

**Arbeitskreis 'SIGNALTRANSDUKTION' in der DGZ:
Bericht vom 8. Joint Meeting 'Signal Transduction: Receptors, Mediators and Genes' (Nov. 2004 im Hilton Hotel, Weimar)**

Etwa 250 internationale Wissenschaftler aus Forschung, Klinik und Industrie diskutierten in Weimar gewohnt intensiv neue Erkenntnisse aus dem weiten Feld der Signaltransduktion. Das Meeting wurde organisiert als Joint Meeting der Arbeitskreise 'SIGNALTRANSDUKTION' der DGZ, der DGfI, der GBM, des Arbeitskreises 'Biochemische Pharmakologie und Toxikologie' der GBM und der Gesellschaft für Signaltransduktion (STS). Das Programm gliederte sich in sieben „Workshops“, die sich auf jeweils einen spannenden Aspekt aktueller Forschung konzentrierten. Daneben gab es zwei „Poster-Sessions“ mit der beliebten Besonderheit, dass vor Besprechung der Daten an den Postern alle Autoren ihre Beiträge dem Plenum mit einem einminütigen Kurzvortrag vorstellen konnten. Die Organisation dieses STS joint -Meetings trug in bewährter Weise der Tatsache Rechnung, dass erfolgreiche Kollaborationen besonders leicht beim geselligen Treffen der Wissenschaftler zustande kommen und das bezog gemeinsame festliche Abendessen in die Tagung mit ein.

Die sieben Workshops wurden in den meisten Fällen vom Vortrag eines international renommierten „Keynote-Speakers“ eingeleitet und durch Beiträge vervollständigt, die aus dem Fundus der eingereichten Abstracts ausgewählt worden waren. Einige Aspekte aus dem wissenschaftlichen Programm sollen einen Eindruck davon geben, wie interessant es war, beim 8. joint STS-Meeting die dynamische Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Signaltransduktion zu verfolgen.

Eine Hauptmotivation für die Entschlüsselung molekularer Mechanismen bei der intrazellulären Signalweiterleitung liegt in dem Bestreben, spezifischere neue Pharmaka zu entwickeln. Ein interessanter Beitrag aus diesem Feld kam von Peter Schmidt, Universität Magdeburg, der im Workshop „Disease and Therapy“ zeigte, wie ein neuartiger Wirkstoff lösliche NO-abhängige, Häm-enhaltende Guanylatcyclasen aktivieren kann, indem er das Häm funktionell ersetzt. Weil die Funktion der Guanylatcyclasen wichtig für die Kontrolle von Gefäß-Widerstand und Herzleistung ist, sind derartige Moleküle von großem klinischen Interesse für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Im folgenden Workshop „Adhesion, Cell Motility and the Cytoskeleton“ zeigte Yolanda Calle vom King's College in London, dass die intrazelluläre calciumabhängige Cysteinprotease Calpain eine entscheidende Rolle für die Beweglichkeit von dendritischen Zellen besitzt. Diese wichtigen antigenpräsentierenden Zellen, die u.a. in der Haut patrouillieren, adhären und bewegen sich mit Hilfe sogenannter Podosomen. Sowohl biochemische als auch morphologische Analysen bewiesen, dass eine spezifische Inhibition von Calpain die Ausbildung und Funktion dieser Strukturen blockiert.

Frank-D. Böhmer von der Universität Jena leitete mit einem Keynote-Vortrag den Workshop „Kinases and Phosphatases“ ein und zeigte anhand vieler Beispiele die Bedeutung der Regulation des Wechselspiels von Phosphorylierung und Dephosphorylierung auf. Eine bisher unbekannte Funktion von Phosphotyrosin-Phosphatasen (PTPs) besteht offenbar in ihrem Beitrag zur Reifung von Rezeptor-Tyrosinkinase (RTKs). FLT-3 ist eine RTK, die an der Entstehung einer bestimmten Form von Leukämie beteiligt ist und wird durch Tyrosinphosphorylierung im endoplasmatischen Retikulum zurück gehalten. Böhmers Gruppe fand erstmals, dass die Aktivität von PTPs nötig ist, damit reifes FLT-3 effizient in die Cytoplasma-Membran eingebaut werden kann.

Im Workshop „Chemokines, Cytokines, Growth Factors and their Receptors“ berichtete Peter C. Heinrich von der Technischen Hochschule Aachen in einem Übersichtsvortrag über die eindrucksvollen Fortschritte im Verständnis der Funktion des Rezeptorkomplexes für Interleukin-6 und verwandte Cytokine. Mit fluoreszenzmarkierten Mediatoren der Signalprozesse wurde u.a. erschlossen, dass Janus-Kinasen einen wichtigen Beitrag für die Reifung und Oberflächenpräsentation der Rezeptormoleküle leisten. Laserscanning-Mikroskopie ermöglichte auch die neue Beobachtung, dass die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren mit einer Akkumulation in charakteristischen Kernstrukturen einhergeht.

Die Koordination von Signaltransduktion beruht auf einem komplexen und flexiblen Netzwerk der Interaktion zwischen Signalproteinen. Bekanntermaßen wird die Vielfalt dieser Wechselwirkungen durch reversible Kontakte zwischen relativ kleinen Proteinmodulen bestimmt, welche die Thematik des Workshops „Interaction Domains and Signalling Complexes“ darstellten. Hier präsentierte Reza Ahmadian vom Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund neue Befunde zum Zusammenspiel der kleinen GTPase Rho mit ihren Bindungspartnern. Rho kontrolliert das Cytoskelett, und wird wie alle Proteine der Familie von inhibitorischen und aktivierenden Regulatoren (GDIs, GEFs, GAPs) in seiner Aktivität beeinflusst. Wesentlich weniger gut verstanden sind die Wechselwirkungen kleiner G-Proteine mit Effektorproteinen, und hier trug die Dortmunder Gruppe neue Einsichten bei, indem sie mittels Kristallstruktur-Analyse und Fluoreszenzspektroskopie die Modalitäten des Kontaktes von RhoA mit der Rho Kinase präzise beschreiben konnte.

Vorläufiges Endergebnis intrazellulärer Signalprozesse ist die spezifische Modulation der Genexpression. Den zugrunde liegenden Mechanismen widmete sich ein weiterer Workshop mit dem Titel „Chromatin Modifications and Transcription“. Edgar Serfling von der Universität Würzburg stellte hier die Transkriptionsfaktoren NFAT („Nuclear Factor of Activated T Cells“) und NF- κ B einander gegenüber, die beide wichtige Vermittlerfunktionen bei der Aktivierung und Differenzierung von Lymphocyten ausüben. Interessanterweise kann die anti-apoptotische Aktivität von NF- κ B in pathologischen Situationen zur Oncogenese beitragen, während der pro-apoptotische Faktor NFAT in lymphoiden Zellen als Tumorsuppressor wirken kann.

Zellen des Immunsystems stellen traditionell besonders intensiv bearbeitete Modellsysteme für die Signaltransduktion dar. Konsequenterweise wurde das STS-Meeting von einem speziellen Workshop „Signal Transduction in Immune Cells“ beschlossen. In diesem Kontext entführte Jules Hoffmann vom Institut für Molekular- und Zellbiologie des CNRS in Strasbourg das Auditorium in die faszinierende Welt der Drosophila-Forschung. Die genetisch seit vielen Jahrzehnten studierte Fliege weist ein einfaches Immunsystem mit aufschlussreichen Parallelen zur „angeborenen“ Immunreaktion von Säugern auf. Im Mittelpunkt dieser Homologie, die sich auf viele beteiligte Signalproteine erstreckt, steht das Toll-Rezeptorsystem, das beim Säuger Reaktionen auf Lipopolysaccharide (LPS) vermittelt, bei Drosophila jedoch für die Expression hochpotenter antimikrobieller Peptide sorgt.

Alle auf dem 8. joint STS-Meeting vorgestellten wissenschaftlichen Beiträge wurden auch in einer Sonderausgabe des Journals **SIGNAL TRANSDUCTION - RECEPTORS, MEDIATORS AND GENES** publiziert. In dieser neuen, von der STS initiierten Zeitschrift können Originalarbeiten über Signaltransduktion, aber auch Short Communications, Reviews und Minireviews auf besonders schnelle und effiziente Weise veröffentlicht werden (siehe <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/75500490>).

Schon jetzt laufen die Vorbereitungen für das kommende **9. STS-Meeting**, wobei als joint-Meeting auch der AK 'SIGNALTRANSDUKTION' der DGZ wieder vertreten sein wird. Dieses Meeting wird vom **10. bis 12.11.2005** erneut in Weimar stattfinden. Informationen hierzu unter www.sigtrans.de .

Ralf Hass, Hannover