DEGRO AKADEMIE

8. Weiterbildung Molekulare Radioonkologie

Zelltodesformen nach Bestrahlung oder Sterben ist gar nicht so einfach

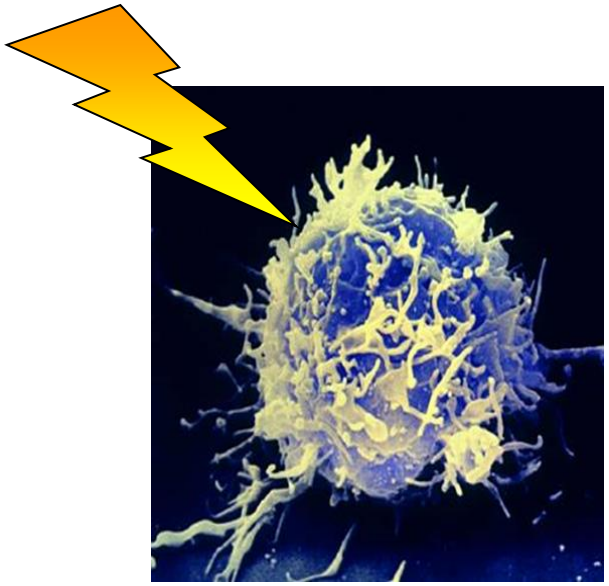
Franz Rödel
Universität Frankfurt am Main

Überblick

- Die Klassiker: Apoptose und Nekrose
- Programmierte Nekrose: Nekroptose
- Mitotische Katastrophe, Sensenzenz, Autophagie
- Wann wird welcher Zelltod induziert?
- Klinischer Ausblick

Einführung

Ziel der Radiotherapie:
Inaktivierung/Eradikation von Tumorzellen



Zellebene

- Arrest
- Reparatur
- Zelltod

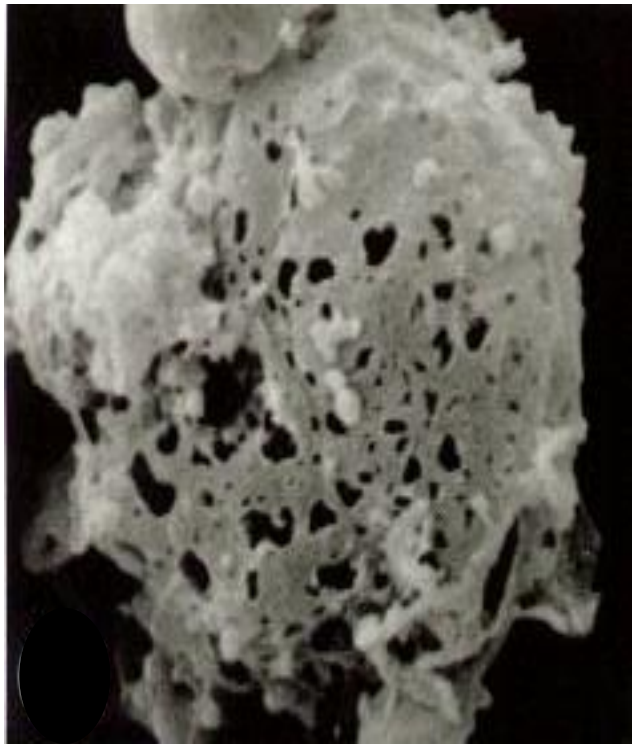
Molekulare Ebene

- Apoptose
- Nekrose
- Nekro(pto)se
- Mitotische Katastrophe
- Autophagie
- Seneszenz

Beteiligung unterschiedlicher Mechanismen

Die Klassiker

Nekrose



Apoptose

Vitale, Histochemistry 1993;100:223-9

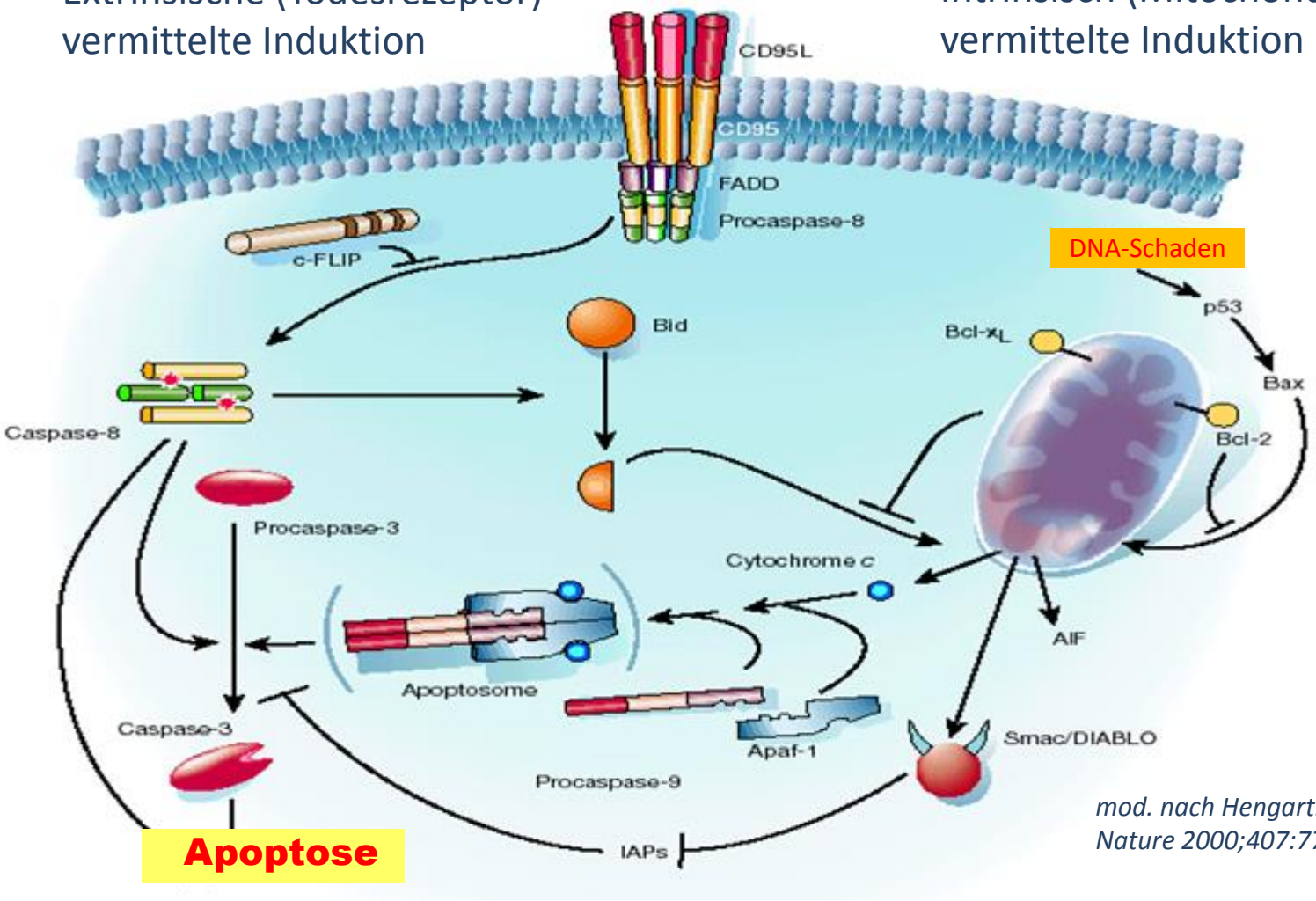
Nekrose vs. Apoptose

	Nekrose	Apoptose
Auslösung	Massive exogene, direkte Zell-schädigung durch physikalische, chemische oder biologische Noxen	a) Endogenes Programm b) Exogene Stimulierung
Ablauf	passiv (kein ATP notwendig), schnell	aktiv (ATP notwendig); rel. Langsamer, geregelter Verlauf in Phasen mit charakteristischer Morphologie
Integrität der Zellmembran	Rascher Verlust der Membranintegrität	Membranintegrität relativ lange intakt
Entzündungs-reaktion	Entzündungsreaktion Danger-Signale	Keine Entzündungs-reaktion

Mechanismen der Apoptose

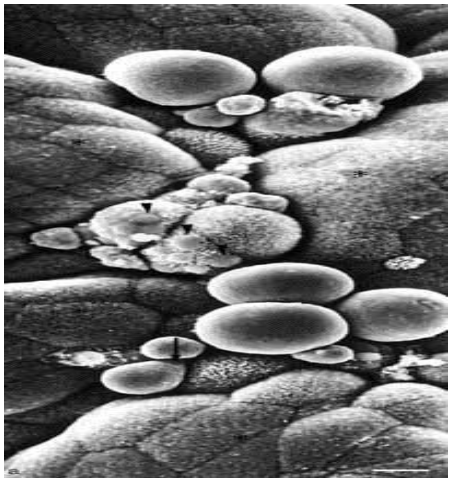
Extrinsische (Todesrezeptor) vermittelte Induktion

Intrinsisch (Mitochondrium) vermittelte Induktion



mod. nach Hengartner, Nature 2000;407:770-6

Physiologische Funktionen der Apoptose



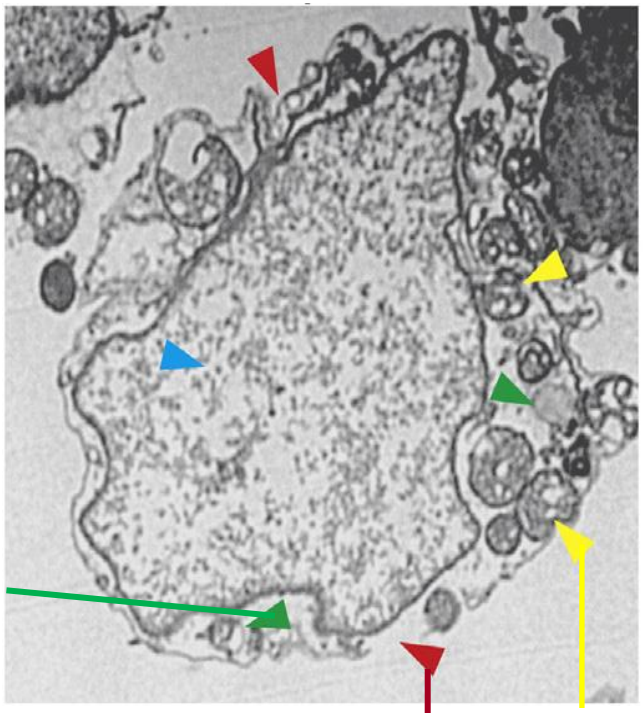
- **Strukturbildung**
- **Kontrolle der Zellzahl im Gewebe**
- **Gegenregulation einer Immunantwort**
- **Entfernung von geschädigten Zellen**
- **Wirk- oder Modulationsmechanismus der Strahlentherapie**

Charakteristika der Nekroptose

- **Todesform nach Aktivierung von Zelltodesrezeptoren und gleichzeitiger Hemmung apoptotischer Reaktionswege (Caspasen)**
- **Programmierte Form der Nekrose: benutzt Komponenten der Apoptose**
- **Wesentliche Regulation durch *Receptor Interacting Proteine* (RIP) und Caspase 8**
- **führt zur ROS Produktion, Ruptur der Plasmamembran und Freisetzung von intrazellulären Substanzen**

Morphologie der Nekroptose

Nekroptose

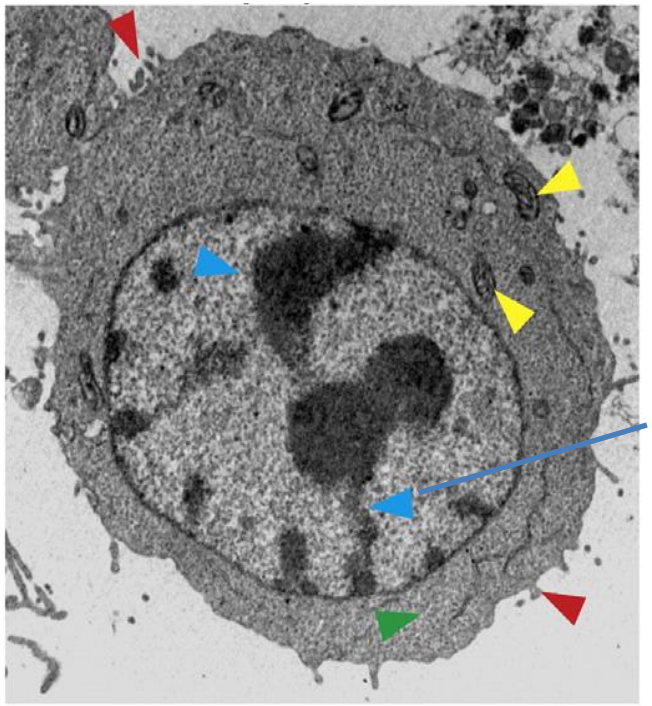


Zytoplasma Schwellung

Membran-Rupturen

Vakuolen

Apoptose

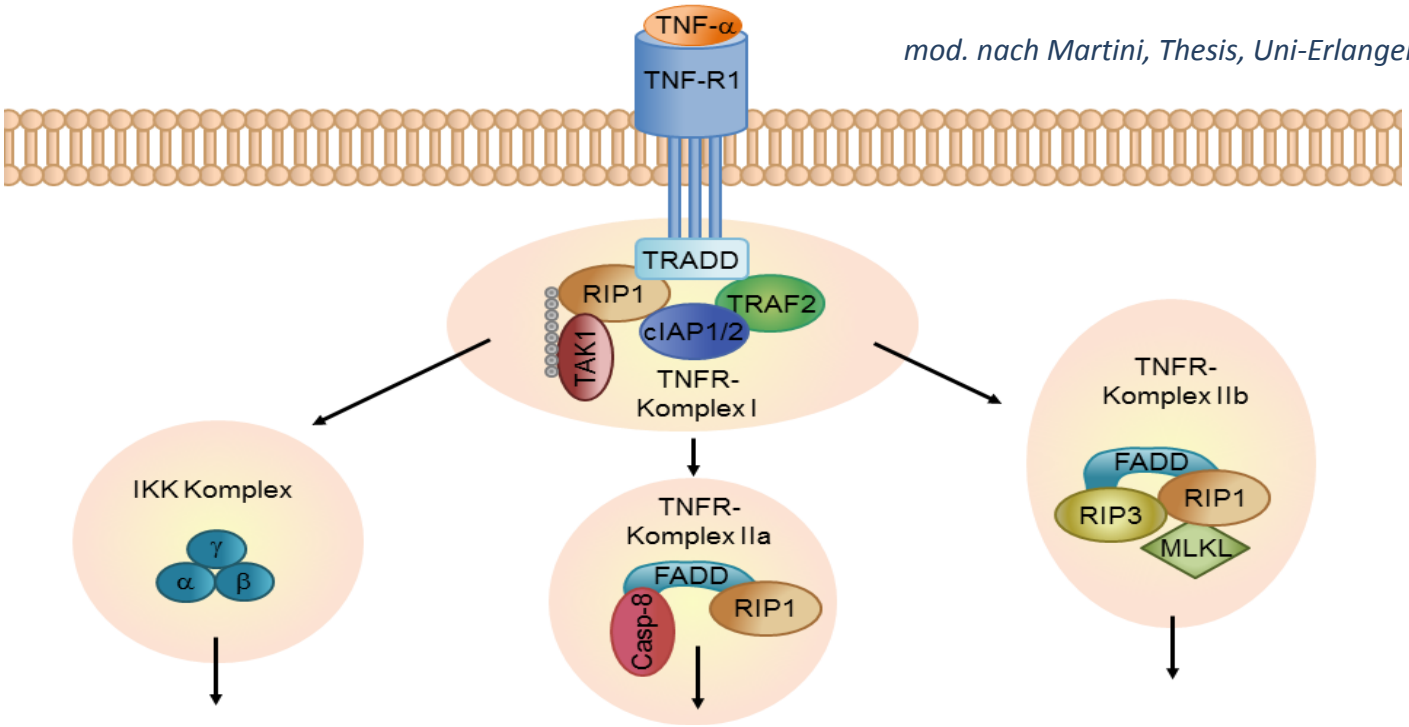


Kondensierte Kerne

mod. nach Chen, BBA 2016;1865:228–236

Apoptose vs. Nekroptose: auf den Komplex kommt es an

mod. nach Martini, Thesis, Uni-Erlangen 2015



NF-κB Aktivierung/ Proliferation

Überleben

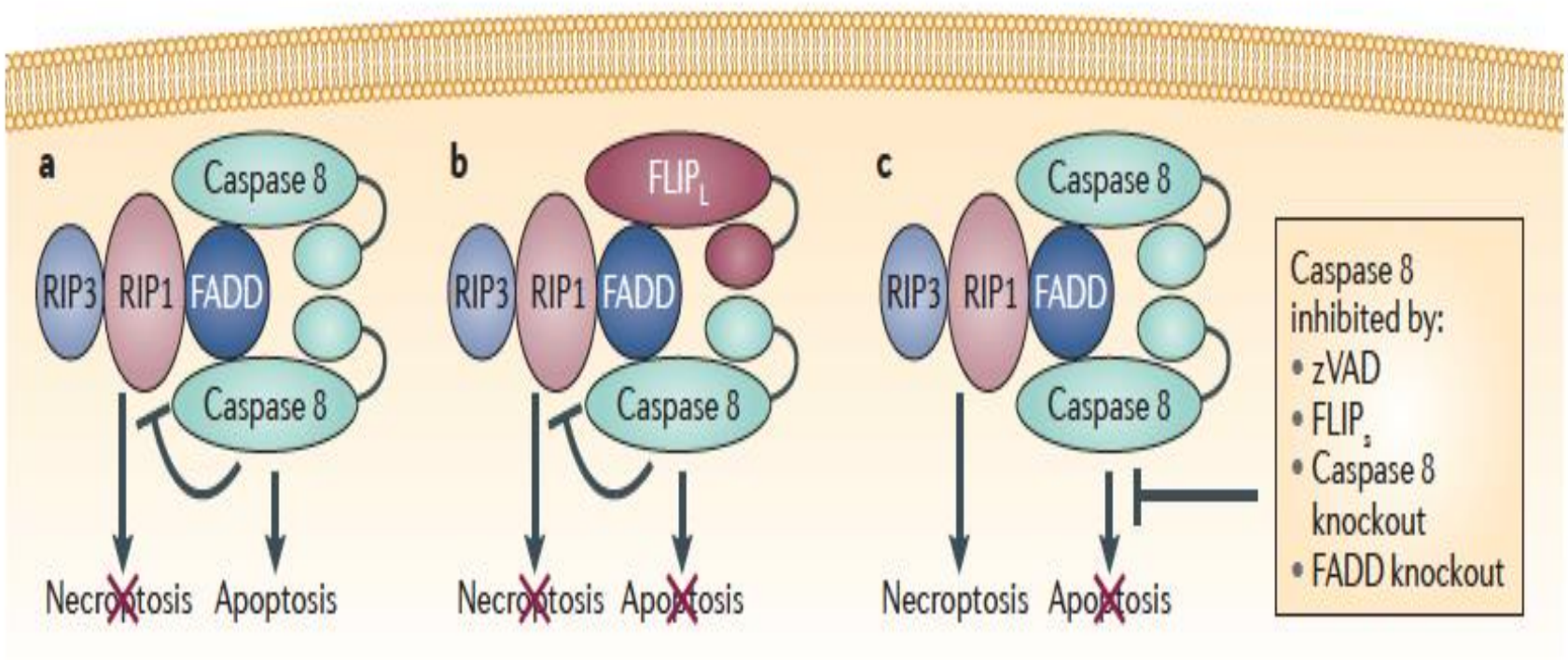
Aktivierung von Caspase 8

Apoptose

Desintegration der Plasmamembran

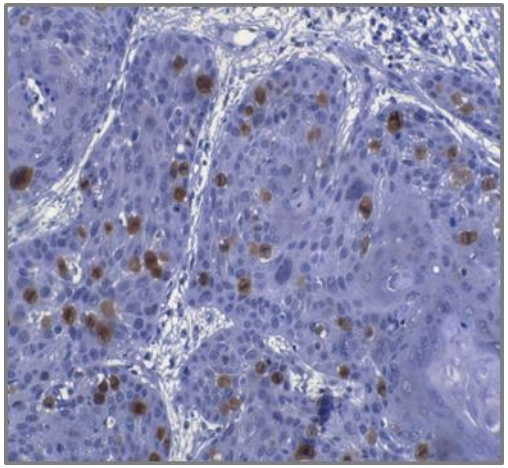
Nekroptose

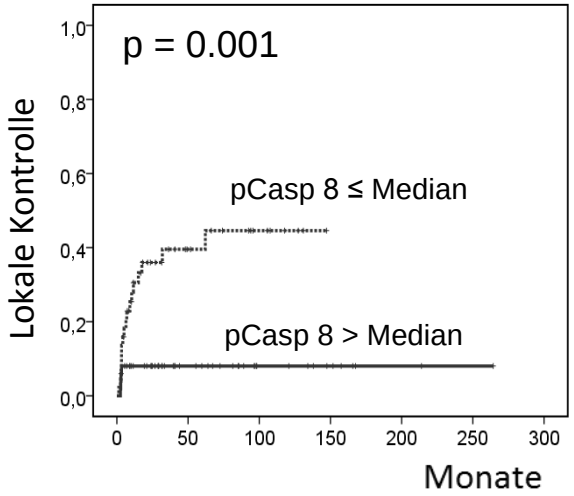
Apoptose vs. Nekroptose: auf den Bindungspartner kommt es an

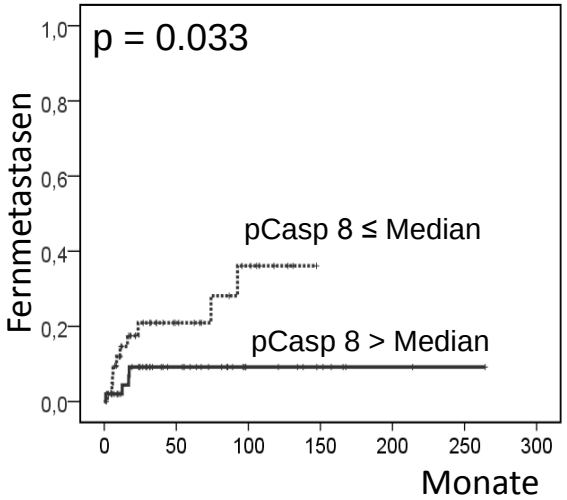


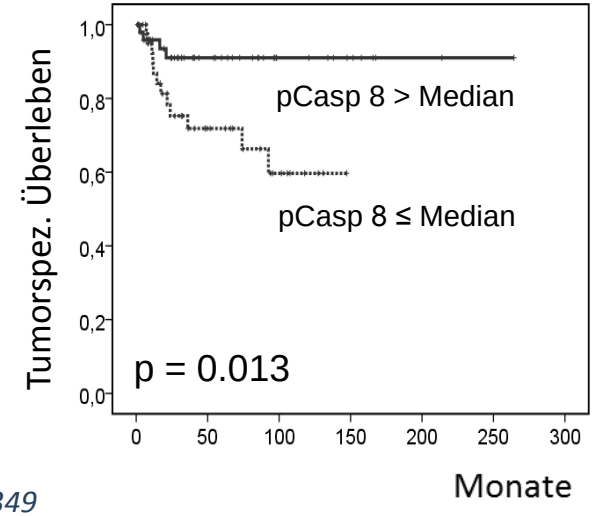
Kreuzaler, Nat Rev Cancer 2012:12:411-24

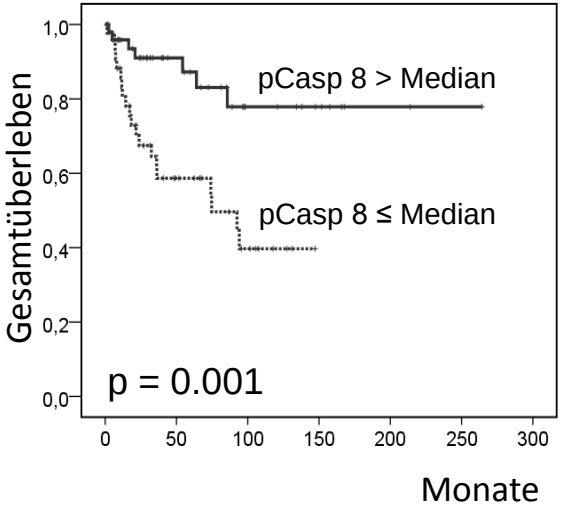
Nachweis von Caspase 8 als prognostischer Marker







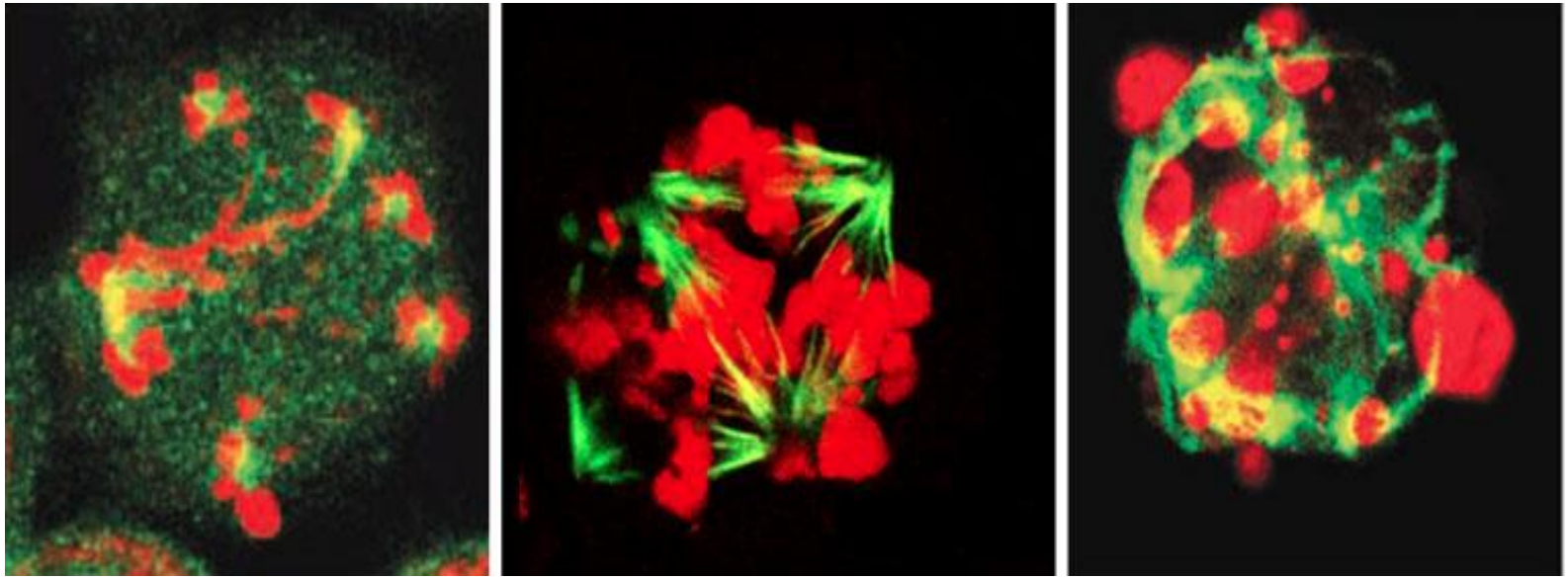




Rödel et al. Oncotarget 2016;7:53339-53349

DEGRO AKADEMIE

Morphologie der mitotischen Katastrophe



Eriksson, Tumor Biol 2010;31:363–372

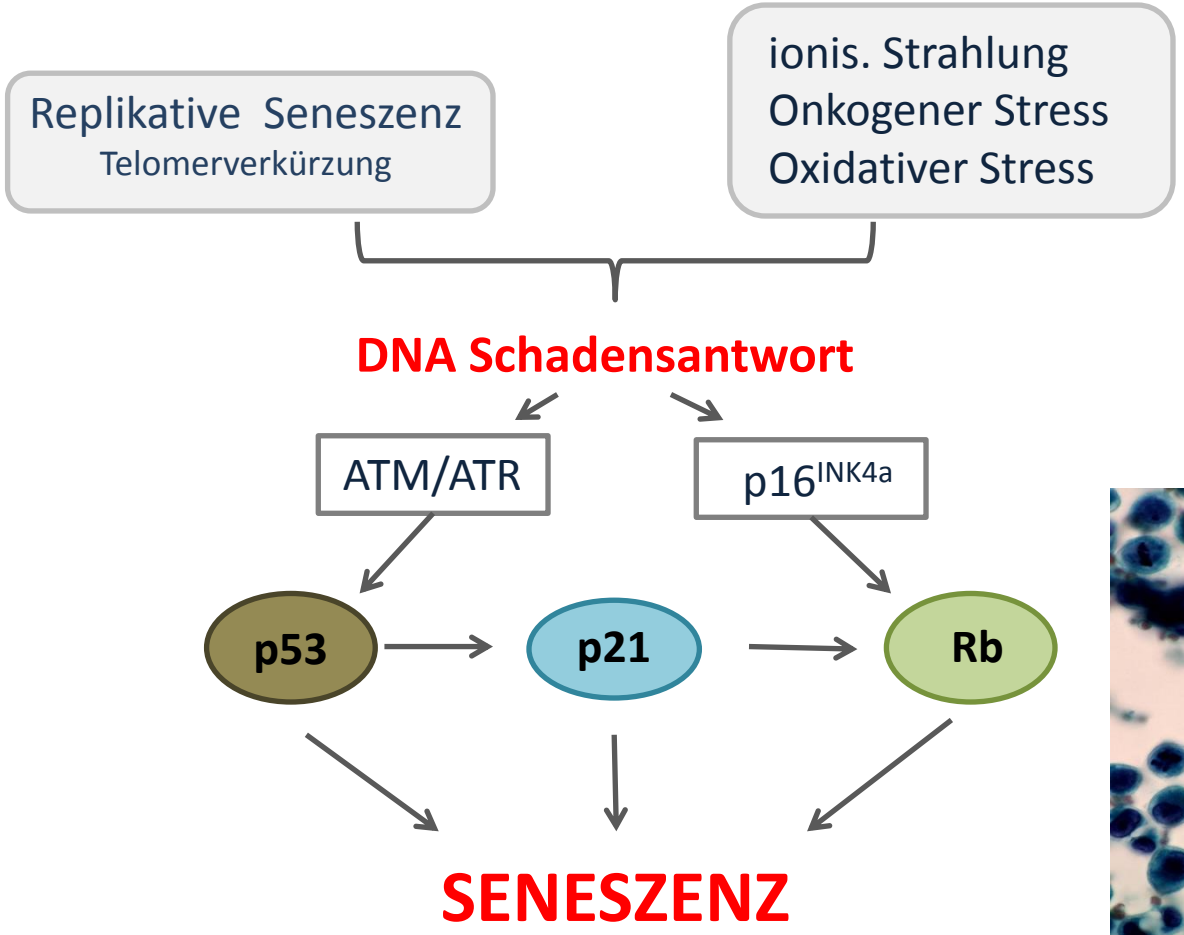
Charakteristika der Mitotischen Katastrophe

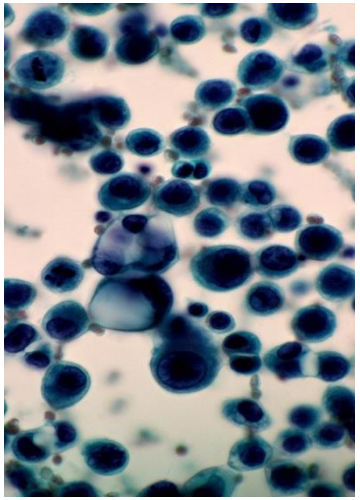
- **Hauptmechanismus des strahleninduzierten Zelltodes in Zellen mit Defekten in der Zellzyklusregulation und DNA-Reparatur?**
- **Abberante, unkoordinierte Mitosen**
- **Entstehung von Riesenzellen, Zentromeramplifikationen, multiple Nuklei oder Micronuklei**
- **Zelltod letztendlich durch verzögerte Apoptose oder Nekroptose**

Charakteristika strahleninduzierter Seneszenz

- **Permanenter Zellzyklus Arrest bei intakten Zellzyklus-Checkpoints**
- **vergrößerte Zellmorphologie**
- **Nachweis von Seneszenz assoziierter β-Galaktosidase (β-Gal)**
- **Metabolisch aktiv: Sezernierung von Faktoren mit Tumor-promotor- oder Suppressoraktivität (senescence associated secretory phenotype)**

Mechanismen strahleninduzierter Seneszenz



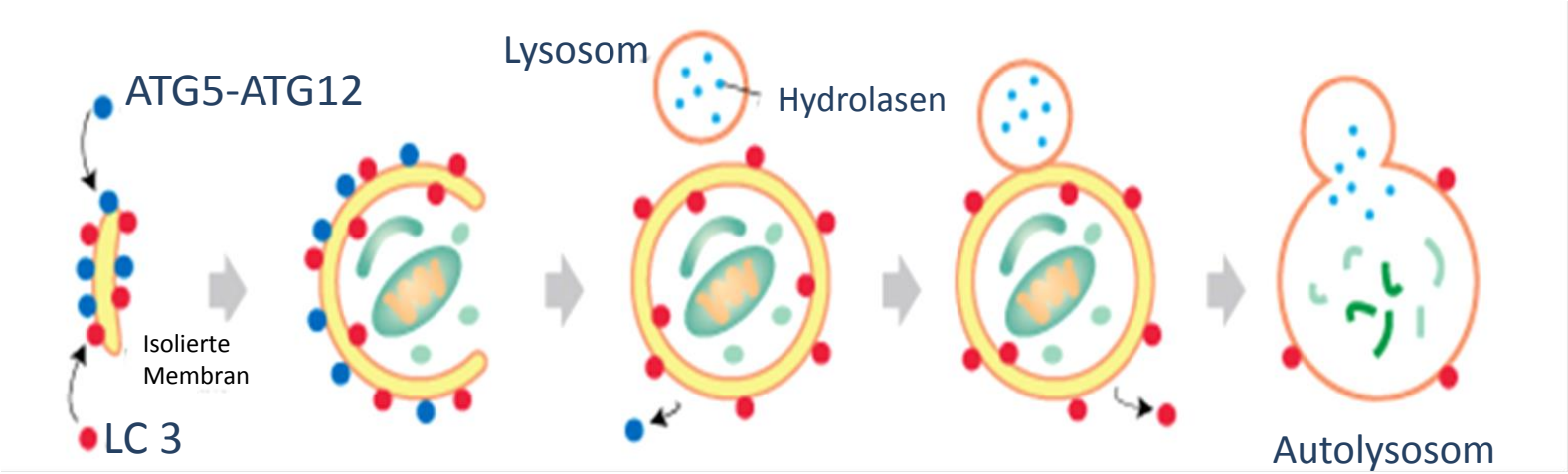


http://www. Onmeda.de

Autophagie

- **Zellulärer Degradationsweg zur Entsorgung und zum Recyclen geschädigter Proteine und Organellen**
- **Alternative Energiequelle bei metabolischem Stress**
- **Beteiligte Faktoren: AKT-mTOR Reaktionsweg, autophagy related (ATG) Gene, Beclin1, ….**
- **kann Zelltod verhindern oder fördern**
- **Frage ob Mechanismus des Zellüberlebens oder Zelltodes nach Bestrahlung noch nicht geklärt**

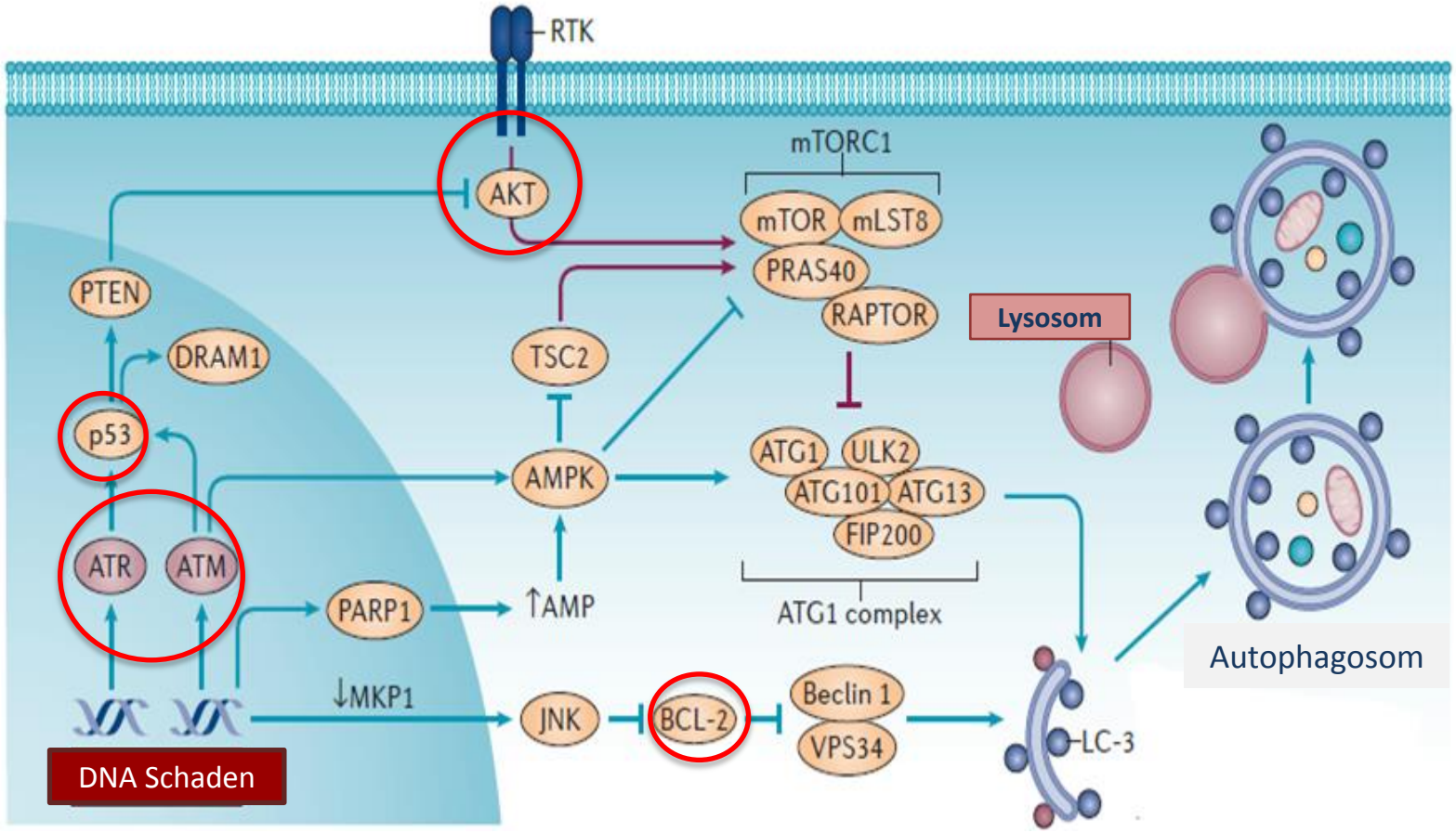
Autophagie: ein zellulärer Recycling Mechanismus



Bildung und Verlängerung der isolierten Membran	Entstehung des Autophagosoms	Fusion mit Lysosom	Degradation des Inhaltes

mod. nach http://ruo.mbl.co.jp/bio/e/product/autophagy

DNA Schadens-abhängige Autophagie



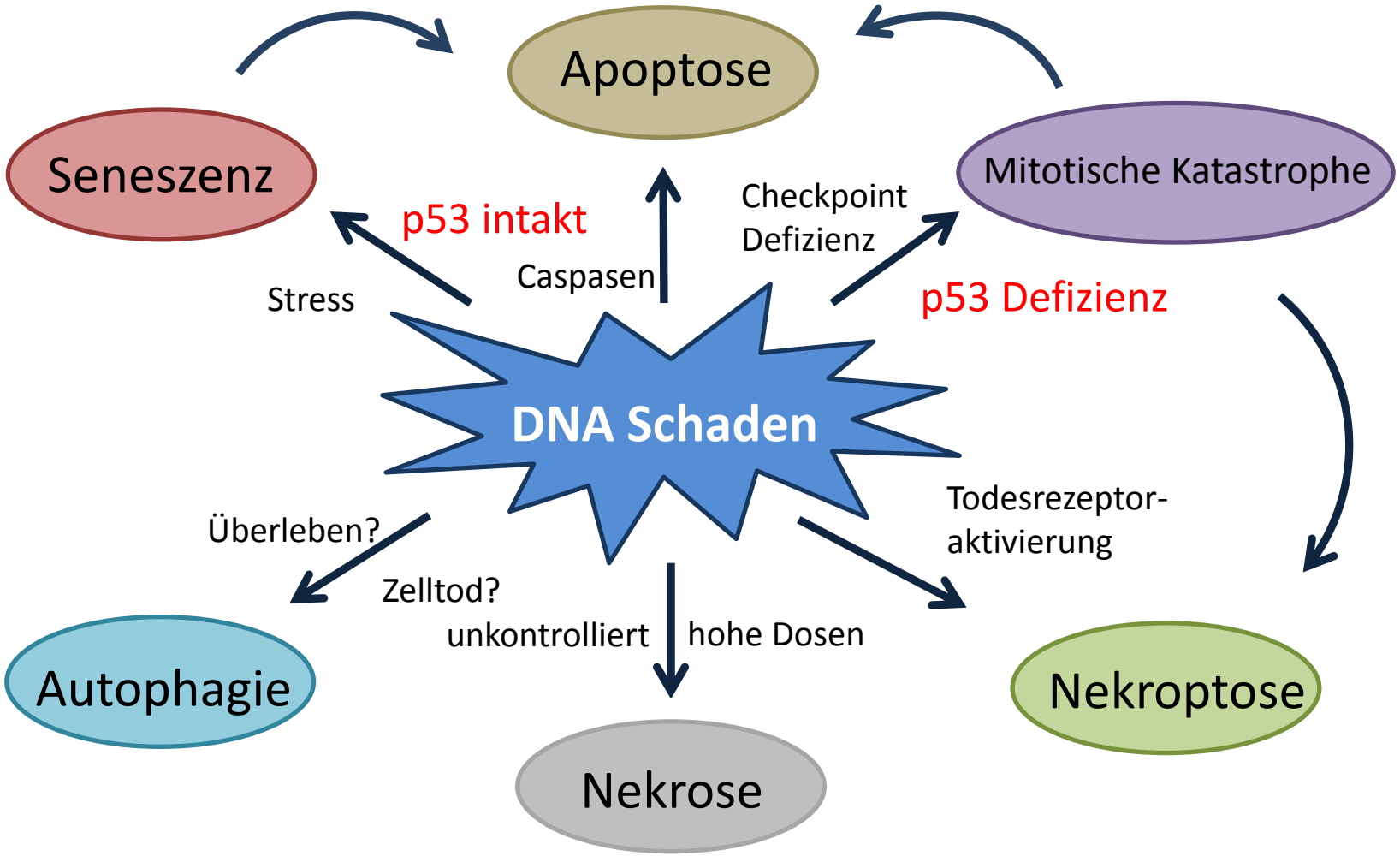
mod. nach Ross, Nat Rev Cancer 2016;16:20-33.

Induktion unterschiedlicher Zelltodesformen

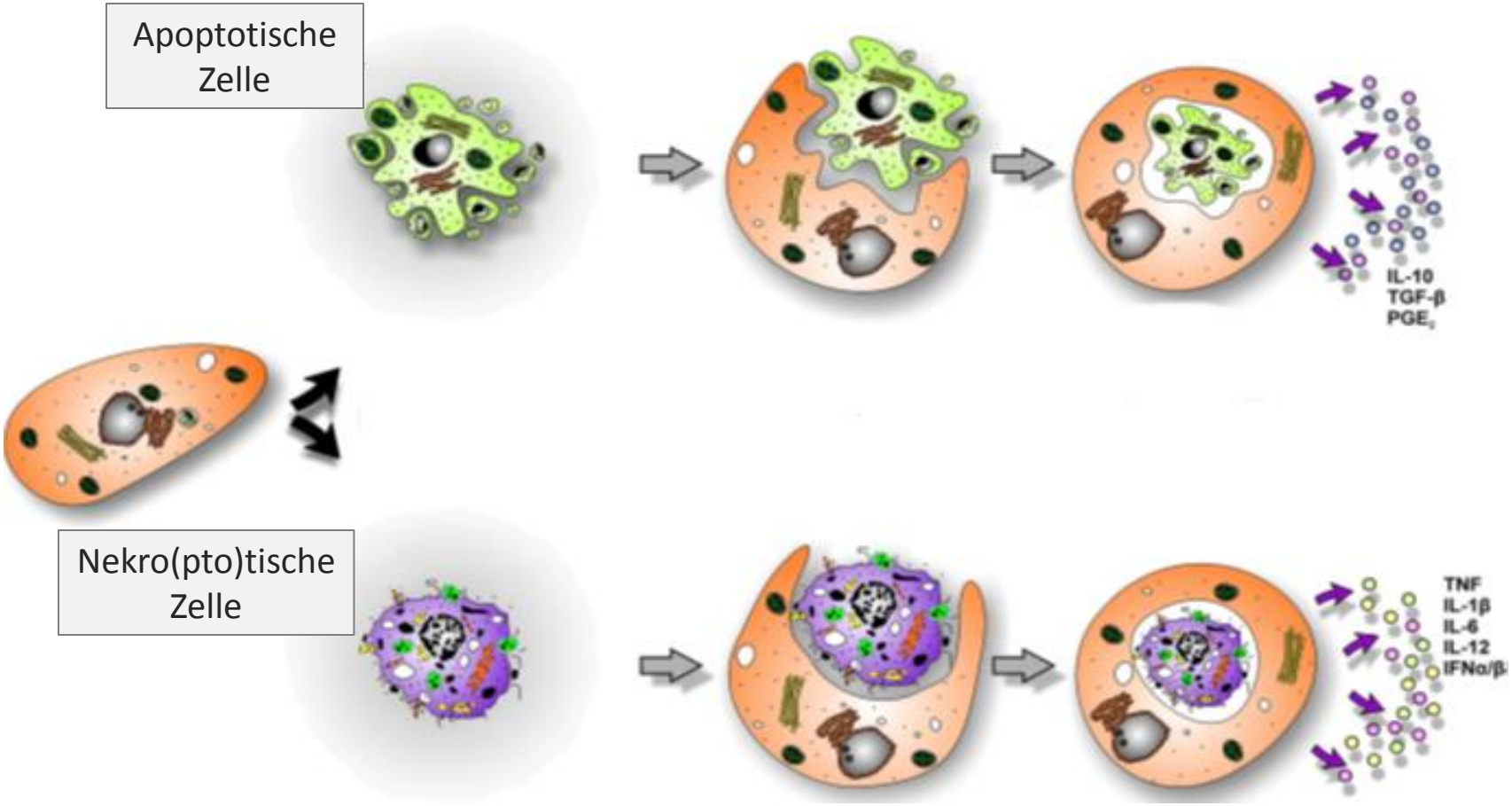
Die Entscheidung welchen Zelltod die Zelle ausführt ist abhängig von:

- **Energie/ATP Gehalt der Zelle**
- **Ausmaß der Schadens oder Stresses (Dosis, Art der Strahlung etc.)**
- **Vorhandensein von Inhibitoren spezifischer Reaktionswege**
- **Genetischer Ausstattung der Tumorzellen (p53, Mutationen)**
- **Tumor-Mikromilieu (Hypoxie) und Immunsystem**

Regulation des Zelltodes: Die Rolle von p53

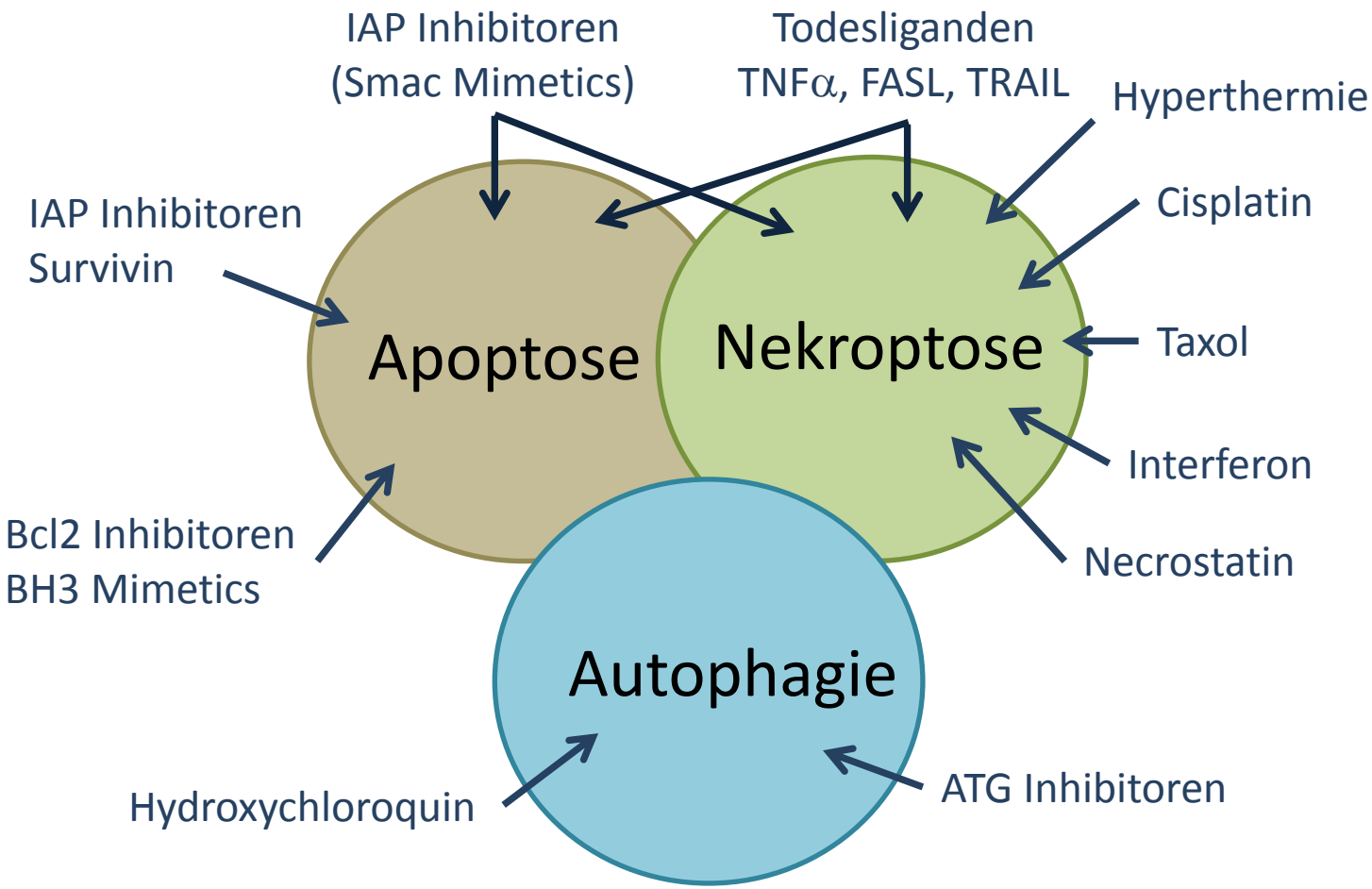


Immunogener Zelltod

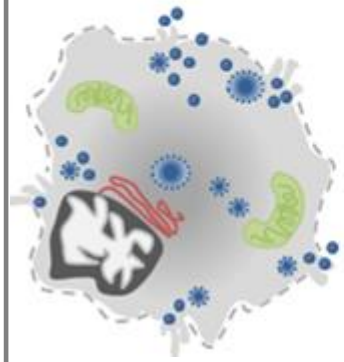
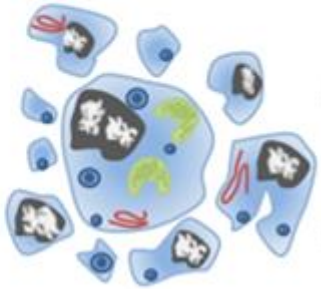
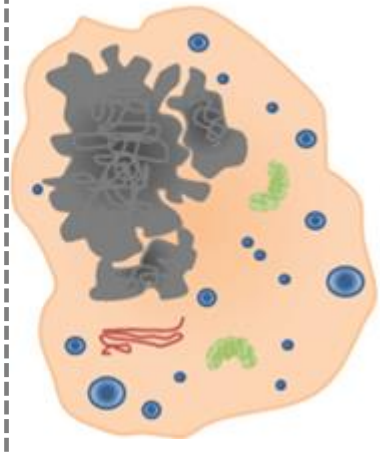


mod. nach Lauber, Front Oncol 2012;2:116

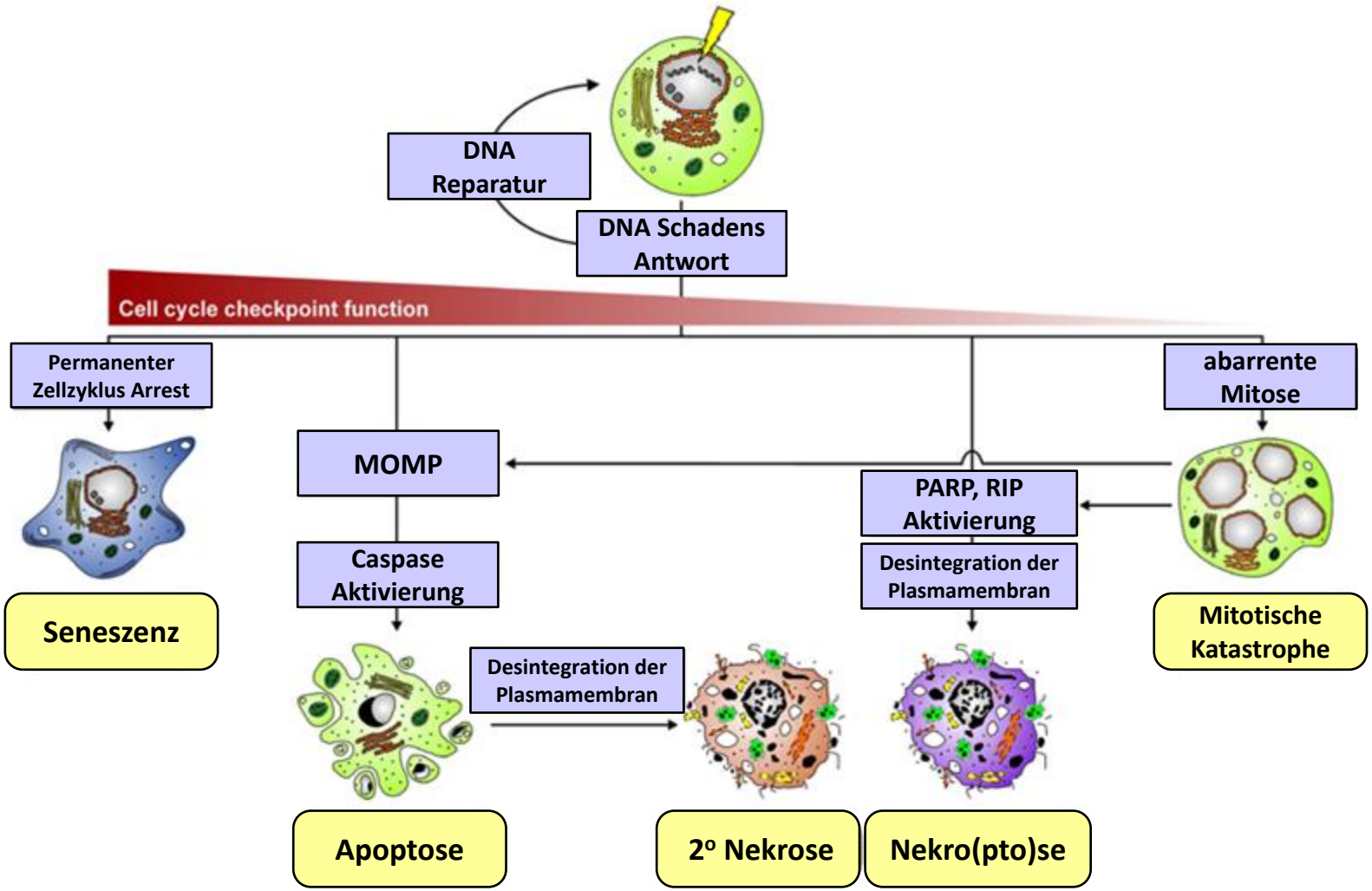
Möglichkeiten therapeutischer Intervention



Zusammenfassung Teil 1

Nekrose	Apoptose	Nekroptose	Mitotische Katastrophe	Seneszenz
• vergrößerte Organellen • Zusammenbruch der Plasmamembran • Freisetzung von Gefahren-Signalen	• Programmierter Tod • Stadien charakt. Morphologie • Caspase Aktivierung • Kern Kondensation • Keine Entzündungs-reaktion	• Programmieter Tod • zerstörte Organellen • RIPK1 und RIPK2 Aktivierung • Membran-permeabilisierung	• Vergrößtertes Zell-volumen • Abnormale Mitosen (Polyploidie) • Verzögerte Apoptose/ Nekroptose	• Permanter Zellzyklusarrest • Beteiligung von p21, p27, p53, Rb • Zellen metabolisch aktiv
				

Zusammenfassung Teil 2



mod. nach Lauber, Front Oncol 2012;2:116

DEGRO AKADEMIE

Fragen

- **Kann die Aussage, die mitotische Katastrophe ist der Hauptmechanismus des Zelltodes nach Bestrahlung aufrecht erhalten werden?**
- **Welche Faktoren bestimmen die Art und das Ausmaß des Zelltodes nach Bestrahlung?**
- **Kann eine gezielte Manipulation von Zelltodesmechanismen eine Therapieresistenz durchbrechen?**

Es ist Zeit weiter zu denken:
Gefragt sind innovative Lösungen

http://www.martin-assmann.info/

DEGRO AKADEMIE