

Forschungsschwerpunkte – Professor Ivan Dikic

Die Aufgaben als junger, klinisch tätiger Arzt in Kroatien empfand Ivan Dikic als unbefriedigend, denn aus seiner Sicht wusste die Medizin der späten 1980er-Jahre viel zu wenig über die molekularen Ursachen von Erkrankungen. Er wollte die zellulären Signalwege verstehen lernen, um Angriffspunkte für neue therapeutische Wirkstoffe zu identifizieren. Von diesem Zeitpunkt an verschrieb er sich der molekularbiologischen Forschung. Sein Schwerpunkt lag zunächst auf der Untersuchung von Signaltransduktionsprozessen, die durch Rezeptor-Tyrosinkinasen vermittelt werden. Dies sind Proteinmoleküle der Zellmembran, die die Kommunikation der Zellen mit ihrer Umgebung steuern. Wie genau die Signale auf molekularem Weg über diese Rezeptoren von außen nach innen fortgeleitet werden, war zu diesem Zeitpunkt weitestgehend unbekannt. Jedoch war offensichtlich, dass diese Molekülklasse eine wichtige Rolle bei Erkrankungen spielen muss, war doch der Insulinrezeptor als einer der ersten Vertreter dieser Familie entdeckt worden.

Ivan Dikics frühe Arbeiten im Labor von Joseph Schlessinger an der New York University trugen dazu bei, die Signalweiterleitung durch Tyrosinkinasen im Detail zu verstehen. Er erkannte, dass über eine Modulation der Signalstärke die zelluläre Antwort auf ein Signal von außen entscheidend verändert wird. Diese Signalwege spielen auch eine wichtige Rolle bei der Krebsentstehung, und ihre Regulation stand von nun an im Zentrum des Interesses von Ivan Dikic. Nachdem er seine erste unabhängige Gruppe an der Universität von Uppsala in Schweden etabliert hatte, entdeckte er, dass das kleine Protein Ubiquitin eine essenzielle Rolle bei der intrazellulären Signalbearbeitung spielt. Ubiquitin war damals bekannt als ein in allen Zelltypen vorhandenes Protein, welches kovalent mit anderen Proteinen verknüpft wird und diese dadurch zur Entsorgung im zellulären Schredder, dem Proteasom, markiert. Ivan Dikic war in den folgenden Jahren maßgeblich daran beteiligt, die faszinierenden Facetten dieses zentralen post-translationalen Modifikationssystems aufzuklären.

Seine Publikationen zur Regulation der Aktivität von Rezeptor-Tyrosinkinasen durch die Markierung mit mehreren einzelnen Ubiquitin-Molekülen waren bahnbrechend und haben den Paradigmenwechsel im Feld der Ubiquitin-Forschung wesentlich befördert. Ivan Dikic zeigte, dass durch Ubiquitin-Markierung die sogenannte Endozytose eingeleitet wird, über die der Rezeptor internalisiert und stillgelegt wird. Ubiquitin war damit nicht mehr nur der den „Todeskuss“ erteilende Regulator, der andere Proteine für den Abbau kennzeichnet. Ubiquitin wurde fortan auch eine wichtige Rolle in anderen, Proteasom-unabhängigen zellulären Prozessen zugeschrieben.

In seinen Arbeiten löste Ivan Dikic unter anderem das Rätsel, wie die unterschiedlichen Signale, die durch Ubiquitin generiert werden, in der Zelle korrekt interpretiert werden können. Damit zählt er zu der Gruppe der Pioniere, die erkannten, dass Ubiquitin-Moleküle in verschiedener Weise miteinander verknüpft werden und somit ein nahezu unendliches Repertoire an strukturellen Kombinationen entsteht. Ähnlich dem Schlüssel-Schloss-Prinzip kann jede Ubiquitin-Struktur nur durch das dazu spezifisch passende Rezeptorprotein erkannt werden. So wird aus einem omnipräsenten Protein ein Regulator, dessen Botschaft in hoch

spezifischer Weise entschlüsselt wird. Ivan Dikic hat in mehr als 200 zellulären Proteinen Bereiche gefunden, die ähnlich einem Schließzylinder ganz bestimmte Ubiquitin-Strukturen erkennen können. Auf diese Weise werden Ubiquitin-markierte Proteine spezifisch mit anderen Proteinen zusammengebracht, die dann die unterschiedlichsten Funktionen in der Zelle auslösen. Mittlerweile ist klar, dass über den Ubiquitin-Code ein äußerst komplexes Interaktions- und Kommunikationsnetzwerk in der Zelle vermittelt wird.

Bei der Entschlüsselung dieses Ubiquitin-Codes hat Ivan Dikic nie den Bezug zu Erkrankungen aus dem Blick verloren. Die von ihm untersuchten zellulären Mechanismen hatten stets unmittelbare biomedizinische Relevanz; in manchen Fällen gelang es ihm, die molekularen Ursachen von Erkrankungen genauer aufzuklären. So entdeckte er beispielsweise neue Ubiquitin-Erkennungsdomänen in Enzymen, die für eine spezielle Form der DNA-Reparatur verantwortlich sind und zeigte deren große Bedeutung bei Erkrankungen wie Xeroderma pigmentosum.

Ivan Dikic reichte es nicht, den prinzipiellen Mechanismus zu verstehen – vielmehr wollte er die molekularen Details aufklären. So konzentrierte er sich in den vergangenen Jahren darauf, eine der ehrgeizigsten Fragen im Ubiquitin-Feld zu lösen: Wie werden unterschiedlich miteinander verknüpfte Ubiquitin-Moleküle erkannt? Wie genau wird das Profil des Schlüssels vom Schließzylinder entschlüsselt? Er entdeckte einen bislang unbekanntem Rezeptor für Ubiquitin am Proteasom und klärte die Interaktion zwischen Ubiquitin und diesem Rezeptor bis ins atomare Detail auf. Damit löste er ein weiteres Rätsel in seinem Forschungsfeld, da bis dato unklar war, wie genau die zum Abbau markierten Proteine am Proteasom erkannt werden.

Die Charakterisierung linearer Ketten von Ubiquitin war ein weiterer Meilenstein zu einem besseren Verständnis des Ubiquitin-Netzwerkes. Gemeinsam mit der Gruppe von Soichi Wakatsuki konnte Ivan Dikic erstmals die Struktur einer linearen Kette von Ubiquitin-Molekülen und deren Erkennungsdomäne im Protein NEMO aufklären. Die Ergebnisse erklären die dramatischen Folgen einer Mutation im NEMO-Gen in Patienten mit X-Chromosom gekoppelter Dysplasie und Immundefizienz. In weiterführenden Studien entdeckte Ivan Dikic einen neuen Signalweg bei Entzündungsreaktionen der Haut und klärte eine der molekularen Ursachen für chronische Dermatitis und Multiorganversagen auf.

Parallel verfolgte er die Hypothese, dass ähnlich dem von seiner Arbeitsgruppe entdeckten proteasomalen Rezeptor weitere Ubiquitin-Rezeptoren existieren könnten, die für die Erkennung und Entsorgung von Zellbestandteilen und Eindringlingen über die sogenannte Autophagie verantwortlich sind. Autophagie ist essenziell für die korrekte Funktion von Zellen, jedoch ist der Prozess im Detail bislang nur wenig verstanden worden. Der Gruppe von Ivan Dikic gelang es, einen Autophagie-Rezeptor zu identifizieren, der die Beseitigung von Ubiquitin-markierten Salmonellen reguliert. Ein möglicherweise entscheidender Durchbruch in diesem Zusammenhang ist die Entdeckung, dass der Autophagie-Rezeptor durch Phosphorylierung aktiviert wird. Die weitere Aufklärung dieses Prozesses bildet momentan einen Interessensschwerpunkt von Ivan Dikic und seiner Arbeitsgruppe.