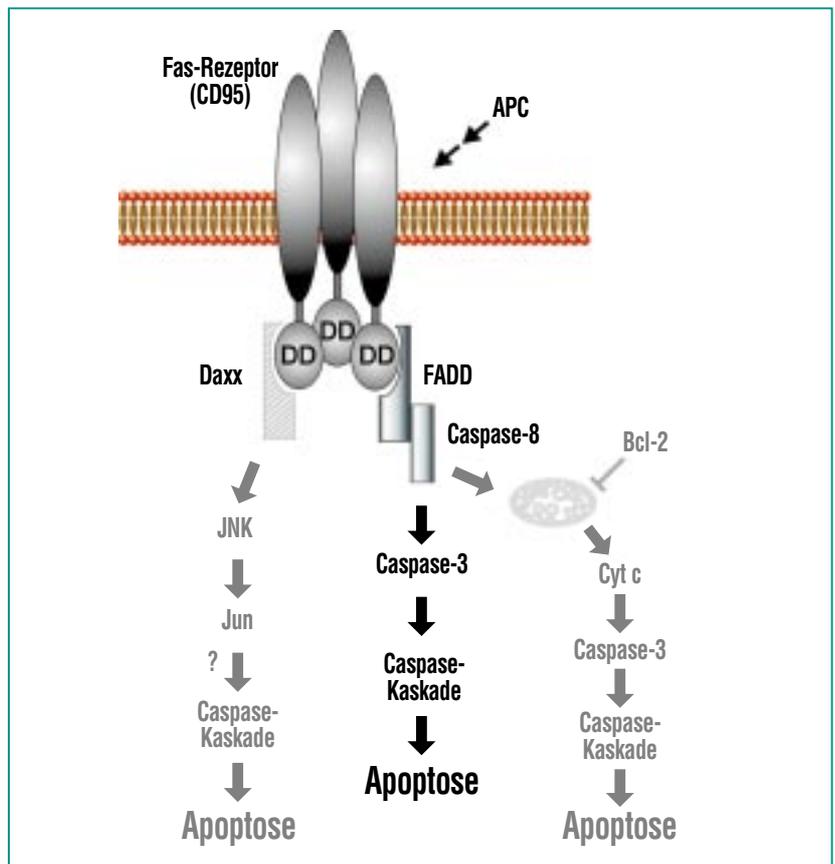


Abb. 6: Schema der Fas-Rezeptor Signalwege (verändert nach [19, 20]). Der Fas-Rezeptor lagert sich zusammen und dadurch können sogenannte Adaptorproteine (hier als DAXX oder FADD bezeichnet) an die Todesdomäne (DD = death domain) binden. An diesen Komplex binden nun wiederum bestimmte Enzyme. Die Caspasen sind dabei Proteasen, also Enzyme, die andere Proteine spalten. Der mittlere Weg stellt die stärkste Aktivierung da und führt direkt zur Apoptose der Zelle. Die beiden anderen Signalwege können über die Jun-Kinase (JNK, links) oder über die Mitochondrien und die Freisetzung von Cytochrom c (Cyt c) ebenfalls die Apoptose bewirken. Bcl-2 ist ein Beispiel für Proteine, die negativ in diese Signalwege eingreifen können, es stellt also einen Regulator dar, der die Apoptose verhindern kann.

gezeigt, wie die Signalwege aussehen können, die durch APC induziert und über den Fas-Rezeptor vermittelt werden. In diesem Schaubild sind drei Fas-Moleküle gezeigt, die sich nach Behandlung mit APC zu einem Trimer\* zusammengelagert haben. Nachgeschaltet sind drei verschiedene Wege der Signalweitergabe gezeigt, bei denen jeweils der Endpunkt die Apoptose ist. Diese Signalwege können je nach Zelltyp variieren. APC lösen bevorzugt den mittleren Weg aus [11, 18].

### Zusammenfassung und Ausblick

Die neu synthetisierten APC zeigten sich im Zellkulturmodell humaner Tumorzelllinien als antitumoral sehr wirksam. Zwei der untersuchten acht Verbindungen übertrafen in ihrer Wirkung sogar die bereits in der Tumorthapie eingesetzten Substanzen.

Unsere Untersuchungen zum Wirkmechanismus dieser neuen Substanzen haben ergeben, dass die APC in der Lage sind, die intrazelluläre Signaltransduktion von Tumorzellen zu beeinflussen. Durch die Aktivierung von Zellmembran-Rezeptoren kann die Apoptose, der programmierte Zelltod, ausgelöst und die Tumorzellen dadurch eliminiert werden.

Das Auftreten der Apoptose konnte mit verschiedenen mikroskopischen und biochemischen Tests nachgewiesen werden. Im Elektronenmikroskop wurden Veränderungen der Zelloberfläche nach der Behandlung mit APC sichtbar: das Blebbing der Zellmembran ist zu erkennen.

Der für die Apoptose charakteristische Abbau der DNA konnte in Form der DNA-Leiter beobachtet werden.

Als Verwandte natürlicher Lipide greifen APC die Tumorzellen zuerst an der Zellmembran an. Dadurch unterscheiden sich die APC ganz wesentlich von klassischen Antitumormitteln. Diese Zytostatika wandern im Inneren der Zelle zum Zellkern, binden direkt an die DNA und schädigen diese irreversibel. Die Idee, Tumorzellen über Rezeptoren an der Zellmembran anzugreifen, ist relativ neu. Unsere Versuche haben gezeigt, dass APC in der Zellmembran Rezeptoren aktivieren können. Der Fas-Rezeptor ist im Zusammenhang mit der Apoptose besonders wichtig. Dieser Rezeptor wird offensichtlich von den APC aktiviert und schaltet seinerseits komplexe Signalwege an, die dann letztendlich zur Apoptose führen.

Mit den hier vorgestellten Experimenten haben wir einen ersten Einblick in die molekulare Wirkungsweise der APC erhalten. Natürlich gibt es noch eine große Zahl offener Fragen: Welches ist der genaue Angriffspunkt der APC innerhalb der Zellmembran? Ist es der Fas-Rezeptor selbst, oder gibt es Moleküle, mit denen APC schon vorher wechselwirken? Gibt es neben dem Fas-Rezeptor noch andere Rezeptoren (z. B. der TNF-Rezeptor), die durch APC aktiviert werden? Werden nur Tumorzellen getroffen oder reagieren auch normale Körperzellen ähnlich empfindlich auf die APC? Lässt sich die Zahl der Nebenwirkungen mit diesen

APC wirklich reduzieren? Und letztlich die wichtige Frage, inwieweit sich diese neuen APC auch tatsächlich für den Einsatz im Patienten eignen, also systemisch einsetzbar sind. Bis dahin ist es noch ein weiter Weg. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die neuen APC hochinteressante Wirkstoffe sind, die weiter optimiert werden können. Die Erkenntnis, dass APC den Prozess der Apoptose über definierte Rezeptoren in der Zellmembran auslösen, zeigt neue und hoffnungsvolle Perspektiven für die Synthese von „maßgeschneiderten“ APC für den erfolgreichen Einsatz in der Tumorthapie auf.

### Danksagung

Die elektronenmikroskopischen Bilder wurden im Labor für Elektronenmikroskopie des Institut für Transurane, JRC, EC aufgenommen. Die Autoren möchten sich herzlich bei Herrn Thiele und Herrn Prof. van Geel für deren freundliche Unterstützung bedanken.

## Glossar

<b>Antikörper</b>	Proteine, die spezifisch mit einem bestimmten anderen Molekül (z. B. einem anderen Protein) reagieren, d.h. an diesem binden.		
<b>Apoptose</b>	Ein genetisch festgelegter Plan für den „programmierten Zelltod“. Die Zellen sterben ab, ohne dass ein Entzündungsherd gebildet wird. Durch Anschalten dieses „Selbstmordprogrammes“ können überschüssige, entartete oder geschädigte Zellen auf unproblematische Art vom Organismus eliminiert werden.		
<b>Apoptotic bodies</b>	Verpackte Bruchstücke einer Zelle, die das Programm der Apoptose durchlaufen hat. Diese Bruchstücke werden von anderen Zellen aufgenommen und verdaut.		
<b>Blebbing</b>	Aus dem englischen entnommener Begriff der „Blasenbildung“ auf der Zelloberfläche.		
<b>Congener</b>	Ein Vertreter aus einer chemischen Familie eng verwandter Strukturen		
<b>Differenzierung</b>	Veränderungen, durch die Zellen oder Gewebe in einen neuen Funktionszustand überführt werden, der für den Organismus von Bedeutung ist.		
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure. Sie enthält die Erbinformation einer Zelle. Es handelt sich um ein doppelsträngiges Kettenmolekül aus vielen Millionen Bausteinen: Zucker, Phosphat und vier verschiedenen Basen. Die Reihenfolge der Basen bestimmt die Information, die in der DNA enthalten ist.		
<b>Eicosanoide</b>	Eine Substanzgruppe bestehend aus Metaboliten der Arachidonsäure (Eicosatetraensäure: Eicosa = 20; tetra = 4; -en = Doppelbindung; die-		se Fettsäure enthält 20 Kohlenstoffatome und 4 Doppelbindungen). Die wichtigsten Abkömmlinge sind die Prostaglandine und Leukotriene, die bei Asthma und Allergie eine große Rolle spielen.
		<b>Elektrophorese</b>	Transport geladener Partikel durch eine Matrix entlang eines elektrischen Feldes als Verfahren zur Trennung verschiedener Substanzgemische.
		<b>Endogen</b>	In der Zelle selbst entstanden, nicht von außen zugefügt.
		<b>Endonukleasen</b>	Enzyme, die einen regelmäßigen Abbau der DNA im Zellkern durchführen.
		<b>Enzym</b>	Protein, das chemische Prozesse in der Zelle katalysiert.
		<b>Fluoreszenz</b>	Die Eigenschaft eines Stoffes, Licht von hoher Energie zu absorbieren und Licht mit einer niedrigeren Energie abzustrahlen.
		<b>Induktion</b>	Auslösen, Loslösen, in Gang setzen von bestimmten Reaktionen.
		<b>Intrazellulär</b>	im Inneren einer Zelle
		<b>LD<sub>50</sub></b>	Diejenige Konzentration einer toxischen Substanz, bei der 50% der behandelten Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt abgestorben sind. (LD = lethal dosis).
		<b>Nekrose</b>	Zell- oder Gewebetod durch direkte schädigende Einwirkungen. Durch die Nekrose wird meist eine Entzündung hervorgerufen, da der Zellinhalt <u>unkontrolliert</u> in die Umgebung abgegeben wird.

<b>Phospholipasen</b>	Enzyme, die Phospholipide aus Zellmembranen abbauen und dabei Vorstufen für biologisch wichtige Substanzen liefern.	<b>Vesikel</b>	Ein mit Flüssigkeit gefülltes „Bläschen“.
<b>Proliferation</b>	Wachstum, Vermehrung von Zellen durch Zellteilung.	<b>Wirkmechanismus</b>	Eines der Ziele medizinischer Grundlagenforschung ist die Aufklärung der Mechanismen von therapeutisch bedeutsamen Substanzen. Dabei sind Fragen zu beantworten, welcher Art die Wirkung ist und auf welchem Wege sie zustande kommt. Im einzelnen muss geprüft werden, an welchem Punkt der Zelle die Substanz angreift, welche Signale dadurch ausgelöst werden und was dadurch letztendlich innerhalb der Zelle für Veränderungen stattfinden.
<b>Proteinkinase</b>	Enzym, das Phosphatgruppen an Proteine anhängt.		
<b>Rezeptoren</b>	Proteine, meist an der Oberfläche von Zellen, die hochspezifische Signale aufnehmen, weiterleiten und somit eine Antwort der Zelle auslösen.		
<b>Systemische Wirkung</b>	eine Wirkung, die sich im Körper entfaltet, also erst am gewünschten Ort bzw. Organ	<b>Zelllinien</b>	Zellkulturen, die sich nahezu unbegrenzt permanent züchten lassen, da sich ihre Eigenschaften meist durch Transformation* soweit geändert haben, dass sie nicht mehr absterben.
<b>Toxin</b>	Im allgemeinen ein giftiger Stoff		
<b>Transformation</b>	Die Umwandlung „normaler“ Zellen in Tumorzellen durch genetische Veränderungen	<b>Zytosol</b>	Wässriger Inhalt der Zelle. Die wichtigsten Bestandteile sind Eiweiße, Lipide, Kohlenhydrate, Mineralsalze und Spurenelemente.
<b>Trimer</b>	3 Proteine des gleichen Typs (Homotrimer) oder 3 verschiedene Proteine (Heterotrimer), die sich zu einer Überstruktur zusammenlagern.		

## Literaturhinweise

- [1] J. H. Exton,  
*Curr. Biol.* 6, 226 (1994)
- [2] C. Unger, H. Eibl,  
*Mammakarzinome – Neue  
Perspektiven experimenteller  
und klinischer Therapie-  
forschung.* Springer Verlag,  
Berlin, 115 (1986)
- [3] J. Kötting, E. A. M. Fleer,  
C. Unger, H. Eibl,  
*Fat Sci. Technol.* 90, 345 (1988)
- [4] H. F. Dietzfelbinger, D. G. Kühn,  
M. Zafferani, A. R. Hanauske,  
J. W. Rastetter, W. E. Berdel,  
*Cancer Res.* 53, 3747 (1993)
- [5] C. Unger, H. Eibl, A. Breiser,  
H. W. von Heyden, J. Engel,  
P. Hilgard, H. Sindermann,  
M. Peukert, G.A. Nagel,  
*Onkologie* 11, 295 (1988)
- [6] C. Unger, W. Damenz,  
E. A. M. Fleer, D. J. Kim,  
A. Breiser, P. Hilgard, J. Engel,  
G. Nagel, H. Eibl,  
*Acta Oncologica* 28, 213 (1989)
- [7] W. R. Vogler, W. E. Berdel,  
*J. Hematotherapy* 2, 93 (1993)
- [8] J. Verweij, M. van den Burg,  
G. Stoter,  
*J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 118,  
606 (1992)
- [9] U. Massing, H. Eibl,  
*Chem. Phys. Lipids* 69, 105  
(1994)
- [10] U. Massing, H. Eibl,  
F. Haberstroh, B. Hildenbrand,  
C. Unger,  
*Eur. J. Cancer* 33: 175 (1997)
- [11] A. Matzke,  
*Dissertation, Universität  
Karlsruhe* (1999)
- [12] H.F. Krug, T. Ade, A. Käfer,  
B. Walser, F. Zaucke,  
*FZK Nachrichten* 2-3/95, 73  
(1995)
- [13] J. F. R. Kerr,  
*Trends Cell. Biol.* 5, 55 (1995)
- [14] A. H. Wyllie, J. F. Kerr, A. R.  
Currie, *Int. Rev. Cytol.* 68, 251  
(1980)
- [15] M. D. Jacobson, M. Weil,  
M. C. Raff,  
*Cell* 88, 347 (1997)
- [16] A. Matzke, U. Massing,  
H. F. Krug,  
*J. Tumor Marker Oncology* 13,  
62 (1998)
- [17] E. A. Fleer, D. Bercovic,  
C. Unger, H. Eibl, *Prog. Exp.  
Tumor Res. Basel, Karger* 34,  
33 (1992)
- [18] A. Matzke, U. Massing,  
H. F. Krug,  
*Cancer Res. Clin. Oncol.* 125,  
S84 (1999)
- [19] C. Scaffidi, S. Fulda,  
A. Srinivasan, C. Friesen,  
F. Li, K. J. Tomaselli,  
K.-M. Debatin, P. H. Kramer,  
M. E. Peter,  
*EMBO J.* 17: 1675 (1998)
- [20] X. Yang, R. Khosravi-Far,  
H. Y. Chang, D. Baltimore,  
*Cell* 89: 1067 (1997)