

Rede
von Prof. Bereiter-Hahn
anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises
2006

an
Dr. Ana Martin-Villalba

Paulskirche Frankfurt/Main

14. März 2006

Es gilt das gesprochene Wort!

Sehr verehrte Preisträger,
Dr. Ana Martin-Villalba
Prof. Andrew Fire and Prof. Craig Mellon
Sehr geehrte Damen und Herren,

Schlaganfall ist bei uns die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Einzelursache für schwere Behinderung.

Die Ursache ist in aller Regel die zeitweise Blockade des Blutflusses durch eine Arterie im Gehirn. Damit bleibt das ganze von dieser Arterie versorgte Hirnareal ohne Sauerstoffversorgung. Dies hat die bekannten Konsequenzen, die sich von Bewusstlosigkeit bis zu irreversiblen Schädigungen von Teilen des Gehirns äußern. Sichtbare Folgen sind z.B. Lähmungen und Sprachverlust bzw. Sprachstörungen. Erstaunlicherweise vermindern sich diese Symptome häufig mit zunehmender Zeit.

Dies war der Ausgangspunkt für die wissenschaftliche Arbeit von Ana Martin-Villalba, also zunächst ihrer Doktorarbeit, die sie am Institut für Physiologie und Pathophysiologie in Heidelberg durchführte und deren Thematik sie nicht mehr so schnell loslassen sollte.

Geboren wurde Ana Martin-Villalba im November 1971 in Madrid. Sie ist also mit 35 Jahren noch Nachwuchswissenschaftlerin im strengen Sinne. Sie studierte Medizin zunächst in Murcia, die weiteren Stationen führten sie über das Universitätskrankenhaus in Wien an die Universität Leeds in England. In Leeds wurde sie bereits als Drittbeste (von 91) eines akademischen Jahrgangs (1994/95) ausgezeichnet. Dennoch wechselte Frau Martin-Villalba nach Heidelberg an das Institut für Physiologie und Pathophysiologie, wo sie 1998 promovierte. Während der Promotion war sie als Mitglied des Graduiertenkolleg "Molekulare

und zelluläre Neurobiologie" und durch die Landesgraduiertenförderung, Baden-Württemberg sowie durch den DAAD gefördert.

Gegen Ende der Promotion war Frau Martin-Villalba ein halbes Jahr als Assistenzärztin am Neurologischen Universitätsklinikum Heidelberg tätig, jedoch ließ die Begeisterung für wissenschaftliche Arbeit Frau Martin-Villalba nicht los und so kehrte sie zurück zunächst in das Institut, an dem sie promoviert hatte. Bald jedoch, d.h. im März 1999, fand sie Aufnahme in der Abteilung für Immungenetik des Deutschen Krebsforschungszentrums bei Professor Dr. Peter Krammer. Dies ist immer noch ihr Arbeitsort, inzwischen leitete sie eine Nachwuchsgruppe am Deutschen Krebsforschungszentrum. Hier entstanden die Arbeiten, für die Frau Martin-Villalba heute der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis verliehen wird.

Peter Krammer hatte einen "Todesrezeptor", der heute als CD95 bezeichnet wird, bei Zellen entdeckt und dieser Rezeptor war mittlerweile voll in den Fokus der Forschungen von Frau Dr. Martin-Villalba gerückt.

Und damit wieder zurück zur wissenschaftlichen Arbeit und Fragestellung:

Ich schilderte Ihnen eingangs, dass eine zeitweise fehlende Durchblutung von Gehirnarealen Ursache für die beim Gehirnschlag, einer Form von Infarkt, beobachteten Schädigungen ist. Einige Zellen sterben unmittelbar unter dem Einfluss von Sauerstoffmangel ab. Ihre Funktion ist damit unwiederbringlich verloren. Wir bezeichnen diese Form des Zelltodes als Nekrose. Um einen solchen Nekroseherd herum liegt jedoch ein großer Bereich geschädigter, aber noch lebender Zellen. Sie haben nach erneutem Einsetzen der Durchblutung eines Gehirnareals zwei Möglichkeiten, die der Erholung und Wiedererlangung ihrer Funktionstüchtigkeit oder die des Absterbens. Hierbei handelt es sich jedoch um einen Absterbevorgang, der dem einer Selbsttötung entspricht. Es werden keine Zellbestandteile frei, sondern durch den Sauerstoffmangel werden Gene aktiviert, die z.B. zur Bildung von Proteinen führen, die in die äußere Hülle einer Zelle, die Zellmembran, eingebaut werden. Diese Proteine sind Rezeptoren, d.h. sie vermögen an andere Proteine zu binden, die Liganden. Tun sie dies, so bilden mehrere der Rezeptoren einen Komplex, der dann eine Kaskade von Reaktionen in Gang setzt, die letztlich zum Absterben der Zelle führen. Der Name des Rezeptors, mit dem sich Frau Martin-Villalba beschäftigt hat, ist CD95, also ein "Todesrezeptor". Der Bindepartner, also der Ligand, kann ebenfalls an eine Zelle gebunden sein. Der Kontakt einer Todesrezeptor-tragenden Nervenzelle mit einer anderen, die deren Bindungspartner trägt, löst dann den Tod der Nervenzelle aus. Wird der Bindepartner oder der Todesrezeptor ausgeschaltet – z.B. durch einen genetischen Defekt oder durch einen Antikörper, der die wechselseitige Bindung verhindert, so sterben die Zellen nicht ab, sondern haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit sich zu erholen und damit wieder funktionsfähig zu werden.

Solche Vorgänge sind im Organismus weit verbreitet, sie sind Teil des Regulationsmechanismus, der die Konstanz der Größe unserer Organe gewährleistet, sie beruht auf einem Gleichgewicht von Zellvermehrung und Zelltod und zwar genau dieser Form von Zelltod, der durch solche Todesrezeptoren ausgelöst wird. So können z.B. Virus-infizierte Zellen oder Tumorzellen im Körper im Rahmen von bestimmten weißen Blutkörperchen im Rahmen von Immunreaktionen erkannt und eliminiert werden. Es ist also ein Vorgang, der für die Integrität unseres Körpers von eminenter Bedeutung ist. Frau Martin-Villalba konnte nun erstmalig zeigen, dass diese Vorgänge auch für die Vorgänge nach einer Schädigung im Gehirn oder Rückenmark an nicht mehr teilungsaktiven Nervenzellen eine entscheidende Rolle spielen. Sie konnte die molekularen Reaktionsmechanismen im Detail aufklären.

Eine Hemmung des Selbstmordprogrammes reduziert die Folgeschäden einer Schädigung des Gehirns unter Sauerstoffmangel ganz beträchtlich und verbessert so die Erholung der betroffenen Tiere.

Ein ähnliches Problem tritt auf, wenn das Rückenmark teilweise durchtrennt wird. Auch dann sterben in der Folge Nervenzellen nach diesem Mechanismus ab. Überleben etwa motorische Zellen an der dem Gehirn zugewandten Seite einer Verletzung, besteht in der Folge die Möglichkeit, dass diese wieder Fortsätze ausbilden, die in den abgetrennten Teil des Rückenmarks einwandern und die Nervenversorgung der zunächst gelähmten Organe, etwa der Beine wieder herstellen.

Wie kann man einen Vorgang wie Schlaganfall, oder auch andere Veränderung am Zentralnervensystem, wie z.B. eine Querschnittslähmung untersuchen? Zellkulturen von Nervenzellen können hier nur Hinweise geben und erlauben nur die Untersuchung einiger molekularer Details. Eine Erforschung der Gesamtvorgänge ist auf Tierversuche angewiesen, bei denen Schäden gesetzt werden, die denen bei den entsprechenden Krankheitsbildern des Mensch möglichst nahe kommen. Wir nennen dies Tiermodelle. Im Falle des Modells "Schlaganfall" wird die Durchblutung einer Hirnhälfte einer Maus oder Ratte für eine gewisse Zeit unterbrochen und dann wieder freigegeben. Die in der Folge auftretenden Schädigungen und ggf. auch Erholungsphasen lassen sich dann mit dem Verhalten der unbehandelten Hirnhälfte vergleichen. Wegen der großen Ähnlichkeiten der molekularen Reaktionen in Zellen des Menschen mit denen anderer Säuger, sind Rückschlüsse auf Vorgänge beim Menschen möglich. So stirbt beispielsweise ein großer Teil der Mäuse nach der Hemmung der Blutversorgung einer Hirnhälfte ab, oder bleibt gelähmt. Mäuse, bei denen nach der Hemmung der Blutversorgung die Ausbildung der Todesrezeptoren oder ihrer Bindeproteine unterdrückt war (gleich ob durch genetischen Effekt, durch Unterdrückung der Genexpression oder durch Hemmung von deren Funktion) hatten weitaus höhere Überlebenschancen und regenerierten weit besser ihre Beweglichkeit. Entsprechend konnten alle behandelten Mäuse 4 Wochen nach teilweiser Durchtrennung des Rückenmarks ihre Hinterbeine wieder bewegen, wohingegen die unbehandelten Kontrollmäuse gelähmt blieben.

Herausragend ist bei diesen Arbeiten die konsequente Verfolgung einer wissenschaftlichen Hypothese, die der Rolle des programmierten Zelltodes für die Folgen bei Schädigungen des Nervensystems durch äußere Einwirkungen, einer durchaus umstrittenen Hypothese, zur Untersuchung molekularer Mechanismen als Grundlage pathologischen Verhaltens. Durch Kombination von Untersuchungen auf allen Ebenen des Geschehens, an Zellkulturen wie an lebenden Tieren, an genetisch veränderten Organismen und durch Behandlung mit Antikörpern zur Blockade zellulärer Reaktionen ist es Frau Martin-Villalba gelungen, ein recht vollständiges Bild pathologischer Veränderungen des Zentralnervensystems zu zeichnen. Ein Bild das darüber hinaus noch Erkenntnisse zur Entwicklung des Nervensystems wie degenerativer Prozesse bei Parkinson und Alzheimerscher Krankheit gebracht hat.

Es handelt sich also um sehr systematische, erfolgreiche Arbeiten der Grundlagenforschung und wie so häufig hat hier Grundlagenforschung auch bedeutende Möglichkeiten zur Anwendung hervorgebracht. Diese sind in mehreren Patenten und in der Gründung einer Start-up-Firma manifest geworden. Als Konsequenz der Umsetzung der Forschungsergebnisse in die klinische Praxis ist die Publikationsaktivität auf diesem Gebiet in den letzten zwei Jahren ein wenig in den Hintergrund getreten – auch Umsetzung von wissenschaftlichen Ergebnissen in die Praxis fordert ihren Tribut.

Wir alle suchen immer noch nach den Zauberkegeln des Paul Ehrlich, die passgenau ihr Ziel finden, ja wir suchen immer mehr, um so mehr wir uns bewusst werden, wie komplex Lebensvorgänge sind und damit wie vielfältig die Mechanismen sind, die einen Vorgang bestimmen. Es gibt keine einfache Lösung und so klar manche Lösung menschlicher Krankheiten mitunter im Tierversuch erscheint, so unsicher ist die Übertragbarkeit auf den Menschen.

Das schmälert nicht Ihre Leistung und Ihren Erfolg, es sei nur eine Warnung vor allzu voreiligen Hoffnungen auf die Bezwingung schwerwiegender menschlicher Krankheiten. Umgekehrt, nur wenn wir mutig voranschreiten und die Probleme mit Inspiration, und Zuversicht angehen, können wir zum Segen der Menschen wirken. Dies haben Sie getan, sie waren erfolgreich, wo andere nicht so viel Fortune hatten und hierfür zollen wir Ihnen heute Anerkennung und ich darf Sie dazu sehr herzlich beglückwünschen.