

SADStory: wie Tumorzellen der Apoptose entrinnen

Apoptose spielt in vielen pathologischen und physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle, z.B. bei der Elimination von Tumorzellen. Der Vorgang dieses sogenannten programmierten Zelltodes wird u.a. in Gang gesetzt durch die Besetzung eines membranständigen Rezeptormoleküls namens Fas mit seinem Liganden, Fas L. Dies führt zur Rekrutierung des «todbringenden» Molekülkomplexes DISC (*death-inducing signaling complex*), wodurch über verschiedene Signaltransduktionswege via enzymatische Kaskaden eine DNase aktiviert wird, welche die nukleäre DNA in kurze Fragmente zerhackt und so den Zelltod bewirkt. Eine japanische Gruppe hat jetzt aus einer T-Zell-Lymphom-Zelllinie ein neues Mitglied des DISC identifiziert und SADS getauft (für *small accelerator for death signaling*). Dieses Protein induziert und beschleunigt im Zellkultorexperiment die Fas-medierte Apoptose. Das Umgekehrte wird beobachtet, wenn SADS experimentell aus den Zellen eliminiert wird. SADS wird in verschiedenen Organen gefunden, z.B. im Kolon und Dünndarm. Interessant ist nun, dass in sechs von sieben untersuchten Patien-

ten mit Kolon-Karzinom das Tumorgewebe drastisch weniger SADS-Boten-RNA und/oder abnorme genomische SADS-DNA enthielt. Die Autoren vermuten aufgrund weiterer Zellkultorexperimente einen Kausalzusammenhang zwischen Mangel an SADS-Protein und Tumorausbreitung, indem maligne Zellen, denen funktionelles SADS fehlt, dem Tod durch Apoptose entgehen.

Die klinische Bedeutung dieser Daten liegt darin, dass ein Mechanismus des malignen Zellwachstums auf molekularer Ebene charakterisiert wurde. Dass dieser Mechanismus *in vivo* eine Rolle spielt, wird durch die präsentierten Daten suggeriert; allerdings fehlen genauere Angaben über die untersuchten Kolontumoren weitgehend, und die Patientenzahl ist sehr klein. Ob mangelnde oder fehlerhafte SADS-Expression auch in anderen Tumoren ein Rolle spielt, ist ebenfalls noch unklar.

Nature Medicine 2001;7:88-93. Editorial: 26-27
www.nature.com/nm/

J. Rutishauser, Bruderholz

Ghrelin: Ein neues Hormon aus dem Magen

Die Nahrungsaufnahme wird durch neuronale und zirkulierende Signale reguliert. Das von Adipozyten sezernierte Leptin ist ein Beispiel für ein Sättigungshormon, welches das Hungergefühl auf hypothalamischem Niveau hemmt. Während die Blutspiegel von Leptin beim Fasten abnehmen und die Nahrungsaufnahme somit begünstigt wird, wurde kürzlich ein neues Hormon mit gegenteiliger Wirkung entdeckt. Ghrelin, ein Polypeptid aus 28 Aminosäuren, wird im nüchternen Zustand vom Magen sezerniert und es entfaltet sodann zwei verschiedene Wirkungen über seinen hypothalamischen bzw. hypophysären «growth hormone secretagogue» (GHS-)Rezeptor: a) eine hypothalamische Stimulation der Nahrungsaufnahme und eine Reduktion des Fettstoffwechsels, die bei chronischer Verabreichung von Ghrelin beim Tier zu Obesitas führen, und b) eine Stimulation der hypophysären Sekretion von Wachstumshormon (GH). Ghrelin hat

somit nicht nur eine orexigene Wirkung, sondern favorisiert zusammen mit dem freigesetzten GH eine anabole Stoffwechsellage, die z.B. während der Entwicklung und des postnatalen Wachstums von Bedeutung sein könnte.

Eine mit Ghrelin verwandte Substanz (GH-releasing peptide-6) wird schon heute erfolgreich in einem kombinierten Stimulationstest zur Diagnose eines GH-Mangels beim Menschen eingesetzt, ohne dass nennenswerte Nebeneffekte beobachtet wurden. Es ist allerdings noch spekulativ, ob Ghrelin z.B. bei der Pathogenese der Obesitas oder für die Behandlung von Patienten mit einem «wasting»-Syndrom von Bedeutung sein wird.

Nature 402: 656-660 (1999)

Nature 407: 908-913 (2000)

Lancet 356: 1137-1142

Christoph A. Meier, Genève