

Die Rolle der Apoptose bei Netzhautdegenerationen

Uwe Wolfrum

Institut für Zoologie
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

Zusammenfassung

Apoptose umfaßt hochgradig regulierte Prozesse des programmierten Zelltodes, die sich unter physiologischen und pathologischen Bedingungen in einer Vielzahl von biologischen Systemen abspielen. In der Netzhaut ist Apoptose ein fester Bestandteil der histogenetischen Differenzierung, aber auch Grundlage für den Verlust retinaler Zellen während der patho-physiologischen Prozesse neurodegenerativer Erkrankungen der Netzhaut. Während der Degenerationen werden in den apoptotischen Zellen der Netzhaut proteolytische Enzymkaskaden aktiviert, die die geregelte Degradation einzelner retinaler Zellen ohne Beeinträchtigung von gesunden Nachbarzellen durch entzündliche Nebenwirkungen einleiten. Kenntnisse der molekularen Mechanismen der Apoptose erlauben mehr und mehr Einsichten in die Pathophysiologie von Netzhautdegenerationen und ermöglichen so auch die Vorbereitung neuer therapeutischer Ansätze für die Behandlung humaner Netzhauterkrankungen mittels anti-apoptotischer Strategien.

Schlüsselwörter

Apoptose, programmierter Zelltod, Netzhautdegeneration

Summary

Apoptosis is a highly regulated mode of programmed single cell death that is present under normal physiological and pathological conditions in a variety of biological systems. In the retina, apoptosis is not only a common feature during its histogenetic differentiation, but is also the basis for the loss of retinal cells during patho-physiological processes of numerous retinal diseases. In apoptotic cells of the degenerating retina, cascades of proteolytic enzymes are activated introducing the degradation of retinal cells without any necrotic side effects on neighbouring cells. Knowledge of molecular mechanisms of apoptosis is providing novel insights into the pathophysiology of retinal degeneration and is beginning to provide therapeutic approaches to treat the human disease via anti-apoptotic strategies.

Keywords

apoptosis, programmed cell death, retinal degeneration

Einleitung

Apoptose bezeichnet einen hochgradig regulierten Prozess des Zelltodes, der sich unter physiologischen und pathologischen Bedingungen in einer Vielzahl von biologischen Systemen abspielt. So werden bei der Metamorphose von der Kaulquappe zum adulten Frosch Zellen des Schwanzes durch Apoptose eingeschmolzen oder im Zuge der Ausbildung unserer Finger oder Zehen zunächst zwischen Fingern oder Zehen angelegte Zellen durch Apoptose eliminiert. Werden apoptotische Prozesse inhibiert, kann es zu deregulierter Zellproliferation und Tumorbildung kommen. Andererseits ist Apoptose meist auch die Grundlage für den Verlust von Zellen bei einer Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich der hier behandelten Degenerationen der Netzhaut.

Bevor Spezifisches zur Apoptose in der Netzhaut erläutert wird, soll im Folgenden zunächst in den biologischen Prozess des programmierten Zelltodes, der Apoptose, eingeführt werden. Die Bezeichnung „Apoptose“ für den programmierten Zelltod wurde vom griechischen Wort *apoptosis*, „davon abfallen“, abgeleitet. Erstmals wurde das biologische Phänomen Apoptose Anfang der 70er Jahre von Kerr et al. (1972) beschrieben. Der apoptotische Zelltod ist morphologisch durch Chromatinkondensation, Kernfragmentierung, Schrumpfung der Zelle und der Ausbildung sogenannter „apoptotic bodies“ (Zerfall der Zelle in kleine Membran-umgebene Zellfragmente) gekennzeichnet. Im

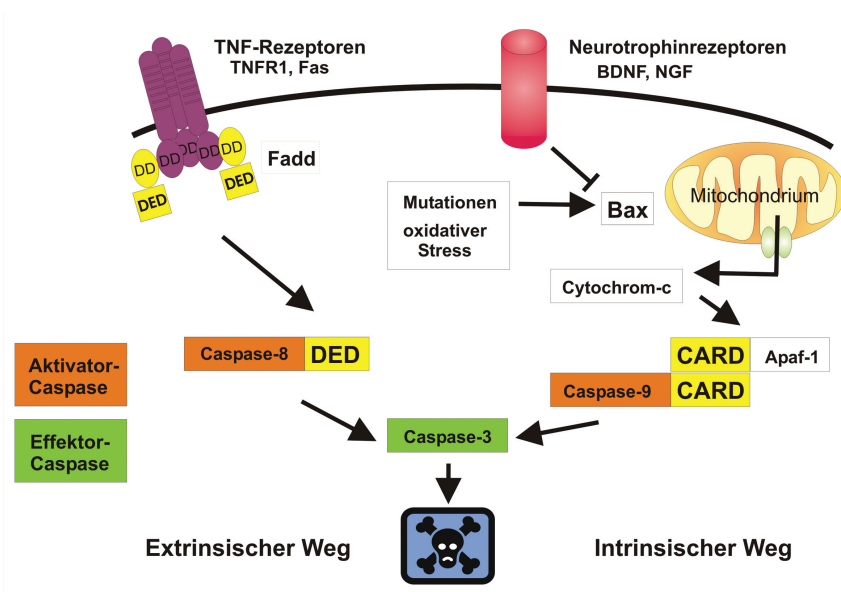


Abb 1 Vereinfachte Darstellung extrinsischer und intrinsischer Signalwege der Apoptose

Extrinsische Signaltransduktionswege (links) können durch die Aktivierung von Mitgliedern der TNF-Rezeptoren-Familie, beispielsweise TNFR1 oder Fas („Death receptors“), durch Liganden-Bindung induziert werden. Aktivierte Rezeptoren rekrutieren zu ihren cytoplasmatischen „Death“-Domänen (DD) beispielsweise das Adaptorprotein Fadd, das über die „Death“-Effektor-Domänen (DED) an die Pro-Domäne der Initiator-Procaspase-8 bindet und diese aktiviert.

Im Gegensatz dazu führt in intrinsischen Signalwegen (rechts) die Stimulation von pro-apoptischen Faktoren, beispielsweise Bax, durch interne Signale (Mutationen, oxidativer Stress etc.) zu Veränderungen in den Mitochondrien, welche zur Porenbildung in der Mitochondrienmembran führen können, durch die u.a. Cytochrom-C in das Cytoplasma entweichen kann. Im Cytoplasma bildet Cytochrom-C mit Apaf-1 (apoptotic protease activation factor-1) über CARD-Domänen („caspase-associated recruitment domain“) mit der Procaspase-9 einen Komplex aus, der zur Aktivierung der Caspase-9 führt. Nach den Initiatorphasen beider prinzipieller Signaltransduktionswege wird eine Effektor-Procaspase, in der Regel die Procaspase-3, aktiviert, die anschließend Zielsubstrate proteolytisch spaltet und damit die Degradationsphase und schließlich den Zelltod einleitet.

Gegensatz zum nekrotischen Zelltod kommt es bei der Apoptose nicht zu begleitenden Entzündungsreaktionen. Dadurch wird gewährleistet, dass während des geregelten Suizidprogramms der apoptotischen Zelle gesunde Nachbarzellen nicht geschädigt werden und folglich ein gleichzeitiger Untergang ganzer Zellpopulationen eines Gewebes in der Regel ausbleibt. Aufgrund dieser morphologischen sowie weiteren molekularen und biochemischen Charakteristika (s.u.) wurden Nekrose und Apoptose zunächst sehr strikt voneinander abgegrenzt. Neuere Erkenntnisse weisen jedoch darauf hin, dass auch Übergänge zwischen beiden Mechanismen, vor allem bei akuten, traumatischen Zelltodprozessen, auftreten.

Signalwege der Apoptose und ihre Schlüsselmoleküle

Bei den Prozessen der Apoptose lassen sich sehr vereinfacht prinzipiell extrinsische und intrinsische Apoptose-signalwege voneinander abgrenzen (Reed, 2000) (Abb. 1). Beide Typen von Signaltransduktionswegen sind allerdings über Querverbindungen miteinander vernetzt und münden daher oft in gleiche ausführende Prozesse. Extrinsische Signalwege werden mittels Aktivierung von Todesrezeptoren, „death receptors“ (Cytokinrezeptoren der Tumornekrosefaktor-(TNF)-Rezeptorfamilie) in der Zellmembran, durch externe Signale ihrer Liganden vermittelt. Demgegenüber verlaufen intrinsische Apoptosewege über Veränderungen von Mitochondrien innerhalb der Zelle.

Die Schlüsselmoleküle der Apoptose-signalwege sind sogenannte Caspasen (caspases = **c**ysteiny**a**spartate-specific **p**rotein**a**ses) (Reed, 2000). Zudem wurden in jüngerer Zeit alternative Caspase-unabhängige Signaltransduktionswege beschrieben, die Apoptose zwar auch in neuronalen Zellen vermitteln, auf die hier aber nicht eingegangen werden soll (Übersicht in: Leist und Jäätelä, 2001). Die Mitglieder der Caspase-Proteinfamilie sind Cystein-reiche intrazelluläre Proteasen, die ihre Substratproteine selektiv an Aspartat-Resten spalten. Bislang konnten 11 Caspasen im menschlichen Genom identifiziert werden, die sich auf Grund ihrer Position in den Apoptosesignalwegen in vorgeschaltete Initiator-Caspasen und nachgeschaltete, ausführende Effektor-Caspasen einteilen lassen (Reed, 2002). Diese Gliederung spiegelt sich auch in unterschiedlichen Prodomänen am N-terminalen Ende der inaktiven Caspasen oder Procaspasen wider. Dabei besitzen die Initiator-Procaspasen (z.B. Procaspase-8 und -9) lange Prodomänen, an die aktivierenden Proteine (z.B. Fadd bzw. Apaf) binden können, während den kurzen Prodomänen der Effektor-Procaspasen (z.B. Procaspase-3) bislang noch keine Funktion zugeordnet werden konnte. Die proteolytische Aktivierung einer Procaspase zur aktivierten Caspase erfolgt durch die Abspaltung dieser Prodomänen und die intramolekulare Spaltung in eine große und eine kleine Untereinheit, die sich gemeinsam zum funktionellen Enzymkomplex zusammensetzen. Da aktivierte Caspasen auch ihre eigene Pro-

caspase und andere Procaspasen verdauen und damit aktivieren, kommt es zur Ausbildung von proteolytischen Kaskaden, die das apoptotische Initiatorsignal amplifizieren. Weitere Zielsubstrate insbesondere der Effektor-Caspasen sind essenzielle Proteine der Zellfunktion, beispielsweise Proteinkinasen, Cytoskelettelemente und Kernmembranproteine, aber auch Proteine, die DNAsen hemmen und damit die Fragmentierung der DNA verhindern. Während der Initiatorphase extrinsischer Apoptosewege wird nach der Aktivierung von TNF-Rezeptoren (z.B. Fas) durch „Todessignale“ (z.B. Fas-Ligand) über Adaptorproteine (z.B. Fadd) und Interaktion von *Death*-Effektor-Domänen (DED) die Initiator-Caspase-8 aktiviert (siehe Abb. 1). Jedoch wird eine Induktion von Apoptose über extrinsische Signalwege in neuronalen Systemen (einschließlich der Netzhaut) bislang nur diskutiert (Kermer und Bähr, 2002). Weit wichtiger für die Apoptose von neuronalen Zellen sind intrinsische Signalwege, die über intramitochondriale Veränderungen zur Bildung von Poren in der Mitochondrienmembran und zum Ausstoß pro-apoptotischer Moleküle wie Cytochrom-C, AIF (apoptosis-inducing factor) und SMAC /Diablo führen. Die Veränderungen der Mitochondrien werden durch Proteine der Bcl-2 Proteinfamilie reguliert. Diese Familie beherbergt außer Proteinen mit pro-apoptotischer Wirkung (z.B. Bax, Bad, Bid) auch Moleküle, die in der Zelle als anti-apoptotische Faktoren (z.B. Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1) agieren (Reed, 2000). Die Sensitivität bzw. Resistenz einer Zelle gegenüber

Tab 1 Apoptose in neurodegenerativen Erkrankungen der Netzhaut		
Erkrankung der Netzhaut	durch Apoptose betroffene Zellen der Netzhaut	Hinweise
Retinitis pigmentosa (RP) aufgrund verschiedener Gendefekte	Photorezeptoren	klinisch / experimentell
Usher-Syndrom (USH) RP kombiniert mit Innenohrdegeneration	Photorezeptoren	klinisch / experimentell
Netzhautablösung	Photorezeptoren	klinisch / experimentell
Lichtinduzierte Netzhautdegeneration	Photorezeptoren	experimentell
Glaukom	Ganglienzellen	experimentell
Diabetes	Ganglienzellen, Müllerzellen	klinisch / experimentell
Toxine	Photorezeptorzellen Ganglienzellen	experimentell

apoptotischen Stimuli wird durch das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Proteinen der Bcl-2 Familie bestimmt (Kermer und Bähr, 2002). Dabei werden pro-apoptische Faktoren intrinsischer Transduktionswege durch interne apoptotische Stimuli (z.B. DNA-Schädigung durch Mutagene, Genmutationen, Proteinakkumulation, oxidativer Stress) aktiviert oder – in Nervenzellen – über die Aktivierung von Neurotrophinrezeptoren durch Wachstumsfaktoren (z.B. NGF = **n**erve **g**rowth **f**actor), BDNF (**b**rain-**d**erived **n**eurotrophic **f**actor) gehemmt. Die aus den Mitochondrien in das Cytoplasma gelangten Moleküle wirken als Transkriptionsfaktoren (z.B. AIF). Dadurch wird die Expression von pro-apoptischen Molekülen (z.B. p53) induziert oder es werden, wie im Falle des Atmungskettenproteins Cytochrom-C, Initiatorcaspasen aktiviert. Hierbei bildet Cytochrom-C mit Apaf-1 (apoptotic protease activation factor-1) und der Procaspase-9 einen Komplex, der zur proteolytischen Aktivierung der Caspase-9 führt. Nach dieser Initiatorphase wird eine Effektor-Procaspase, z.B. die Procaspase-3 aktiviert, die anschließend Zielsubstrate proteolytisch spaltet und die Degradationsphase einleitet. Dabei wird unter anderem die Kern-DNA durch Endonuklease-Aktivität zunächst in längere DNA-Fragmente und später in regelmäßige Fragmente mit einer Länge von ca. 200 Basenpaaren gespalten. Da während nekrotischer Prozesse die DNA unregelmäßig verdaut wird, ist der Nachweis einer regelmäßigen „DNA-Leiter“ das wichtigste moleku-

lare Merkmal der Apoptose. Die verbleibenden Bestandteile der durch Apoptose gestorbenen Zelle werden von benachbarten Zellen oder Makrophagen durch Phagozytose aus dem Gewebe ohne entzündliche Nebenreaktionen entfernt.

Apoptose ist notwendig für die normale Differenzierung der Netzhaut

Im Auge aller bisher untersuchten Säugetiere einschließlich des Menschen ist Apoptose ein fester Bestandteil der histogenetischen Differenzierungsprozesse während der Organogenese, aber auch der pathophysiologischen Prozesse bei einer Vielzahl von Erkrankungen des Auges. Gleich der normalen Entwicklung der Nervennetze im Gehirn sterben auch in der Netzhaut, die entwickelungsgeschichtlich aus einer Ausstülpung des Gehirns entstanden ist, während ihrer Differenzierung eine beträchtliche Anzahl von Neuronen durch Apoptose (Papermaster, 1997). Dabei kommt es in verschiedenen Phasen der Netzhautentwicklung zu Apoptosewellen in unterschiedlichen Schichten bzw. Zellpopulationen der Netzhaut (Remé et al., 1998). So wird im Zuge der normalen Netzhautdifferenzierung bei der Maus die Anzahl der zunächst gebildeten Ganglienzellen auf ein Drittel reduziert. Nach der Ausdifferenzierung des Säugetierauges bleiben alle Neurone der Netzhaut einschließlich der Photorezeptorzellen gewöhnlich zeitlebens erhalten. Eine Regeneration von degenerierten Photorezeptorzellen und/oder anderer retinaler Zellpopulationen aus

adulten Stammzellen – wie für einige andere Gewebe beschrieben – ist im Säugetierauge unter natürlichen Bedingungen bisher nicht gezeigt worden.

Apoptose ist Grundlage für den Zellverlust bei Netzhautdegenerationen

Der Verlust von Zellen durch Apoptose ist auch Grundlage für neurodegenerative Erkrankungen der Netzhaut. Obwohl eine Vielzahl von kausalen Defekten für das Auslösen der pathophysiologischen Prozesse neuronaler Degeneration verantwortlich ist, wird die Apoptose als der finale Weg angesehen, der zum neuronalen Zelltod bei den unterschiedlichsten Erkrankungen führt. Trotz Unterschieden in den auslösenden Ereignissen (Gendefekt, Trauma, Toxine u.a.) sowie den betroffenen Zell- oder Neuronenpopulationen wird die nachfolgende Degeneration der Netzhaut bei verschiedenen Erkrankungen gleichermaßen durch Apoptose vermittelt (siehe Zusammenstellung in Tabelle 1). Dabei kann Apoptose in manchen Fällen ein Epiphänomen sein, während der programmierte Zelltod bei anderen Erkrankungen der primäre pathologische Vorgang sein dürfte (Remé et al., 1998).

Bei Gendefekten, die beim Menschen zur *Retinitis pigmentosa* führen, können unterschiedlichste Gene/Genprodukte wie Moleküle der Signaltransduktionskaskade (z.B. Opsin, visuelle Phosphodiesterase), Regulatorproteine (z.B. Arrestin), aber auch Strukturkomponenten (z.B. Peripherin, Har-

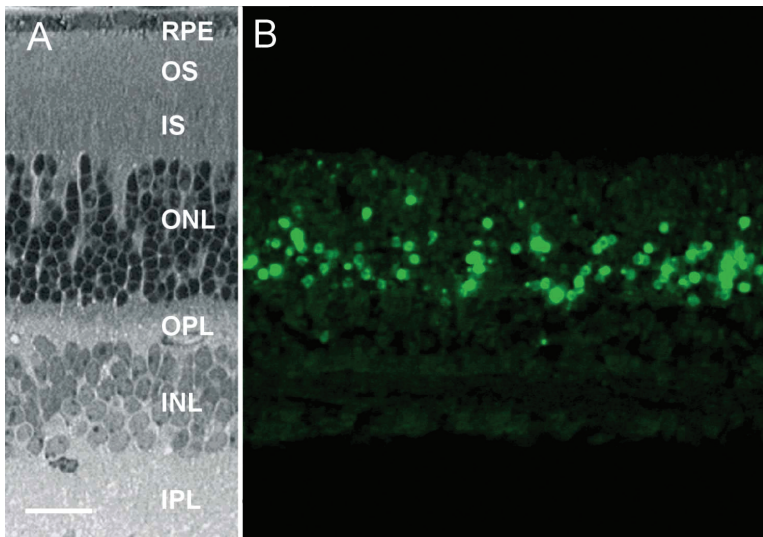


Abb 2 Apoptotische Zellen in der degenerierenden Netzhaut im Mausmodell

A Ein longitudinaler histologischer Schnitt durch die Retina der Maus zeigt die Schichten der Säugetierretina. Die lichtsensitiven Photorezeptorzellen projizieren mit den Außensegmenten (OS) in das retinale Pigmentepithel (RPE). Sie besitzen zudem Innensegmente (IS), Zellkörper in der äußeren Körnerschicht (ONL), und ihre synaptischen Termini, mit denen sie Kontakt zu sekundären Neuronen aufnehmen, und sind in der äußeren plexiformen Schicht (OPL) lokalisiert. Die Zellkörper von Bipolar-, Horizontal- und amakrinen Zellen liegen in der inneren Körnerschicht (INL) und entsenden Axone in die innere plexiforme Schicht (IPL) der Retina.

B TUNEL-markierter Gewebeschnitt durch die Netzhaut einer 19 Tage alten homozygoten *tubby*-Maus, einem Tiermodell für das humane Usher-Syndrom Typ 1 (Bode und Wolfrum, 2003). Ein Vergleich dieser fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme mit A zeigt TUNEL-positive, apoptotische Zellen nur in der äußeren Körnerschicht, also der Schicht der Zellkörper der Photorezeptorzellen. Andere Zellpopulationen der Netzhaut sind vom Zelltod bei dieser Erkrankung zunächst nicht betroffen.

monin (USH1C)) und damit assoziierte Transportmoleküle (z.B. Myosin VIIa (USH1B)) defekt sein. Obwohl aufgrund dieser Gendefekte unterschiedliche Dysfunktionen auf zellulärem Niveau verursacht werden (z.B. Fehllokalisationen von Proteinen, Fehlfunktionen der Transduktion des Lichtsignales), kommt es in allen bislang beim Menschen und in Tiermodellen für *Retinitis pigmentosa* untersuchten Fällen in der Netzhaut zur Apoptose von Photorezeptorzellen. Über die Signalwege, die vom primären Gendefekt mit nachfolgenden unterschiedlichen zellulären Dysfunktionen der verschiedenen Genprodukte (Proteine) letztlich zur Apoptose führen, ist jedoch bislang nur recht wenig bekannt. Als Auslöser für die einsetzende Netzhautdegeneration wird auch das Fehlen oder die mangelnde Produktion notwendiger Wachstumsfaktoren diskutiert. So können hormonelle Änderungen während der Pubertät zur Erklärung des verzögerten Beginnes der Degeneration bei manchen Formen des Usher-Syndroms herangezogen werden. Obwohl eindeutige Hinweise für Apoptoseprozesse bei Netzhautdegeneration im menschlichen Auge vorliegen, sind aus naheliegenden Gründen experimentelle Analysen dieser Prozesse Tiermodellen mit speziellen Gendefekten (transgene Mäuse, „knock out“ Mäuse und Zuchtlinien mit speziellen Genmutationen) und experimentell induzierten Netzhautdegenerationen vorbehalten. Während das in den letzten Jahren etablierte experimentelle System der lichtinduzierten Netzhautdegeneration einen synchronen Apop-

toseausbruch in der Netzhaut einleitet und daher die Analyse von molekularen Mechanismen erleichtert (Beschreibung experimenteller Ansätze in: Remé et al., 1998), erstrecken sich die Apoptoseereignisse in den Tiermodellen für *Retinitis pigmentosa* und für andere genetische Defekte über längere Zeiträume, was eher den relativ langsamen Verlauf der Netzhautdegeneration bei Erkrankungen des Menschen widerspiegelt.

Studien an Tiermodellen für *Retinitis pigmentosa* weisen darauf hin, dass die geschädigten Photorezeptorzellen primär durch einen intrinsischen Signaltransduktionsweg über mitochondriale Veränderungen sterben (z.B. Jomary et al., 2001). Hierfür spricht die inhibitorische Wirkung von Wachstumsfaktoren auf die Apoptose und die Reduktion von Apoptoseereignissen in der Netzhaut durch die Überexpression anti-apoptotischer Faktoren, wie z.B. Bcl-2, die den intrinsischen Signalweg negativ regulieren. Weitere Hinweise für den intrinsischen Weg liefern die häufig beschriebenen morphologischen Veränderungen der Mitochondrien in den geschädigten Zellen der Netzhaut. Es wird vermutet, dass Cytochrom-C über Mitochondrienporen in das Cytoplasma gelangt und über den oben beschriebenen Weg die Effektor-Caspase-3 aktivieren kann (Jomary et al., 2001; Bode und Wolfrum, 2003). Die Komplexität des Gesamtgeschehens wird durch neueste Studien verdeutlicht, die einerseits auf mehrere Apoptose-signalwege im experimentellen Modell lichtinduzierter Netzhautdegeneration

hinweisen, andererseits zeigen, dass genetische Faktoren die Sensitivität dieses Systems beeinflussen (Hao et al., 2002).

Apoptotische Zellen können in histologischen Schnitten durch die Netzhaut mit Hilfe der TUNEL-Methode (terminal transferase-mediated dUTP nick end labeling) fluoreszenzmikroskopisch visualisiert werden (Abb. 2). Solche Analysen zeigen, dass TUNEL-positive Zellen vereinzelt und nicht in Gruppen (Unterschied zur Nekrose) auftreten. Je nach Erkrankung bleiben sie auf bestimmte Zellpopulationen der Netzhaut beschränkt: Bei Defekten von Stäbchen-Photorezeptor-spezifischen Genen beispielsweise beschränken sie sich auf die äußere Körnerschicht, in der die Zellkörper der Photorezeptorzellen lokalisiert sind. Erst in späteren Stadien der Netzhautdegeneration können andere Zellpopulationen, z.B. Zapfen-Photorezeptoren und nachgeschaltete Neurone – möglicherweise durch das Ausbleiben trophischer Signale von den Stäbchen-Zellen – in Mitleidenschaft gezogen werden. Zudem zeigen quantitative Analysen apoptotischer Zellen während der Netzhautdegeneration in allen bislang untersuchten Tiermodellen relativ kurz nach Degenerationsbeginn einen Gipfel apoptotischer Zellen (Bode und Wolfrum, 2003). Dies dürfte nach eigenen, bislang unveröffentlichten Untersuchungen nicht auf einer punktuellen Erhöhung der Apoptoserate beruhen, sondern vielmehr die Aktivität von Makrophagen widerspiegeln, die nach ihrer Aktivierung durch die

„Todessignale“ sterbender Zellen in die Netzhaut einwandern und dort rasch Zellen, die in Apoptose gehen, phagozytieren (Bode und Wolfrum, in Vorbereitung). Eine genauere Kenntnis dieser intraretinalen Kommunikation zwischen den Zellpopulationen der Netzhaut könnte ein wertvoller Ansatzpunkt für die Entwicklung von Therapiestrategien zur Behandlung von Netzhautdegenerationen sein.

Therapeutische Ansätze durch anti-apoptotischer Strategien

Außer genterapeutischen Ansätzen (siehe Beitrag von Reichel in dieser Ausgabe) oder in Kombination mit solchen bergen Anti-Apoptose-Strategien mögliche Therapiekonzepte zur Behandlung vor allem von erblichen Netzhautdegenerationen des Menschen (siehe auch: Reed, 2002). In Tierexperimenten konnte durch intrakuläre Applikation von Caspase-Inhibitoren und gleichzeitiger Gabe neurotropher Faktoren der apoptotische Zelltod in der Netzhaut in manchen Fällen drastisch reduziert werden (z.B. Zusammenfassung in Remé et al., 1998 und Bode und Wolfrum, 2003). Auch weisen Experimente, in denen das anti-apoptotische Gen *Bcl-2* im Tiermodell der rd-Maus überexprimiert wurde, darauf hin, dass die geschädigten retinalen Zellen länger überleben. Bezogen auf die Verhältnisse beim Menschen würden positiv verlaufende anti-apoptotische Therapien für Patienten eine Verlängerung der Sehfähigkeit wahrscheinlich für Jahre bedeuten. Daher ist es nicht verwunderlich, dass anti-apoptotische Substanzen, unter anderem auch Caspase-Inhibitoren, für die Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen bereits in klinischen Tests sind (Kermer und Bähr, 2002). Da die Deregulation von Apoptoseprozessen u.a. zur Tumorentstehung führen kann, besteht beim Einsatz von anti-apoptotischen Substanzen ein beträchtliches Risiko von Nebenwirkungen. Auch dürfen diese Ansätze nicht darüber hinwegtäuschen, dass durch anti-apoptotische Therapiestrategien die pathologischen Prozesse neurodegenerativer Erkrankungen, die auf einem genetischen Hintergrund basieren, nur verlangsamt werden können,

eine Behebung der primären Defekte so aber nicht möglich ist.

Literatur

Bode C, Wolfrum U (2003) Caspase-3 inhibitor reduces apoptotic photoreceptor cell death during inherited retinal degeneration in *tubby* mice. *Mol Vis* 9:144-150.

Hao W, Wenzel A, Obin MS, Chen C-K, Brill E, Krasnoperova NV, Eversole-Cire P, Kleyner Y, Taylor A, Simon MI, Grimm C, Remé CE, Lem J (2002) Evidence for two apoptotic pathways in light-induced retinal degeneration. *Nat Genet* 32:254-260.

Jomary C, Neal MJ, Jones SE (2001) Characterization of cell death pathways in murine retinal neurodegeneration implicates cytochrome c release, caspase activation, and Bid cleavage. *Mol Cell Neurosci* 18:335-346.

Kermer P, Bähr M (2002) Prävention neuronaler Apoptose: Implikationen für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. *Neuroforum* 2:193-199.

Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239-257.

Leist M, Jäättelä M (2001) Four death and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:589-598.

Papermaster DS (1997) Apoptosis of the mammalian retina and lens. *Cell Death Differentiation* 4:21-28.

Reed JC (2000) Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 157:1415-1430.

Reed JC (2002) Apoptosis-based therapies. *Nat Rev Drug Discovery* 1:111-121.

Remé CE, Grimm C, Hafezi F, Marti A, Wenzel A (1998) Apoptotic cell death in retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res* 17:443-464.

Weitere Literaturhinweise zum Thema sind vom Autor erhältlich.

Danksagung

Herrn Dr. M. Latz danke ich für die Ausarbeitung des Schemas in Abb. 1 und Herrn Dr. Ch. Bode für die Bereitstellung der mikroskopischen Aufnahmen in Abb. 2. Eigene Arbeiten zur Apoptose in der Netzhaut werden durch die FAUN Stiftung, Nürnberg, „Forschung contra Blindheit – Initiative Usher Syndrom e.V.–, Pro-Retina Deutschland e.V. und der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Uwe Wolfrum
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Zoologie, Abt. 1
Müllerweg 6
55099 Mainz
Tel. 06131/3925148
Fax 06131/3923815
wolfrum@uni-mainz.de