



Interaktion von sterbenden Zellen mit phagozytären Zellen des angeborenen Immunsystems

Sebastian Wesselborg

Wissenschaftliche Grundlagen

Der menschliche Körper besteht aus etwa 50 Billionen Zellen, von denen ein großer Teil permanent erneuert wird. Im Gegenzug sterben täglich bis zu 100 Milliarden Zellen ab. Dafür hat jede Körperzelle ein endogenes Selbstmordprogramm, die Apoptose. Durch sie werden vor allem im Blut, in der Haut und in den Schleimhäuten geschädigte oder verbrauchte Zellen vernichtet. Doch wie werden diese toten Zellen entsorgt? Blieben die Zell-"Leichen" liegen, dann könnten sie eine Immunreaktion gegen die eigenen Körperzellen stimulieren, weil die Hüllen der zellulären Leichen nach einer gewissen Zeit nicht mehr intakt sind und ihr Inhalt, der Immunzell-aktivierende "Danger"-Signale enthält, ins umliegende Gewebe freigesetzt wird. Deshalb müssen die zellulären Leichen schnell entsorgt werden.

Die körpereigenen "Müllarbeiter", die diese Aufgabe übernehmen, sind die Fresszellen (Phagozyten) des angeborenen Immunsystems. Sie spüren Ihre Beute über freigesetzte Lockstoffe ("Find-me")-Signale auf, erkennen sie über präsentierte "Eat-me"-Signale, verschlingen und verdauen sie. Abschließend produzieren sie tolerogene Botenstoffe (Zytokine), die eine Immunreaktion aktiv unterdrücken. Es gilt mittlerweile als anerkannt, dass Störungen in einem dieser Teil-Prozesse zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie dem systemischen Lupus erythematoses, beitragen. Auf der anderen Seite stellt eine Immunaktivierung über diese Mechanismen einen potenziellen Ansatzpunkt für die anti-Tumor Immuntherapie dar.

Ziele

Ziel unserer Arbeit ist es, die Effekte von sterbenden Zellen auf phagozytäre Zellen der angeborenen Immunität im Hinblick auf Anlockung (Chemoattraktion), Phagozytose, Aktivierung, Differenzierung und Zytokinproduktion zu analysieren. Wir wollen verstehen, warum und über welche Mechanismen eine Immunantwort gegen sterbende körpereigene Zellen ausgelöst wird. Damit lässt sich möglicherweise ein therapeutischer Ansatzpunkt für chronisch entzündliche und autoimmune Erkrankungen finden. Außerdem erhoffen

wir uns, über die Manipulation und Konvertierung der tolerogenen Zelltodsignale in immunogene Faktoren eine Perspektive für die anti-Tumor Immuntherapie eröffnen zu können.

Strategie

Mit Hilfe moderner Fraktionierungs- und Screeningverfahren zerlegen wir sterbende Zellen und von Ihnen freigesetztes Material in die Einzelbestandteile und untersuchen deren Einfluss auf phagozytäre Zellen der angeborenen Immunität in Migrations-, Phagozytose-, Differenzierungs- und Zytokinproduktions-Tests. Auf diese Weise haben wir bereits mehrere "Find-me"- und "Eat-me"-Signale identifiziert. Haben wir einen neuen Faktor gefunden, beschäftigen wir uns mit seinen molekularen Wirkmechanismen und charakterisieren den verantwortlichen Rezeptor und die zugehörigen Signalwege. Abschließend untersuchen wir, ob und inwiefern Defekte in den so identifizierten Molekülen mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sind und ob man die Kandidatenmoleküle für anti-Tumor-Vakzinierungen verwenden kann.

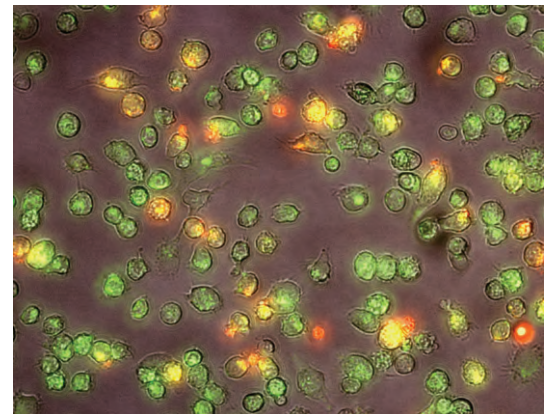


Abb. 1: Phagozytose von sterbenden Zellen (rot) durch professionelle Fresszellen (grün). Bei erfolgreicher Internalisierung ergibt die Überlagerung aus beiden Farben ein gelbes Signal.

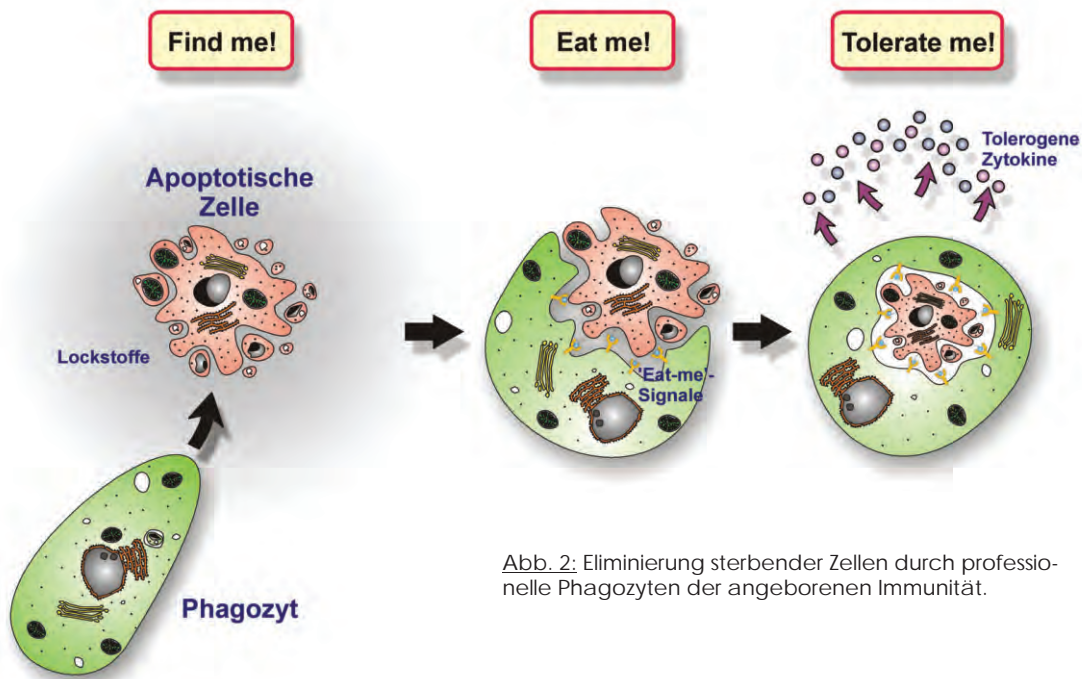


Abb. 2: Eliminierung sterbender Zellen durch professionelle Phagozyten der angeborenen Immunität.

Interaction of dying cells with phagocytic cells of the innate immune system

Every day, in our body billions of cells are generated by proliferation in the context of tissue renewal. Conversely, an equal number of cells is eliminated by apoptosis. The timely and efficient clearance of these dying cell corpses by phagocytic cells of the innate immune system is of central importance for the maintenance of tissue homeostasis. Secreted "Find-me"- and exposed "Eat-me"- signals comprise the central elements mediating the recruitment of professional phagocytes and subsequently triggering the engulfment of the dying prey in this scenario. Thereby, the loss of plasmamembrane integrity is prevented and no intracellular danger signals are released into the surrounding tissue, which otherwise could trigger an inflammatory and autoimmune response. Furthermore, after ingesting dying cells phagocytes release anti-inflammatory mediators in order to actively dampen a putative immune response. There is growing evidence that the onset of inflammatory diseases and autoimmune disorders is closely linked to the inefficient removal of dying cells.

Our work aims at characterizing the effects of dying cells on phagocytic cells of the innate immune system (neutrophils, monocytes, macrophages and dendritic cells) in terms of chemoattraction, phagocytosis, activation, differentiation, and cytokine production. Thereby, we hope to open a therapeutic perspective

for chronic inflammatory and autoimmune disorders. Furthermore, the manipulation of tolerogenic cell death signals and their conversion into immunogenic stimuli comprises a potential strategy for future anti-tumor immunotherapy.

Projektleitung

Prof. Dr. Sebastian Wesselborg
Dr. Kirsten Lauber

Eberhard Karls Universität Tübingen
Medizinische Klinik
Abt. Innere Medizin I
Sektion für Molekulare
Gastroenterologie und Hepatologie
Otfried-Müller-Str. 10
D-72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 84113
Fax: 0049/(0)7071/29 5865

sebastian.wesselborg@uni-tuebingen.de
kirsten.lauber@med.uni-tuebingen.de

[www.gastro-1.de/forschung/
molekularehepatologie/index.html](http://www.gastro-1.de/forschung/molekularehepatologie/index.html)





Sonderforschungsbereich (SFB) 773 Therapieresistenz solider Tumoren und ihre Überwindung

Sebastian Wesselborg

Wissenschaftliche Grundlagen

Solide Organumtoren stellen weiterhin eine der häufigsten Todesursachen dar, für die bislang keine effizienten Therapien zur Verfügung stehen. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die Resistenz der Tumorzellen gegenüber traditionellen Behandlungsformen.

Der Sonderforschungsbereich SFB 773 "Therapieresistenz solider Tumoren und ihre Überwindung" hat sich deshalb zum Ziel gesetzt, die molekularen Mechanismen der Therapieresistenz besser zu verstehen. Die interdisziplinäre Gruppe der Projektleiter verbindet das gemeinsame Interesse am Verständnis der Therapieresistenz, die es ermöglichen soll, durch Entwicklung neuer genotoxischer sowie alternativer zielgerichteter Ansätze die Resistenzmechanismen gegenüber konventionellen Therapieverfahren zu durchbrechen.

Eine wesentliche Ursache der Therapieresistenz ist eine mangelnde Aktivierung von Zelltodprozessen in Tumorzellen. Eine Reihe von Projekten des SFB 773 untersuchen daher die Signalwege von Zelltodmechanismen. Ebenso werden Mechanismen untersucht, die durch Aktivierung von Seneszenz- (Alterungs-) Programmen die Teilung von Tumorzellen unterdrücken. Im Mittelpunkt steht die Aufklärung von Signalwegen, die eine Therapieresistenz vermitteln oder durch Aktivierung von Überlebenssignalen eine Wachstumskontrolle der Tumorzellen hemmen. Schließlich widmet sich die Forschungsverbund der Bedeutung von Tumorstammzellen, die ein attraktives Target zur Überwindung der Therapieresistenz darstellen.

Ziele

Ziel des SFB 773 "Therapieresistenz solider Tumoren und ihre Überwindung" ist die Erforschung der molekularen Grundlagen der Resistenzbildung von soliden Tumoren gegenüber Radio- und Chemotherapie, um dadurch effizientere Ansätze zur Bekämpfung therapieresistenter Tumore zu ermöglichen. Im Mittelpunkt stehen dabei die Aufklärung von Signalwegen, Zelltodmechanismen, epigenetischen Veränderungen und die Bedeutung von Tumorstammzellen zur Überwindung der Therapieresistenz. Unter Federführung der Medi-

zischen Fakultät Tübingen sind die Fakultäten Biologie, sowie die Fakultät für Chemie und Pharmazie beteiligt. Für den ersten Förderabschnitt von vier Jahren hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft eine Fördersumme von 9,1 Millionen Euro bereitgestellt.

Strategie

In verschiedenen Ansätzen werden Signalwege von Zelltodmechanismen, Zellalterung, Autophagie, Prozesse der epigenetischen Genregulation, Proteinmodifizierung, DNA-Reparatur, Zellzykluskontrolle sowie ihrer Wechselwirkung mit Zelltod und Proliferation der Tumorzellen untersucht. Diese molekularen und zellulären Zusammenhänge werden auf Einzelzellebene und in Tiermodellen analysiert und durch molekular orientierte Bildgebungsverfahren beleuchtet.

SFB 773: Understanding and overcoming therapy resistance of solid tumors

Cancer is a leading cause of morbidity and mortality in the industrialized western countries. While important therapeutic improvements including even curative approaches have been developed for some lymphomas and leukemias, this does not apply for most solid tumors. Current treatment strategies comprise surgery, radiotherapy and chemotherapy, mostly with DNA-damaging anticancer drugs. However, most solid tumors display a high primary resistance to classical genotoxic therapies, limiting the efficacy of current treatment approaches. Consequently, despite very few examples, most solid tumors are still not curable to date.

The SFB 773 "Understanding and overcoming therapy resistance of solid tumors" is therefore devoted to the understanding of molecular mechanisms of treatment resistance of solid human tumors and to the exploration of innovative treatment approaches to overcome treatment resistance by an interdisciplinary approach. All project leaders share a profound interest in understanding the molecular and cellular mechanisms which mediate solid tumor cell resistance to adjuvant non-surgical modalities of tumor therapy, primarily radiotherapy

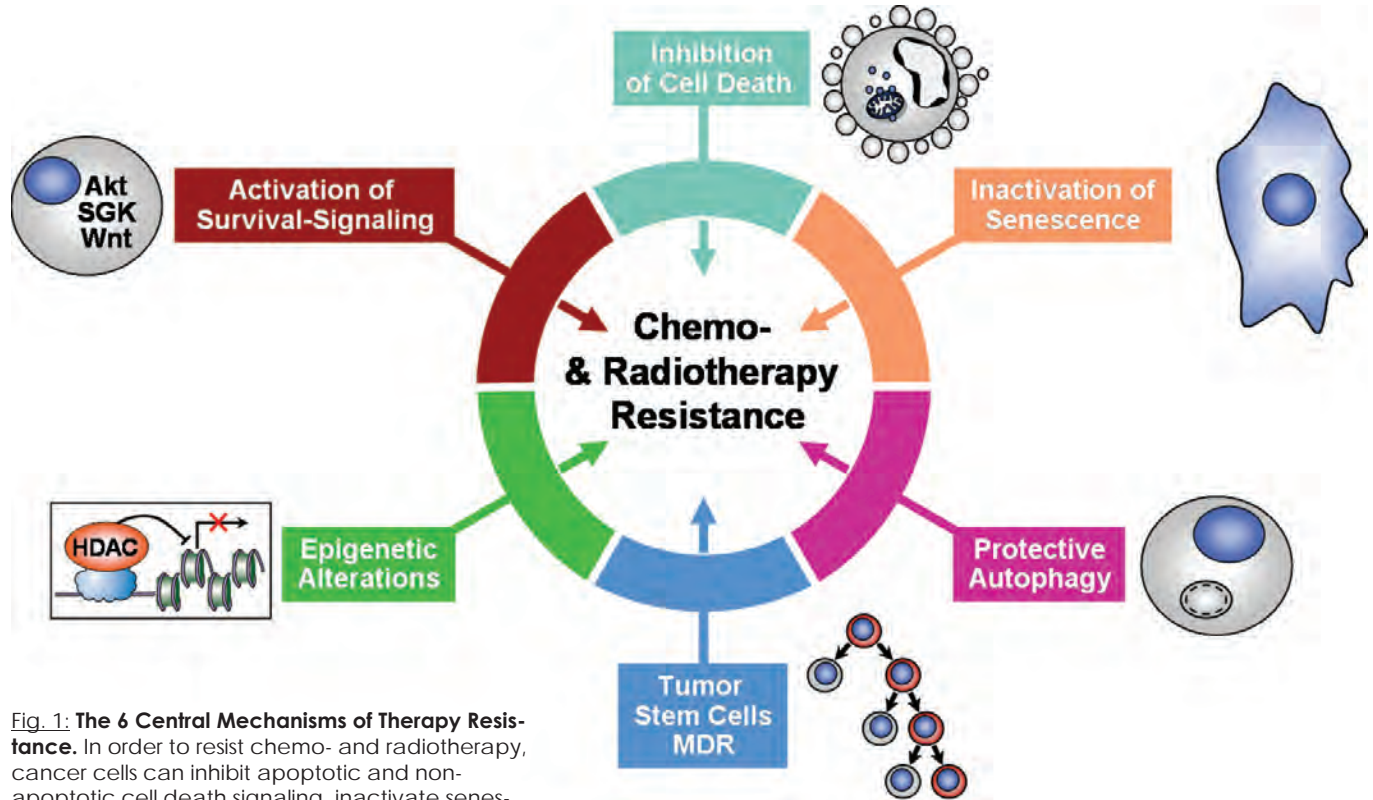


Fig. 1: The 6 Central Mechanisms of Therapy Resistance. In order to resist chemo- and radiotherapy, cancer cells can inhibit apoptotic and non-apoptotic cell death signaling, inactivate senescence programs, activate survival pathways or induce protective autophagy. In addition to genomic DNA mutations, epigenetic events such as histone deacetylation and DNA methylation are also involved in therapy resistance. Other resistance mechanisms include dysregulation of the proteasome pathway or changes in microRNA expression. Finally, tumor stem cells appear to be involved not only in tumor initiation and propagation, but also represent a small fraction of tumor cells with a built-in resistance to genotoxic therapy. All six central mechanisms of therapy resistance are addressed in the SFB 773.

and chemotherapy. The SFB 773 is therefore devoted to translate the knowledge of molecular resistance mechanisms into efficient and innovative treatment strategies aimed at circumventing such resistance pathways in solid tumors. Following their evaluation in preclinical models, these innovative treatment strategies shall be transferred into clinical phase I/II trials in cooperation with the Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen.



Projektleitung

Prof. Dr. Sebastian Wesselborg
(Sprecher SFB 773)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Medizinische Klinik
Abt. Innere Medizin I
Sektion für Molekulare
Gastroenterologie und Hepatologie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 84113
Fax: 0049/(0)7071/29 5865

sebastian.wesselborg@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Klaus Schulze-Osthoff
(Stellvertretender Sprecher SFB 773)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Biochemie (IFIB)
Hoppe-Seyler-Str. 4
72076 Tübingen
kso@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Claus Garbe
(Stellvertretender Sprecher SFB 773)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Sektion für Dermatologische Onkologie
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstr. 25
72076 Tübingen
claus.garbe@med.uni-tuebingen.de

[www.medizin.uni-tuebingen.de/
Forschung/Forschungsschwerpunkte/
Sonderforschungsbereiche/
SFB_773.html](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Forschung/Forschungsschwerpunkte/Sonderforschungsbereiche/SFB_773.html)

gefördert durch die





GK 1302

Graduiertenkolleg "Der PI3K Signalweg in Tumorwachstum und Diabetes"

Sebastian Wesselborg

Wissenschaftliche Grundlagen

Krebserkrankungen sind eine der häufigsten Todesursachen. Obwohl in den letzten Jahrzehnten Fortschritte in Diagnose und Behandlung erzielt wurden, bestehen nach wie vor die meisten Therapieformen in der chirurgischen, chemo- oder strahlentherapeutischen Tumorbehandlung. Eine wesentliche Ursache der Therapieresistenz ist die Inaktivierung von Zelltodprozessen und Aktivierung von Überlebenssignalwegen in Tumorzellen. Hierbei spielt die konstitutive Aktivierung des Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Überlebenssignalwegs eine besondere Rolle.

Weltweit leiden mehr als 150 Millionen Menschen an Typ 2 Diabetes mellitus. Obwohl akute Komplikationen wie das diabetische Koma mittlerweile adäquat behandelt werden, haben die Langzeitfolgen der mikro- und makrovaskulären Komplikationen einen erheblichen Anteil an der erhöhten Mortalität der Patienten. Typ 2 Diabetes mellitus ist durch Insulinresistenz und die fortschreitende Dysfunktion und Überleben der β -Zellen im Pankreas charakterisiert. Neuere Befunde belegen eine wesentliche Rolle der PI3K in der Vermittlung des Insulinsignals bei Glukosetransport, Glykogen- und Lipidstoffwechsel und dem Überleben der Zellen.

Die PI3-Kinase ist an der Regulation einer Vielzahl biologischer Prozesse, wie dem Stoffwechsel, Überleben, Proliferation, Apoptose, Autophagie und Migration von Zellen beteiligt. Störungen in diesem zentralen Signalweg haben einen Einfluss auf die Tumorgenese, da sie die Apoptose inhibieren und die Zellproliferation stimulieren können. Da die PI3K die Aufnahme von Nährstoffen und den Stoffwechsel der Zellen kontrolliert, spielt sie ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes.

Ziele

Die PI3K reguliert verschiedene zelluläre Prozesse wie Apoptose, Autophagie, Proliferation, Zellmetabolismus und Zellwanderung. Veränderungen dieses zentralen Signalwegs spielen eine wichtige Rolle in der Tumorgenese, indem sie die Apoptose unterdrücken und den Zellzyklus aktivieren. PI3K reguliert ebenso die zelluläre Aufnahme von Nährstoffen und andere

metabolische Vorgänge und beeinflusst hierdurch die Entstehung und Verlauf des Typ 2 Diabetes. Das Hauptziel des Internationalen Graduiertenkollegs ist die Untersuchung des PI3K/Akt Signalwegs und seine Beteiligung an Tumorgenese und Diabetes. Zu diesem Zwecke wurde ein Netzwerkverbund etabliert, welcher die Expertise der exzellenten Forschungsstandorte in Tübingen und Dundee (Schottland/UK) vereint.

Strategie

Ein Verständnis der durch PI3K gesteuerten komplexen Signalwege erfordert interdisziplinäre Forschungsanstrengungen der in diesem Verbundantrag zusammenarbeitenden biochemischen, endokrinologischen, onkologischen, pharmakologischen, physiologischen und zellbiologischen Arbeitsgruppen. Tübingen besitzt eine lange Forschungstradition und eine ausgezeichnete Expertise in der Apoptose, Onkologie und Diabetes. Die Forschungspartner in Dundee sind international anerkannte und führende Experten des PI3K-Signalwegs. Beide Institutionen in Tübingen und Dundee ergänzen sich komplementär und verfügen gemeinsam über ein einzigartiges Repertoire an Methoden, Ressourcen und Betreuungsmöglichkeiten. Unsere Mission ist es, zusammen mit unseren Graduierten sowie mit Hilfe eines umfassenden Ausbildungsprogramms und erstklassigen Umfelds einen tieferen Einblick in die Rolle des PI3K-Signalwegs bei der Tumorentstehung und Diabetes zu erlangen.

GK 1302

Research Training Group "The PI3K Pathway in Tumour Growth and Diabetes"

Phosphatidylinositol-3-kinases (PI3Ks) regulate diverse biological processes including survival, apoptosis, autophagy, proliferation, cellular metabolism and cell migration. Alterations of PI3K-driven pathways have been implicated in tumorigenesis, because they suppress apoptosis or alter cell cycle progression. PI3-kinases control also nutrient uptake and cellular metabolism, and thereby play an important role in type 2 diabetes. This multitude of biological responses is mediated by a

highly complex signalling network and a growing number of downstream effectors, including other kinases, transcription factors, ion channels and transport molecules. It is evident that a better understanding of the complex PI3K signals in cancer and diabetes therefore requires a concerted research by different disciplines in oncology, biochemistry, cell biology, endocrinology, pharmacology, and physiology that are all represented in this network. Tübingen has a long-standing interest and excellent reputation in apoptosis research, oncology and diabetes, which combines basic research in cellular and animal models with clinical research on large patient cohorts. The partners in Dundee (Scotland/UK) are internationally leading scientists in the biochemistry and molecular biology of the PI3K pathway. Both institutions in Tübingen and Dundee complement each other and are unique in the repertoire of applied techniques, resources and scientific supervision. Chaperoned by an intense educational programme, motivated graduates and an outstanding scientific environment, our major mission is to gain greater insight into the molecular mechanisms of how the PI3K pathway contributes to tumour progression and diabetes.

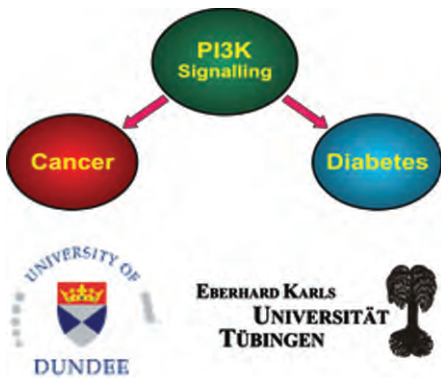


Fig. 1: Joint-Retreat of the International GK 1302 (Tübingen/Dundee) and the International GK 880 'Vascular Medicine' (Mannheim/Heidelberg/Groningen; coordinator: Hans-Peter Hammes) in July 20-22, 2009, Castle Maurach (Bodensee)

Projektleitung

Prof. Dr. Sebastian Wesselborg
(Sprecher GK 1302)

Eberhard Karls Universität Tübingen
Medizinische Klinik
Abt. Innere Medizin I
Sektion für Molekulare
Gastroenterologie und Hepatologie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 84113
Fax: 0049/(0)7071/29 5865

sebastian.wesselborg@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Florian Lang
(Stellvertretender Sprecher GK 1302)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Institut für Physiologie I
Gmelinstr. 5
72076 Tübingen
florian.lang@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Erwin Schleicher
(Stellvertretender Sprecher GK 1302)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Abt. Innere Medizin IV
Medizinische Klinik
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
erwin.schleicher@med.uni-tuebingen.de

www.uni-tuebingen.de/dundee.ac.uk-PI3K

gefördert durch die

