

Laudatio

von

Prof. Dr. Reinhard Kurth

anlässlich der Verleihung

des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises

2009

an

Prof. Dr. Elizabeth H. Blackburn

und

Prof. Dr. Carol Greider

Paulskirche, Frankfurt am Main

14. März 2009

Es gilt das gesprochene Wort.

Anrede

Elizabeth Blackburn und Carol Greider erhalten den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2009 – ich zitiere – „ für ihre hervorragenden Forschungsleistungen zur Entdeckung der Telomere und der Telomerase und für die Aufklärung ihrer Bedeutung für die Zellteilung und Zellalterung“. So steht es in der ursprünglichen Presseverlautbarung der Paul Ehrlich-Stiftung.

Was sind Telomere?

Wie funktioniert die Telomerase?

Warum ist dieser Forschungsbereich so wichtig?

Der menschliche Organismus besteht aus 10^{13} Zellen. Die Zahl ist eine 1 mit dreizehn Nullen. In jeder Sekunde teilen sich etwa 15 Millionen Zellen besonders dort, wo unser Körper ständig neue Zellen benötigt: im Knochenmark für die Blutbildung, im Darmepithel und in der Haut. Elternzellen teilen sich meistens exakt in zwei gleiche Tochterzellen, die also auch genau das gleiche Erbmateriale in ihren vererbten Chromosomen besitzen.

Also müssen sich die Chromosomen zunächst verdoppeln, um dann mit der Zellteilung vererbt zu werden. Chromosomen wiederum besitzen eine doppelsträngige DNA, in der unsere Erbinformation kodiert, d.h. durch die Abfolge von vier Bausteinen, den sog. Nukleotiden, gespeichert ist. Mutter Natur hatte den Barcode schon vor vielen Millionen Jahren erfunden. Ohne Chromosomen gibt es kein Leben, nämlich keine Vererbung.

Chromosomen müssen also geschützt werden und Telomere dienen diesem Schutz. Elizabeth Blackburn benutzt gern die Metapher vom Plastikring am Ende eines Schnürsenkels. Sind die Schnürsenkel so nicht geschützt, fransen sie aus und erfüllen ihren Zweck mittelfristig nicht mehr. Natürlich fransen Chromosomen nicht aus wie Schnürsenkel, aber nackte doppelsträngige chromosomale DNA wird leicht einzelsträngig und fusioniert oder rekombiniert mit anderer zellulärer DNA. Sie wird dadurch funktionell inaktiviert. Also werden die Enden durch telomere Proteine und telomere DNA isoliert und damit geschützt.

Neben dieser Kappenbildung am Ende der Chromosomen haben die Telomere eine zweite Funktion. Die DNA-Replikation funktioniert in etwa wie ein Reißverschluss, indem die doppelsträngige DNA geöffnet wird und beide Stränge als Matrize für zwei komplementäre neue DNA-Stränge dienen. Dabei tritt ein sog. „Chromosomen-End-Problem“ auf. Die DNA-Replikationsmaschinerie mit ihrer komplizierten Ansammlung zellulärer Proteine inklusive mehrerer Enzyme muss einen der beiden neuen DNA-Stränge in kurzen Stücken synthetisieren, die danach ligiert werden. Am Ende dieses DNA-Strangs bleibt eine Lücke, die geschlossen werden muss, damit nicht bei jeder Zellteilung die Chromosomen kürzer werden, was letztlich zu Zellalterung und Zelltod führen würde.

Das klassische Modell der DNA-Replikation konnte nicht erklären, wie diese Lücke geschlossen werden kann. Ende der siebziger Jahre konnte Elizabeth Blackburn erstmals beschreiben, dass am Ende der Chromosomen eine neuartige, bis dato unbekannte und heute als telomere DNA bezeichnete Nukleinsäure ligiert ist, die aus zahlreichen kurzen Sequenzwiederholungen besteht. Sie machte diese Untersuchungen an Wimperntierchen und die kurzen Sequenzen, etwa 50.000 pro Zelle, bestanden aus nur 6 Nukleotidbausteinen (TTGGGG).

Wenig später nach diesem wichtigen Ergebnis zeigten Elizabeth Blackburn und andere, dass alle Einzeller und auch höhere Tiere diese repetitiven DNA-Sequenzen besitzen. Die große Frage war jetzt, wie diese DNA-Sequenzen sich vermehren konnten? Carol Greider kam im

April 1984, als Doktorandin in das Labor von Elizabeth Blackburn und begann nach einem neuartigen Enzym zu suchen, das für die Selbsterneuerung dieser vielen kurzen DNA-Stücke verantwortlich sein könnte. Am 1. Weihnachtsfeiertag 1984 also nach nur 8 Monaten als Doktorandin, zeigte Carol Greider Elizabeth Blackburn ein Ergebnis, das auf die Existenz eines neuartigen Enzyms hinwies, das kurze DNA-Stücke mit der geforderten Sequenz in vitro katalysieren konnte. Beide lösten auch dann das Rätsel, wie dieses Enzym – heute Telomerase genannt – “wusste“, welche Nukleotidsequenz aneinander gereiht werden sollte. Sie entdeckten, dass die Telomerase sowohl wie zu erwarten aus Protein, aber zusätzlich auch noch aus RNA besteht. Die RNA dient als Matrize, damit der Proteinanteil die richtige Nukleotidsequenz an die chromosomalen Enden anfügt. Die Telomerase besitzt eine neuartige Struktur, für die es kein Vorbild gab und gibt.

Embryonale Zellen des Menschen besitzen eine hohe Telomerase-Aktivität, weil diese Zellen sich häufig teilen und differenzieren müssen. In den meisten Körperzellen Erwachsener ist diese Enzymaktivität deutlich geringer ausgeprägt, weil diese Zellen sich nicht mehr häufig teilen müssen. Ausnahmen bilden die Zellen sich schnell teilender Gewebe, die ich bereits erwähnt hatte. Je höher die Telomerase-Aktivität, desto häufiger können sich Zellen noch teilen und die telomere DNA kann an die chromosomalen Enden ligiert werden.

Nach vielen Kontrollexperimenten, um letzte Zweifel und eventuelle Artefakte auszuräumen, publizierten beide Wissenschaftlerinnen Ende 1985 die Entdeckung der Telomerase. Die Publikation war ein wissenschaftlicher Meilenstein, eine Sensation, die Ergebnisse konnten später von anderen bestätigt werden.

Warum sind Telomere und Telomerase so wichtig?

Nachvollziehbar wichtig ist sicher, dass unser Erbmateriale ohne Fehler für die Vererbung kopiert wird, nicht nur in Ei- und Samenzellen, sondern auch bei der somatischen Zellteilung, also der Teilung von Körperzellen. In weiteren Untersuchungen nach Entdeckung der Telomerase konnten beide Wissenschaftlerinnen zeigen, dass die Zelle ihre telomeren DNA-Repetitionen „zählen“ kann und bestimmt, wie viel telomere DNA sie benötigt. Man spricht auch vom telomeren Gleichgewicht, einer Homeostase.

Was wundert es dann noch, wenn wir nicht zuletzt durch die Arbeit der beiden Preisträgerinnen lernen konnten, dass in über 80 % aller humanen Krebserkrankungen die Telomerase hyperaktiv ist. In vitro-Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass die Inhibition der Telomerase Tumorzellen in den Selbstmord treibt (Apoptose). Erste klinische Studien mit neuartigen Medikamenten sind bereits angelaufen.

Elizabeth Blackburn hat außerdem kürzlich in Zusammenarbeit mit Dr. Elissa Epel, ebenfalls an der Universität von Kalifornien in San Francisco gezeigt, dass auch nicht-genetische Faktoren die Telomerase-Aktivität ändern können. Chronischer psychologischer Stress reduzierte die Telomerase-Aktivität in weißen Blutkörperchen und ist assoziiert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Man fragt sich, ob die weit verbreitete aber nie bewiesene Überzeugung richtig ist, dass Stress altern lässt.

Carol Greider hat unter anderem unlängst nachgewiesen, dass in einer humanen Erbkrankheit, der angeborenen Dyskeratose, sowie bei aplastischen Anämien, eine mutierte Telomerase zur Verkürzung der telomeren DNA, damit zur vorzeitigen Zellalterung und zur Unterfunktion des blutbildenden Knochenmarks führt. Kurze Telomere spielen offenbar auch eine Rolle bei altersbedingten Degenerationen.

Ist eine hohe Telomeraseaktivität eventuell aber auch ein Jungbrunnen? Ein weiteres, sehr neues wissenschaftliches Ergebnis sei hierzu noch angemerkt. Verändert man Mäuse genetisch dergestalt, dass in Epithelzellen eine hohe Telomeraseaktivität garantiert ist, und unterdrückt man dabei gleichzeitig die Neigung zur Tumorentstehung im Alter, so leben diese Mäuse etwa 50 % länger als ihre Artgenossen – bei blendender Gesundheit. Offenbar wirkt die Telomerase dort, wo sie gebraucht wird, nicht nur gegen das Zellaltern, sondern auch gegen das Altern ganzer Organismen.

Elizabeth Blackburn wird in Berichten zur Person häufig als „Königin“, als „Mutter“ oder gar „Großmutter“ (Wikipedia) des Gebiets der Telomerenforschung bezeichnet. Ob letztere Bezeichnung höflich ist, sei hier dahingestellt: sie soll wohl aussagen, dass Elizabeth Blackburn ein ganzes, aufregendes und wichtiges Gebiet der Molekularbiologie und der Genetik geöffnet hat. Ihre brillianteste Doktorandin war ganz offensichtlich Carol Greider. Für beide ist typisch, dass sie begeisterte und begeisternde Wissenschaftlerinnen sind, gleichzeitig auch hartnäckig, nachhaltig, kritisch und selbstkritisch – und natürlich klug. Sie diskutieren gerne engagiert und intensiv und es wird kolportiert, dass bei Kontroversen zuweilen jede die andere vom Gegenteil überzeugte, so dass dann erneut die Positionen kontrovers waren. Beide besitzen auch klare Überzeugungen zu den ethischen Aspekten in der Wissenschaft. So wurde z. B. Elizabeth Blackburn entgegen üblichen Gepflogenheiten nicht wieder in Präsident Bush's Council of Bioethics, unserer Nationalen Ethikkommission vergleichbar, berufen, nachdem sie in den Stammzelldebatten mit ihren wissenschaftlich und ethisch gerechtfertigten Überzeugungen den ideologischen Dogmen der Fundamentalisten entgegentrat.

Carol Greider wiederum verließ den Wissenschaftlichen Beirat einer Biotechnologiefirma, weil deren ökonomische Prioritäten wissenschaftliche Diskussionen ständig erschwerten. Aus den Laboratorien beider Preisträgerinnen hört man auch, dass – obwohl sehr leistungs- und zielorientiert gearbeitet wird – Freude und Spaß an der Wissenschaft vorherrschen. Lob und Anerkennung schließen nachhaltige Kritik nicht aus. Weibliches Personal wird gefördert, aber nicht bevorzugt, male chauvinism hat keine Chance. In der kürzlich erschienenen Biographie von Elizabeth Blackburn beschreibt die Autorin Catherine Brady die Atmosphäre in den Laboratorien beider Wissenschaftlerinnen als freundlich, aber auch ambitiös und kompetitiv.

Im Zeitalter von Google darf ich mich zur Biographie der Preisträgerinnen kurz fassen. Elizabeth Blackburn wurde in Tasmanien geboren und studierte Biochemie bis zum Masters Degree in Melbourne. Sie promovierte in Molekularbiologie in Cambridge (UK) bei Fred Sanger und ging dann an die Yale-Universität in die USA, wo sie bei Joe Gall ihre Arbeit mit telomerer DNA begann. Danach wechselte sie nach Kalifornien, zuerst an die University of California in Berkeley und schließlich an die University of California in San Francisco, wo sie bis heute als Morris Herzstein Professor of Biology and Physiology forscht und lehrt. Elizabeth Blackburn hat zahlreiche Auszeichnungen erhalten, etwa über 40. Herauszuheben sind der Australia Prize, der Harvey Prize, der General Motors Prize oder die Albert Lasker-Award. Elizabeth Blackburn ist Mitglied der National Academy of Sciences der USA, des Institute of Medicine der USA und der Royal Society of London. 1999 wurde sie zur Wissenschaftlerin des Jahres in Kalifornien gewählt.

Carol Greider, ein wenig jünger, studierte in Berkeley und in Santa Barbara Molekularbiologie und Biochemie. Wie ich schon erwähnte, promovierte sie bei Elizabeth Blackburn. Danach folgten sehr erfolgreiche Jahre in Cold Spring Harbor, N.Y., bevor sie an die berühmte Johns Hopkins University School of Medicine nach Baltimore wechselte, wo sie

Professor und Direktor der Abteilung für Molekularbiologie und Genetik ist. Auch Carol Greider's Auszeichnungen und Ehrungen sind kaum noch überschaubar. Hervorheben sollte man den Albert Lasker-Award 2006 (zusammen mit Elizabeth Blackburn), den Dickson Prize in Medicine oder den Wiley Prize in Biomedical Sciences. Carol Greider wurde ebenfalls in die National Academy of Sciences sowie in die American Academy of Arts and Sciences gewählt.

Und heute folgt für beide Wissenschaftlerinnen der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2009.

Am Ende meiner Laudatio ist es mir – auch im Namen aller Mitglieder des internationalen Wissenschaftlichen Beirats der Paul Ehrlich-Stiftung – eine große Freude, Ihnen beiden ganz herzlich zum Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2009 zu gratulieren. Wir waren und sind uns im Beirat einig, dass diese hoch verdiente Auszeichnung Ihrer hervorragenden wissenschaftlichen Erfolge nicht die letzte Anerkennung bleiben wird.

Wir wünschen Ihnen weiterhin viel Freude in Ihrer wissenschaftlichen Arbeit und neue Erfolge, außerdem aber auch die Zeit und Fähigkeit, alte und neue Erfolge zu genießen, indem das private Leben nicht zu sehr vernachlässigt wird.

Ich danke Ihnen allen für Ihre Aufmerksamkeit.

Dear Prof. Blackburn, dear Prof. Greider

It is a great honor for me personally to congratulate both of you for your achievements, and also an honor to congratulate you on behalf of all members of the international Scientific Advisory Board of the Paul Ehrlich Foundation. The members of the Scientific Advisory Board are convinced that this well-earned award for your outstanding research will not be the last.

We wish both of you continued joy and success in your work, and hope also that you will find the time and opportunity to enjoy both your previous achievements as well as new successes by not neglecting your private lives too much.

Thank you very much for your attention.

