

Sonderforschungsbereich 566:

Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Karl H. Welte

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511/532-6710 oder 6714 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • <http://mh-hannover.de/sfb566.html>

Forschungsergebnisse der letzten 20 Jahren über zelluläre Wachstumsfaktoren – die Zytokine – haben unsere Denkweise über fundamentale biologische Prozesse wie die Regulation des Wachstums, der Differenzierung normaler und maligner Zellen, die Embryogenese, Infektabwehr, Wundheilung, Entzündungsreaktionen etc., revolutioniert. Eine Gruppe dieser Zytokine stellt die zentralen Differenzierungs-, Aktivierungs- und Regulationsproteine des angeborenen und adaptativen Immunsystems dar. Die zentrale Rolle von Zytokinen in der Regulation lebenswichtiger Körperfunktionen macht es notwendig, dass sie bei Bedarf rasch und in ausreichender Menge gebildet, aber andererseits auch streng kontrolliert werden. Fehlleistungen des Organismus in Zytokin-abhängigen physiologischen Prozessen, sei es die mangelnde Produktion, die Überproduktion, die mangelnde oder gesteigerte Antwort auf Zytokine oder Dysfunktionen, bestimmen die Pathogenese vieler Erkrankungen. Bisher stehen uns dagegen oft nur unbefriedigende Therapiemodalitäten zur Verfügung. Die Besonderheit des Zytokin-Systems besteht darin, dass bei Veränderung eines Partners das Netzwerk in großen Teilen „mitschwingt“. Eine weitere wichtige Besonderheit ist, dass es Zytokine gibt, die selektiv Organfunktionen beeinflussen wie z. B. das in der Evolution schon lange existierende G-CSF, das nur die Produktion von Granulozyten reguliert bzw. stimuliert, jedoch andere Zytokine wie das IL-6, das praktisch jede Zelle des Körpers funktionell verändern kann. Diese „Besonderheiten“ fordern besondere Therapiestrategien heraus bis hin zu lokal begrenzter Hemmung von Zytokinfunktionen und machen auch hier neue, spezifische und selektive Angriffspunkte (z. B. auf der Ebene der Rezeptor- oder Signaltransduktion) besonders erfolgversprechend. Dabei spielen wahrscheinlich auch genetische Polymorphismen in der Zytokinproduktion und –antwort eine Rolle.

Das Erkenntnisinteresse liegt im Verständnis pathophysiologischer Prozesse der Zytokinantwort, die potentiell therapeutisch beeinflusst werden kann. Wichtige Entwicklungen in den letzten Jahren waren die Entschlüsselung der Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle bzw. Signalwege. Das immer noch rudimentäre Verständnis der Aktivierung der Signalkaskaden, die nach Bindung des Liganden an den Rezeptor ausgelöst werden, reicht von der Identifizierung und Aktivierung von Proteinkinasen und Phosphatasen, über Signaltransduktionsmoleküle bis hin zu den DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren. Der SFB hat sich als Schwerpunkt Zytokin-Rezeptoren und die Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle als Zielstrukturen für therapeutische Beeinflussung der Zytokinwirkung gesetzt. Die mittelfristigen Ziele des SFBs sind die Identifizierung von Rezeptormolekülen und Signalpeptiden als

Targetmoleküle für therapeutische Beeinflussung, positive wie negative, der Zytokinwirkung durch entweder natürliche Peptide oder durch chemisch hergestellte spezifische Inhibitoren. Langfristig ist der klinische Einsatz dieser identifizierten Inhibitoren bzw. Stimulation dieser Zielstrukturen geplant. Der SFB befindet sich im achten Jahr der Förderung. Die derzeitige dritte Förderperiode hat am 01.01.2008 begonnen.

Forschungsprojekte

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von TPO und MPL bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias, (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von Zytokinen der IL-12 Familie in der Keratinozyten-T-Zell Interaktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Stabilisierung von mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.)

Regulatorische RNAs und Target-Identifizierung bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.)

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)

Die Rolle von IFN- γ bei Entzündlichen Krankheiten: EAE als Modellsystem

■ Projektleitung: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.)

MPL-Rezeptorexpression zur Regeneration hämatopoetischer Stammzellen und der Megakaryopoese

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen: mRNA-Export und Hämatopoese

■ Projektleitung: Mancini, Annalisa (Dr. rer. nat.), Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr. med. vet.)

Mechanismen der antitumoralen und antiviralen Aktivität von IRF-1

■ Projektleitung: Kröger, Andrea (Dr. rer. nat.), Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.)

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.)

Die Rolle des KSHV/HHV8 K15 Proteins bei der Induktion inflammatorischer Zytokine und des NFκB Signalwegs

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

MAPKAP Kinase 2 (MK2) in der Entzündungsantwort: Molekulare Mechanismen und Eignung als Zielstruktur für die Therapie

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Kotlyarov, Alexey (Dr. med.)

Modulation der Zytokinexpression und Zytokin-gesteuerten Genexpression

■ Projektleitung: Nourbakhsh, Mahtab (PD Dr. rer. nat.), Frank, Ronald (Dr. rer. nat.)

Rolle von Growth-Differentiation Factor-15 und TAB1 nach Myokardinfarkt: Upstream-Regulatoren, Interaktionspartner und Downstream-Targets

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Univ. Prof. Dr. med.)

Die Rolle des p14 Adaptorproteins in der Zytokin-Rezeptor-Signaltransduktion und Hämatopoese

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.)

Rolle der Protein Kinase C (PKC)-Isoformen auf die TGF-β/Glukose vermittelte Signaltransduktion und Apoptose in Podozyten

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (PD Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.)

Molekulare Ursachen und funktionelle Auswirkungen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.)

Verwaltung

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.)

Identifizierung von differenziell regulierten Genen mittels DNA microarrays

■ Projektleitung: Kracht, Michael (Prof. Dr. med.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.)