

**Arbeitskreis 'SIGNALTRANSDUKTION' in der DGZ:
Bericht vom 7. Joint Meeting 'Signal Transduction: Receptors, Mediators
and Genes' (Nov. 2003 im Hilton Hotel, Weimar)**

Im November 2003 trafen sich im internationalen Rahmen wie bereits in den Jahren zuvor Wissenschaftler aus den verschiedensten biomedizinischen Forschungsrichtungen im Hilton Hotel in Weimar beim "7th International Joint Meeting Signal Transduction: Receptors, Mediators and Genes". Der STS-Kongress wurde gemeinschaftlich organisiert unter der Federführung der Signal Transduction Society (STS). Beteiligt waren die "Arbeitskreise Signaltransduktion" der DGZ (Sprecher: Ralf Hass, Hannover), der GBM (Sprecher: Karlheinz Friedrich, Jena) und der DGfI (Ottmar Janssen, Kiel). Die Interdisziplinarität dieser Veranstaltung war auch dadurch gekennzeichnet, daß ein gemeinsamer Workshop mit dem Forschungszentrum Immunologie Sachsen-Anhalt (Sprecher: Burkhardt Schraven, Magdeburg) durchgeführt wurde, sowie wiederum die GBM Studiengruppe "Biochemische Pharmakologie und Toxikologie" (Sprecher: Harald Krug, Karlsruhe) in das STS-Meeting involviert war.

Zum ersten Mal in der Geschichte dieses Joint-Meetings wurden hierbei auch 11 international renommierte Keynote-Speaker eingeladen, deren Beiträge sehr zur Exzellenz und zum großen Erfolg dieser Veranstaltung beigetragen haben. So begann das Meeting mit einem Übersichtsvortrag von Alfred Wittinghofer, Dortmund, zur Thematik der Signaltransduktion von G-Proteinen, die insbesondere bei rezeptorvermittelten Signalprozessen entscheidende regulatorische Komponenten darstellen. Verschiedene Beiträge in diesem Workshop beschäftigten sich mit Aktivierungsformen von Ras, sowie den Familien der Rho GTPasen, Rac und Cdc42 und deren zellbiologischer Funktionalität.

In Zusammenhang mit weiteren rezeptorvermittelten Signalprozessen referierte Bernd Groner, Frankfurt, in dem Workshop "Disease and Therapy" über zytokinvermittelte Signalprozesse und der Aktivierung von JAK/STAT Signalwegen. Eines der zentralen Themenbereiche war hier die selektive Inhibition von STAT Proteinen in Tumorzellen durch spezifische Peptidantagonisten, was zunehmende Relevanz in der zielorientierten Tumorthherapie bekommt.

Ein wichtiges Kriterium für die Spezifität von Interaktionen zwischen Proteinen und entsprechenden Liganden sind bestimmte Interaktionsdomänen in den Proteinen und die Bildung von Signalkomplexen. Hier konnte Stephan Feller, Oxford, auf sehr eindrucksvolle Weise mit Hilfe von Daten aus Röntgenstrukturanalysen und Kernresonanzspektroskopieauswertungen verschiedene Interaktionsdomänen (bspw. – SH2, -SH3) auf molekularer Ebene an diversen Proteinen demonstrieren.

Die Signalkomplexbildung und –weiterleitung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren über Januskinasen und STATs wurde von Sandra Pellegrini, Paris, weiter verfolgt und die Bedeutung der zytokinvermittelten zellbiologischen Veränderungen wie die Ausbildung von Zytoskelettstrukturen, Zellmigrationen und letztendliche Adhäsion, waren Kernpunkt eines Vortrags von Marc Mareel, Gent, im Rahmen der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen.

Ein zentraler Punkt bei der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen ist die Erhaltung der autonomen Teilungsfähigkeit dieser Zellen, die sie von den ‚normalen‘

sterblichen somatischen Zellen unterscheidet. Zweifelsohne tragen Deregulationen in den Signalkaskaden der Zellzyklusprogression auch zu autonomer Teilungsfähigkeit und zur Tumorentstehung bei. Im Rahmen dieser Regulationsmechanismen von Zellteilungen und der damit verbundenen Duplikation des Genoms gab Erich Nigg, Martinsried, einen Überblick über den Zellzyklus, insbesondere unter Berücksichtigung der Mitosephase. Ein wichtiger Proteinkomplex bei der Mitoseregulation ist Cdk1/Cyclin B, auch bekannt als MPF (mitosis-promoting-factors). Mindestens ebenso große Bedeutung hat die Mikrotubuliassoziation und –reorganisation im Spindelapparat zur Vorbereitung der Chromosomensegregation. Diese mitotischen Signalgeber werden durch den Centrosom-Zyklus getrieben, einem komplexen Netzwerk aus Phosphorylierungssignalen (bspw. durch Cdk2, Plk1, Nek2, Aurora A) und weiteren Regulationseinheiten (bspw. Methylierungen, Acetylierungen). Konsequenterweise tragen Deregulationen in diesem Cytokineseapparat zu Centrosomaberrationen und unnatürlichen Zellteilungen bei.

Deregulationen während der Mitose können zur Entkoppelung assoziierter Signalwege führen und damit zur Autonomie des Zellwachstums, was u.a. eine Eigenschaft von Tumorzellen ist. Im Gegensatz zu den 'normalen' somatischen Zellen ist bei einer unregulierten Zellzyklusprogression der Alterungsprozeß unterbrochen, sodaß sich die Tumorzellen in einem stabilen Differenzierungsstadium unbegrenzt teilen können und damit unsterblich erscheinen. Ein wichtiger Faktor bei der Regulation dieses Alterungsprozesses spielt offenbar die Telomerase. Thomas von Zglinicki, Newcastle, berichtete in seinem Übersichtsvortrag von der Bedeutung dieses Ribonucleoproteins. Telomeraseaktivität wird dabei auch insbesondere bei DNA-Schädigungen beeinflusst, wenn Reparaturvorgänge durch Aktivierung der ATM/ATR Kinasen und das chk1/chk2 Kinasesystem über P53 und Induktion des Zellzyklusinhibitors P21^{sd1-1} insuffizient wirken. Die zelluläre Antwort der Seneszenz reflektiert dabei offensichtlich eine Balance zwischen Telomeraseaktivität und mitotischer Aktivität einer Zelle, woraus sich schlussfolgern lässt, dass die Telomere an den Chromosomenenden sehr wahrscheinlich keine oder nur eine sehr untergeordnete Rolle bei postmitotischen Alterungsprozessen spielen.

Für postmitotische Alterungsprozesse spielen neben den Regulationsmechanismen im Kern insbesondere Veränderungen in den Zellmembranen und daraus vermittelten Signalen eine bedeutende Rolle. Die Zellmembranen beinhalten eine Reihe assoziierter und transmembranärer Regulatorproteine, Rezeptorproteine, etc., die entsprechende Signale intrazellulär kommunizieren können auch durch Veränderungen der Membranoberfläche wie bspw. die Bildung von sogenannten membrane rafts. Über Transmembranadapter in diesen membrane rafts und ihre Bedeutung bei der Kommunikation von Immunrezeptorsignalen in immunkompetenten Zellen hat Vaclav Horejsi, Prag, seinen Übersichtsvortrag gehalten und dabei N-TAL als membrane raft Protein in B-Lymphozyten und Makrophagen charakterisiert. Neben diesen raft-assoziierten Faktoren existieren ebenso Transmembranadaptoren ausserhalb dieser membrane rafts, bspw. SIT (SHP-2-Interacting Transmembrane adaptor protein) und TRIM (T cell Receptor Interacting Molecule), deren Signalpotential über den aktivierten T-Zellrezeptor offenbar entscheidend zum Entwicklungs- und Differenzierungsverhalten einer T-Zelle beiträgt.

Intrazelluläre Signale für das Entwicklungs- und Differenzierungsverhalten können ebenso durch Metabolisierung und Freisetzung von Mediatoren einen interzellulären

Kommunikationseffekt erzielen und dabei eine ganze Zellpopulation beeinflussen. Gerade bei apoptotischen Prozessen und der Aktivierung lysosomaler Proteasen können Proteinmetabolite interzelluläre Kommunikationsprozesse einleiten, über die Marcel Leist, Valby, referierte. Andere Proteinmodifikationen, neben Phosphorylierungen insbesondere die ADP-Ribosylierungen durch membranständige ADP-ribosyltransferasen (ARTs) (streng zu unterscheiden auch hinsichtlich ihrer Funktionalität in der Zelle von den kernlokalisierten Poly-ADP-Ribosyltransferasen (PARPs)) können ebenfalls zu apoptotischen und interzellulären Signalen beitragen.

Durch diesen sogenannten "cross-talk" zwischen verschiedenen Signalkaskaden entsteht ein Netzwerk der gegenseitigen Beeinflussung und Abhängigkeit der Signalwege untereinander. Gerade dieses Phänomen wurde auch deutlich in dem mit hochkarätigen Sprechern aus dem In- und Ausland besetzten gemeinsamen Symposium mit dem Forschungszentrum Immunologie Sachsen-Anhalt am Ende der STS-Tagung. In diesem Symposium, welches thematisch auf Signaltransduktionsmechanismen im Immunsystem fokussiert war, stellte Michael Reth, Freiburg, die Bedeutung von bestimmten Adapterproteinen auch in der Funktion von Tumorsuppressorfaktoren vor. Am Beispiel des Proteins SLP-65 (SH2 domain containing Leukocyte Phosphoprotein), welches als Adapterprotein in der intrazellulären Signalkaskade des B-Zell Antigenrezeptors (BCR) fungiert, konnte Michael Reth eindrucksvoll darstellen, dass ein fehlerhafter Splicing-Prozeß bei der SLP-65 Transkription ein für die Signalweiterleitung des BCR inaktives SLP-65 Protein generiert, was in der Folge das gesamte Programm der weiteren B-Zell Differenzierung inhibiert und damit zentral an der Entwicklung einer akut lymphatischen B-Zell Leukämie (B-ALL) beteiligt ist.

Im Rahmen der Funktionalität von Adapterproteinen referierte Gary Koretzky, Philadelphia, über das Protein SLP-76, welches für die Entwicklung von T-Lymphozyten Signale über den aktivierten T-Zell Rezeptor weiterleitet, aber auch an der Aktivierung von Mastzellen über die IgE Rezeptor Signalkette beteiligt ist. Neuere Daten zeigen, dass SLP-76 offensichtlich auch an der Vermittlung von Signalprozessen über die Aktivierung von Fc-Rezeptoren in Neutrophilen und bei Interaktionen von Zelladhäsionsmolekülen (Integrinen) eine essentielle Rolle spielt.

Andere Adaptermoleküle wurden von Juan Rivera, Bethesda, im Rahmen der Regulation von allergischen Reaktionen vorgestellt, wobei während der Degranulation der Mastzellen u.a. Hexosaminidase aus den Lysosomen freigesetzt wird.

Im weiteren Verlauf des Symposiums stellte Doreen Cantrell, Dundee, das komplexe Netzwerk von Serinkinasen in T-Lymphozyten dar, Takeshi Tsubata, Tokio, referierte über isotypspezifische BCR Signalkaskaden von Immunglobulinen und Marc Daeron, Paris, gab einen Übersichtsvortrag über die Regulation von Zellaktivierungssignalen durch den Fc α -Rezeptor Typ IIB. An speziell für dieses Symposium ausgewählten Abstracts stellte Oliver Ullrich, Berlin/Magdeburg, die Rolle der Poly-ADP-Ribosyltransferase-1 (PARP-1) vor und diskutierte beteiligte Signale bei der PARP-Aktivierung in Mikrogliazellen durch Cholesterometabolite, die auch im Verlauf neurodegenerativen Erkrankungen und Entzündungsreaktionen entstehen können.

In einer weiteren Arbeit gegen Abschluß dieses Symposiums wurden durch Kerstin Lauber, Tübingen, neue Migrationssignale für die Attraktion von Makrophagen zu apoptotischen Zellen vorgestellt. Eine Caspase-3 vermittelte Aktivierung der

calciumunabhängigen Isoform von Phospholipase A2 in apoptotischen Zellen generiert Lysophospholipide aus Membranbestandteilen. Das dabei auch gebildete Lysophosphatidylcholin wird von den apoptotischen Zellen freigesetzt und vermittelt das Migrationssignal an die Makrophagen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass durch die Übersichts- und Spezialvorträge die Kohärenz in den einzelnen Fachbereichen der Signaltransduktion eindrucksvoll dargestellt wurde und dass die zahlreichen Überlappungen verschiedener Fachbereiche die Interdisziplinarität der Signaltransduktionsprozesse unterstreicht. Zu der höchst kommunikativen Atmosphäre während dieses internationalen Meetings trugen neben den eingeladenen Keynote-Speakers auch die Fachvorträge bei, die nach dem inzwischen bewährten Meeting-Konzept zusammen mit den jeweiligen Vorsitzenden eines Workshops aus dem Fundus der eingereichten Abstracts ausgewählt werden. Eine weitere wichtige Institution stellen die Poster-Kurzvorträge dar. Durch die legendäre ‚One Minute – One Transparency‘ (jeder Poster-Autor kann dem Plenum seinen Beitrag in einer einminütigen Präsentation vorstellen) wird insbesondere den jüngeren Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit eröffnet, die wesentlichen Inhalte ihrer Arbeit kurz und prägnant vor internationalem Publikum vorzustellen, um diese danach ausführlich am Poster diskutieren zu können.

Alle auf dem STS Joint-Meeting vorgestellten wissenschaftlichen Beiträge wurden auch in einer Sonderausgabe des Journals SIGNAL TRANSDUCTION publiziert. In diesem erst neu aufgelegten Journal können Originalarbeiten über Signaltransduktionsprozesse, aber auch short communications, Reviews und Minireviews zur Veröffentlichung eingereicht werden. Weitere Details zur Online-Submission von Manuskripten und zu einem schnellen Review-Prozess liefert die journeleigene Webpage unter www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/75500490 oder als Hotlink unter www.sigtrans.de .

Mit ca. 250 Teilnehmern war das Joint Meeting der Arbeitskreise SIGNALTRANSDUKTION ähnlich gut frequentiert wie das Jahr zuvor, sodaß erfreulicherweise der so besondere "großfamiliäre" und diskussionsfördernde Rahmen gewahrt wurde. Die Exzellenz dieses Meeting u.a. auch durch die Einladung von Keynote-Speakers wurde dankenswerterweise ermöglicht durch die zahlreichen Sponsoren (Amara, BD Bioscience, Biomol, Biosource, Caltag, IGEN Europe, Jena Bioscience, LI-COR Biosciences, Merck Biosciences, Microm International, Miltenyi Biotec, nanoTools, New England Biolabs, Tebu-bio, Zytomed) die mit ihrem Ausstellungsstand, Sponsoring und/oder sonstiger Unterstützung sehr zum Gelingen dieses Meetings beigetragen haben.

Aufgrund dieser bislang sehr erfolgreichen Meetingstrategien scheint sich das Joint-Meeting offenbar institutstionalisiert zu haben, sodaß kein Zweifel über einen weiteren Kongress im Jahre 2004 besteht. Das kommende Meeting soll wieder in gewohnt angenehmer Atmosphäre stattfinden, und zwar von

Do., 4.Nov. bis Sa., 6.Nov. 2004
im Hilton Hotel Weimar.

Weitere Informationen zur Organisation, zu den Topics, zu eingeladenen Sprechern, etc. sind auf den Webseiten unter www.sigtrans.de erhältlich.

Ralf Hass, Hannover