

Vortrag von Prof. Dr. Bert Vogelstein

Sehr geehrte Damen und Herren,

es ist sowohl eine Ehre als auch ein Privileg, den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis in Empfang zu nehmen. Es ist mir eine besondere Freude, diese Ehre zusammen mit Prof. Lane und Prof. Levine zu teilen. Ohne ihre bahnbrechende Grundlagenforschung und Entdeckung des p53-Gens wäre unsere Arbeit nicht möglich gewesen.

Wie alle Wissenschaftler in diesem Raum wissen, werden in der heutigen Zeit die Experimente, die die biomedizinische Forschung vorantreiben, eher von Doktoranden und jungpromovierten Wissenschaftlern als von dienstälteren Wissenschaftlern durchgeführt. Diese Auszeichnung ist deshalb ein Tribut an ihre Arbeit, und ich nehme sie in ihrem Namen an.

Die Geschichte von p53 illustriert viele der wichtigsten Erkenntnisse, die in der Wissenschaft, insbesondere in der Krebsforschung, in den vergangenen zwei Jahrzehnten gewonnen wurden. Wie Sie von Prof. Levine und Prof. Lane gehört haben, wurde das p53-Gen-Produkt ursprünglich durch seine Wechselwirkung mit Tumoviren entdeckt. Unser Interesse an diesem Gen begann fast zehn Jahre nach seiner Entdeckung. Wir suchten nach einem Tumorsuppressor-Gen auf dem Chromosom 17. Wir dachten, daß ein solches Gen existiere, weil dieses Chromosom während der Entstehung von Dickdarmkrebs oft eine Änderung erfährt. Anfänglich hatten wir keine Vorstellung von der Natur dieses Gens, und in der Tat waren Tumorsuppressor-Gene nur hypothetische Bestien, die niemals zuvor isoliert worden waren. Abschließend kartierten wir Chromosom 17 mit zahlreichen Markern und stellten fest, daß eine kleine Region dieses Chromosoms wahrscheinlich das angenommene Tumorsuppressor-Gen beherbergt. Interessanterweise beinhaltet diese Region auch p53. Damals wurde jedoch behauptet, daß p53 ein Onkogen sei, das Gegenteil eines Tumor-Suppressors, so daß wir anfänglich dachten, daß p53 als Kandidat für uns nicht in Frage käme. Je mehr wir kartierten, um so sicherer wurden wir, daß p53 unser Kandidat war. Wir konnten es aufgrund genetischer Kriterien nicht einfach ausschließen. Endlich erklärte sich eine Doktorandin aus unserem Labor, Suzie Baker, bereit, die Hypothese zu testen, daß p53 der Übeltäter war, den wir jagten. Sie benutzte einen Test, der auf dem Konzept von Al Knudson basierte. Sie wählte Dickdarmkrebs für diese Untersuchungen, und zu unserer anfänglichen Verwunderung fand sie eine Mutation in p53. Sie und eine weitere Doktorandin, Janice Nigro, weiteten schnell diese Beobachtung mit zusätzlichen Studien aus, die zeigten, daß p53 im Grunde genommen bei allen kolorektalen Tumoren verändert war. Dies bewies, daß p53 das Gen war, nach dem wir suchten. Nachfolgende Studien in unserem Labor, durchgeführt von Scott Kern, Wafik El-Deiry und Nelly Polyak, haben gezeigt, wie p53 seine tumorunterdrückende Fähigkeit ausübt: Prinzipiell werden durch Bindung

an spezifische DNA-Sequenzen Gene aktiviert, die den Zellzyklus blockieren oder zum Tod der Zellen führen.

Das p53-Gen ist zur Zeit das am besten untersuchte Gen in der Wissenschaft. Der Grund dafür ist, daß p53 ein gemeinsamer Nenner bei verschiedenen Typen von Krebsarten zu sein scheint. Die Untersuchung dieses einzelnen Gens hat mehrere Gebiete der Krebsforschung, einschließlich viraler und chemischer Karzinogenese, vereint. Es scheint, daß praktisch alle Tumortypen die Funktion von p53 stören, um noch bösartiger zu werden. Die Untersuchungen dieses Gens haben bezüglich zukünftiger Therapeutika zu neuem Optimismus geführt. Falls ein einzelnes Gen der Entwicklung vieler Typen von Malignität zugrundeliegt, werden Therapien, die auf einem Verständnis der Funktion von p53 basieren, wahrscheinlich bei vielen Patienten anwendbar sein. Dies ist die wichtigste Botschaft, die die Erforschung dieses Gens für die Humanmedizin vermittelt hat.

Ich bin stolz, an dieser Revolution teilgenommen zu haben, die 1979 mit Prof. Lane und Prof. Levine begann, und möchte dem Ausschuss dafür danken, daß sie mich gemeinsam mit den Herren Professoren Lane und Levine für würdig gefunden haben, diesen Preis entgegennehmen zu dürfen.