

03.06.2015 /

Sperrfrist: 3. Juni 19 Uhr

Kontrollinstanz in der Zelle

Frankfurter Wissenschaftler entdecken neuen molekularen Mechanismus, der Schädliches beseitigt – Defekte können neurodegenerative Krankheiten auslösen

FRANKFURT. Qualitätskontrolle ist wichtig – das gilt nicht nur für die Produktion von Waren, sondern auch für alle Prozesse des Lebens. Während ein Industriekonzern im Zweifelsfall jedoch eine großangelegte Rückrufaktion starten kann, um langfristige Schäden zu verhindern, sind Mängel in der Qualitätskontrolle für Zellen oftmals fatal. Das zeigt sich insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder der *amyotrophen Lateralsklerose* (ALS), bei denen grundlegende Mechanismen der zellulären Qualitätskontrolle versagen.

Frankfurter Forschern um Ivan Dikic, Professor für Biochemie an der Goethe-Universität, ist es jetzt gelungen, molekulare Details zu entschlüsseln, die ein neues Verständnis zweier neuronaler Krankheitsbilder ermöglichen. Im Mittelpunkt steht dabei die „Autophagie“ als entscheidendes Element der zellulären Qualitätskontrolle. Autophagie heißt wörtlich übersetzt „Selbstfressen“. Dahinter verbirgt sich ein ausgeklügeltes System, bei dem zelluläre Abfälle spezifisch erkannt, in Membranen verpackt und entsorgt werden. Typischerweise handelt es sich dabei um schadhafte oder überzählige Proteine oder Zellorganellen, aber auch eindringende Pathogene wie Bakterien oder Viren können über diesen Weg beseitigt werden. Das Team von Prof. Ivan Dikic hat nun gemeinsam mit Kollegen aus Jena, Aachen und den Niederlanden einen neuen Autophagie-Rezeptor identifiziert, das sogenannte FAM134B Protein. In der heutigen Online-Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift *Nature* berichten die Forscher, welche Rolle FAM134B bei der konstanten Erneuerung des endoplasmatischen Retikulums (ER), einem wichtigen Zellorganell, spielt. Es sorgt dafür, dass das ER abgebaut und entsorgungsgerecht verpackt wird, während andere Proteine den neuen Aufbau kontrollieren.

„Zu wenig FAM134B führt zu einer unkontrollierten Ausdehnung dieses Organells, was sehr schädlich für die Zelle ist“, erläutert Ivan Dikic. „Die Entdeckung von FAM134B als neuem Rezeptor ist *per se* schon ein Meilenstein. Richtig spannend wurde es jedoch, als wir die Verbindung zu einer seltenen neuronalen Erbkrankheit erkannten.“ Bei der *hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie vom Typ II* (HSAN II) hatten die Partner aus der Humangenetik des Universitätsklinikums Jena, Privatdozent Ingo Kurth und Professor Christian Hübner, bereits 2009 nachgewiesen, dass mutiertes FAM134B das Absterben sensorischer Neuronen verursacht. Die genaue Funktion des FAM134B Proteins in der Nervenzelle blieb jedoch unklar. HSAN II ist eine sehr seltene Erbkrankheit, bei der das Schmerz- und Temperaturempfinden und die Schweißbildung nicht richtig funktionieren. Betroffene Patienten verbrennen sich z.B. sehr leicht, weil sie die Hitze und die damit verbundenen Schmerzsignale nicht spüren können. Im Mausmodell ließ sich nun durch Mutation von FAM134B ein ähnliches Krankheitsbild erzeugen. „Das mutierte Protein kann nicht mehr als Rezeptor funktionieren. Mit unseren Studien sind wir den molekularen Ursachen dieser Erkrankung einen großen Schritt näher gekommen. Gleichzeitig zeigt sich hier, wie wichtig die Autophagie für die zelluläre Qualitätskontrolle ist und welche fatalen Folgen eine Fehlfunktion dieses Systems hat“, erläutert Dikic.

Seine Labore am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften (BMLS) und am Institut für Biochemie II (IBC II) waren erst kürzlich an einer weiteren bahnbrechenden Studie zu einer neurodegenerativen Erkrankung, der ALS, beteiligt. Typischerweise führt ALS durch den massiven Verlust motorischer Neuronen nach drei bis vier Jahren zum Tode. Obwohl ALS ebenfalls zu den seltenen Erkrankungen zählt, ist sie durch den Physiker und langjährigen Patienten Stephen Hawking sowie die *Ice Bucket Challenge* im vergangenen Jahr in der breiten Öffentlichkeit relativ bekannt.

Wie im Leitartikel der Mai-Ausgabe von *Nature Neuroscience* berichtet, ist es nun einem internationalen Team gelungen, die für ALS verantwortlichen Gene und Gendefekte besser zu verstehen. Die Wissenschaftler entdeckten, dass Mutationen in einem speziellen Enzym, der Tank-bindenden Kinase 1 (TBK1), in Familien mit ALS gehäuft auftreten. Das Dikic-Labor war insbesondere an der Aufklärung der Funktion von TBK1 beteiligt und konnte zeigen, dass die in Patienten gefundenen Mutationen die Interaktion von TBK1 mit dem Autophagie-Rezeptor Optineurin unterbrechen. Optineurin ist beispielweise an der Beseitigung verklumpter Proteine und der Abwehr bakterieller Infektionen beteiligt. Koautor Dr. Benjamin Richter kommentiert: „Für mich als Mediziner, der in der Grundlagenforschung arbeitet, ist faszinierend, wie wir hier durch eine gemeinsame, interdisziplinäre Anstrengung einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der pathophysiologischen Ursachen einer neuronalen Erkrankung leisten konnten.“ „Beide Studien zeigen in beispielloser Weise, wie sich aus einzelnen Erkenntnissen übergreifende Konzepte ableiten lassen“, betont Ivan Dikic. Wenn die zelluläre Qualitätskontrolle in Neuronen langfristig versage, seien die Folgen für den Gesamtorganismus fatal. „Als zentraler Mechanismus der zellulären Qualitätskontrolle hat sich hier die Autophagie herauskristallisiert. Auf der molekularen Ebene sind jedoch vollkommen unterschiedliche Bereiche betroffen“, so Dikic.

Ivan Dikic (49) forscht seit 2002 an der Goethe-Universität Frankfurt am Main, seit 2009 leitet er das Institut für Biochemie II am Universitätsklinikum und war als erster Wissenschaftlicher Direktor entscheidend am Aufbau des Buchmann Instituts für Molekulare Lebenswissenschaften auf dem Campus Riedberg beteiligt. Der gebürtige Kroatier hat Medizin in Zagreb studiert, gefolgt von einer naturwissenschaftlichen Promotion an der Universität von New York und dem Aufbau seiner ersten eigenständigen Forschungsgruppe am Ludwig Institut für Krebsforschung in Uppsala (Schweden). Er erhielt 2013 mit dem Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) den renommiertesten deutschen Wissenschaftspreis. Darüber hinaus wurde er mit zahlreichen weiteren Auszeichnungen geehrt, unter anderem dem Ernst Jung-Preis für Medizin (2013), dem William C. Rose Award der Amerikanischen Fachgesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (2013) und dem Deutschen Krebspreis (2010). Er ist Mitglied der Fachgesellschaften Leopoldina und EMBO, hat 2010 einen *Advanced Investigator Grant* des Europäischen Forschungsrates (ERC) eingeworben und ist Sprecher des LOEWE-Schwerpunktes Ubiquitin-Netzwerke, in dessen Rahmen Teile der nun publizierten Arbeiten angefertigt wurden.

Publikationen:

A. Khaminets et al.: Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*, doi: 10.1038/nature14498, Advance Online Publication (AOP): <http://www.nature.com/nature>,

A. Freischmidt et al.: Haploinsufficiency of *TBK1* causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature Neuroscience* 18, 631–636 (2015), doi:10.1038/nn.4000.

Kontakt: Prof. Ivan Dikic, Goethe-Universität Frankfurt, Telefon 069 6301 5964,
Email: dikic@biochem2.uni-frankfurt.de

Die Goethe-Universität ist eine forschungsstarke Hochschule in der europäischen Finanzmetropole Frankfurt. 1914 gegründet mit rein privaten Mitteln von freiheitlich orientierten Frankfurter Bürgerinnen und Bürgern fühlt sie sich als Bürgeruniversität bis heute dem Motto "Wissenschaft für die Gesellschaft" in Forschung und Lehre verpflichtet. Viele der Frauen und Männer der ersten Stunde waren jüdische Stifter. In den letzten 100 Jahren hat die Goethe-Universität Pionierleistungen erbracht auf den Feldern der Sozial-, Gesellschafts- und Wirtschaftswissenschaften, Chemie, Quantenphysik, Hirnforschung und Arbeitsrecht. Am 1. Januar 2008 gewann sie mit der Rückkehr zu ihren historischen Wurzeln als Stiftungsuniversität ein einzigartiges Maß an Eigenständigkeit. Heute ist sie eine der zehn drittstärksten und drei größten Universitäten Deutschlands mit drei Exzellenzclustern in Medizin, Lebenswissenschaften sowie Geisteswissenschaften."

Herausgeber: Die Präsidentin

Abteilung Marketing und Kommunikation,
60629 Frankfurt am Main

Redaktion: Dr. Anke Sauter, Wissenschaftsredakteurin, Abteilung Marketing und Kommunikation, Theodor-W.-Adorno-Platz 1,
60323 Frankfurt am Main, Tel: (069) 798-12498, Fax: (069) 798-763 12531, sauter@pvw.uni-frankfurt.de

Internet: www.uni-frankfurt.de