

Immunorelevante Signaltransduktoren und ihr Potenzial als pharmakologische Zielstrukturen

Bernd Nürnberg

Wissenschaftliche Grundlagen

Die Therapie immunologischer Erkrankungen, wie Allergien, Asthma oder rheumatoider Arthritis, wie aber auch Immundefizienzen, erfolgt meist durch Inhibition zentraler Signaltransduktionsprozesse in Leukozyten und resultiert in einer generell verminderten Immunantwort. Somit führt die Behandlung immunologischer Erkrankungen meist zu einer Schwächung des gesamten Immunsystems, was mit recht schweren Nebenwirkungen einhergehen kann. Obwohl inzwischen recht viel über einzelne Signalkaskaden, die spezifische Effekte auslösen, bekannt ist, konnte dieses Wissen bislang noch zu keiner neuartigen Therapie führen. Zum einen liegt dies daran, dass noch nicht alle Signalprozesse an denen einzelne Zielproteine beteiligt sind bekannt sind, zum anderen können aber auch einzelne Signalkaskaden untereinander Wechselwirkungen und somit unvorhergesehene, unerwünschte Nebenwirkungen auslösen. Um eine gezielte und erfolgreichere Therapie zu ermöglichen und um innovative Therapieansätze entwickeln zu können ist es wichtig zu verstehen, wie diese Signaltransduktionswege ineinander greifen und welche Effekte diese in anderen Geweben bewirken können.

Ziele

Ziel unserer Arbeit ist es eine molekulare Basis für die Entwicklung selektiver und neuartiger Strategien für die Behandlung immunologischer Erkrankungen zu legen. Der Fokus liegt hierbei auf der Aufklärung G-Protein abhängiger Signalabläufe in spezifischen Leukozytenfunktionen, wel-

che auf Höhe der Phosphatidylinositol 3-Kinasen (PI3K) mit Wachstumsfaktorvermittelten Signalprozessen konvergieren. Die PI3K gelten als sehr vielversprechende Zielstrukturen für die Entwicklung von neuen Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, jedoch sind die Bemühungen aufgrund nicht einzuschätzender Nebenwirkungen zum Erliegen gekommen. Die detaillierte Aufklärung der Signalkaskaden und ihrer Interaktionen könnte hier neue Wege eröffnen um diese unerwünschten Wirkungen zu vermeiden.

Strategie

Die Analyse dieser Signalkaskaden erfolgt in unserem Institut auf drei Ebenen. Mit

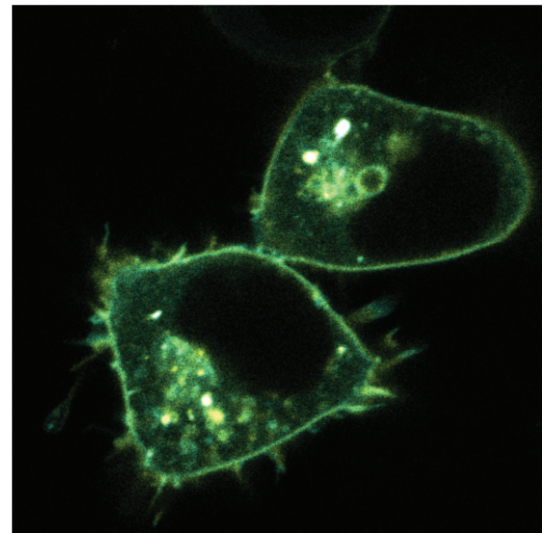


Abb. 1: Kolokalisation (grün) der beiden PI3K Untereinheiten p87 (YFP; gelb) und p110 (CFP; blau) in lebenden Zellen.

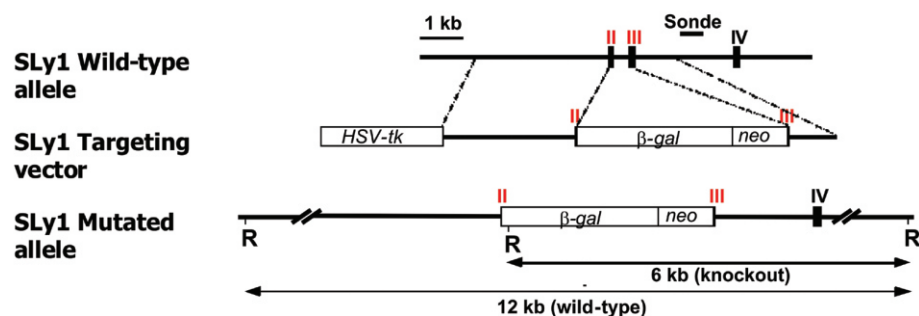


Abb. 2: Schematische Darstellung der Targeting-Strategie für den SLY1 Locus. Gezeigt ist der Bereich zwischen Exon II und IV des sly1 Gens vor und nach erfolgreicher homologer Rekombination, sowie die jeweils erwarteten Fragmentgrößen bei Inkubation mit EcoRI und anschließendem Southern Blot mit der eingezeichneten „Sonde“.

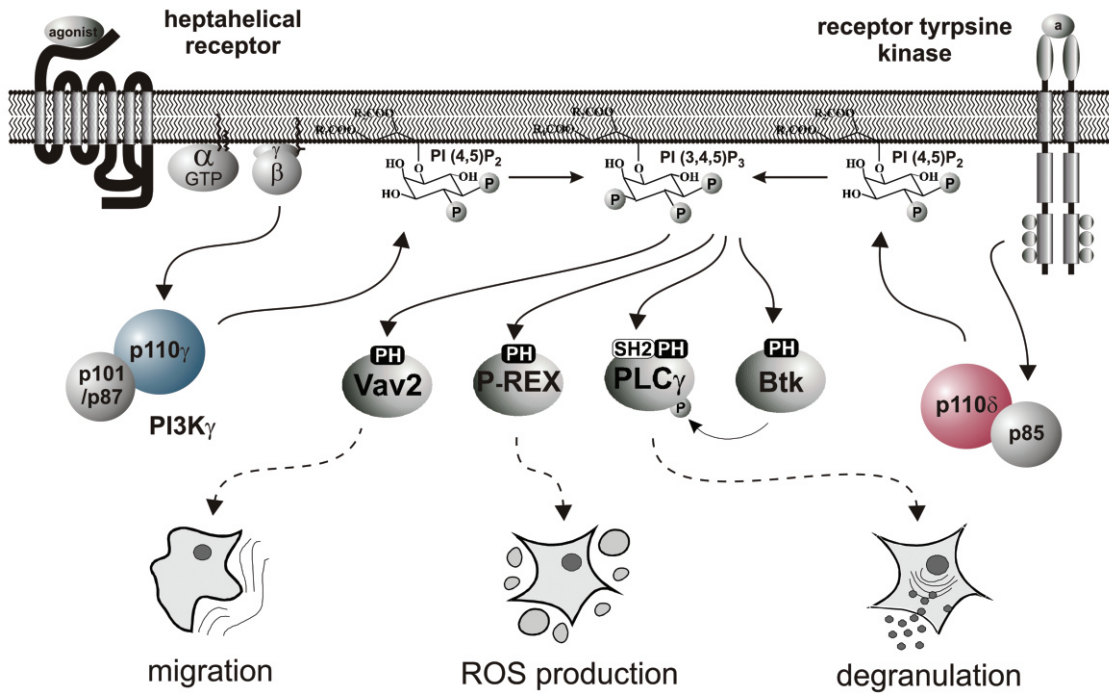


Abb. 3: Schematische Darstellung ausgewählter, für die Funktion von Leukozyten, essentieller Signaltransduktionswege.

Hilfe von gereinigten, rekombinanten Proteinen wird *in vitro* die Interaktion zwischen zwei oder drei Signalkomponenten, unabhängig von weiteren Signalmolekülen untersucht. Komplexere Wechselwirkungen werden in zellulären Systemen anhand von Modellzelllinien meist konfokalmikroskopisch untersucht. Anschließend werden diese im Tiermodell unter Verwendung von gendefizienten Mäusen *in vivo* bestätigt sowie die physiologische als auch die pathophysiologische Relevanz erforscht.

Signal transducers and their potential as drug targets for immunological diseases

Immunological diseases like allergy, asthma or rheumatoid arthritis, as well as immunodeficiencies are treated via inhibition of central signalling processes in leukocytes resulting in a general diminished immune response. Hence, the treatment of immunological diseases often results in an attenuation of the immune system, potentially causing severe adverse effects. The lipidkinases phosphatidylinositol 3-kinase and are majorly involved in functions of the immune system and are therefore regarded as promising targets for the treatment of immunological diseases. The efforts in developing such compounds have reduced during the last years due to an unpredictable spectrum of side effects. Knowledge of the exact signalling of both kinases in different cell types and tissues and the crosstalk between these

two signalling cascades would offer a basis for new strategies to prevent adverse effects of such compounds. In order to elucidate the physiological and pathophysiological functions as well as signalling crosstalk of these two kinases we employ purified, recombinant proteins *in vitro*, confocal live cell imaging in cells as well as genetically engineered mice.

Projektleitung

Prof. Dr. Dr. Bernd Nürnberg
PD Dr. Sandra Beer-Hammer

Eberhard Karls Universität Tübingen
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Wilhelmstrasse 56
72074 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 72267
Fax: 0049/(0)7071/29 4942

bernd.nuernberg@uni-tuebingen.de
sandra.beer-hammer@uni-tuebingen.de

www.uni-tuebingen.de/uni/tfi/jpt/index.htm

