

Laudatio

von

Prof. Dr. Robert Tampé

anlässlich der Verleihung

des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-

Preises 2012 an

Prof. Dr. Peter Walter

Paulskirche, Frankfurt am Main

14. März 2012

Es gilt das gesprochene Wort

Peter Walter, Professor für Biochemie an der *University of California, San Francisco (USCF)*, wird heute mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2012 für seine herausragenden Forschungsleistungen auf dem Gebiet der Zellbiologie geehrt. Hierzu gehören Entdeckungen zum signalsequenzabhängigen Proteintransport sowie zu Signalwegen, die den Prozess des Proteinsortierens in der Zelle kontrollieren.

In der Zelle passieren viele neu synthetisierte Proteine durch eine ausgedehnte Labyrinth-artige Struktur von Membranen, dem sogenannten endoplasmatischen Retikulum (ER), wo sie in ihre endgültige Struktur überführt und schließlich an präzise Ziele verschickt werden, um dort ihre Funktion auszuführen. Das endoplasmatische Retikulum ist die größte und vielseitigste Proteinfabrik der Zelle. Dieser Hauptverkehrsknotenpunkt setzt eine sorgfältige Qualitätskontrolle voraus, die sicherstellt, dass keine defekten oder falsch gefalteten Proteine irrtümlich verschickt werden. Da sie über Leben und Tod der Zelle entscheiden, sind die von Peter Walter beschriebenen Prozesse von grundlegender Bedeutung und sie stehen mit einer Reihe von Krankheiten, einschließlich Krebs, Diabetes, Mukoviszidose sowie gefäß- und neurodegenerativen Erkrankungen in kausaler Verbindung.

Aufgewachsen in seiner Heimat Deutschland verbrachte Peter Walter viel Zeit in der väterlichen Apotheke in West-Berlin, in der Medikamente und Chemikalien verkauft wurden. Diese Umgebung, gepaart mit seiner Neugier an teils abenteuerlichen Experimenten mit pyrotechnischen Chemikalien, beflügelte schon früh Peter Walters Interesse an chemischen Prozessen. Mit zwölf Jahren ist er sich sicher: Er wird Chemiker. 1973 schrieb er sich an der Freien Universität Berlin für das Studienfach Chemie ein. Nach dem Vordiplom wechselte er 1976 mit einem Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an die *Vanderbilt University* in Nashville, Tennessee, an der er sein Studium ein Jahr später mit einem *Master of Science* in organischer Chemie über die Biosynthese von Slaframin (einem phytopathologischen Pilz-Alkaloid) abschloss. Peter stellte alsbald fest, dass ihm amerikanische Universitäten eine vielversprechende Entwicklung boten. Insbesondere inspirierte ihn die Art des freien Lernens, die er nun an seine Studenten an der UCSF mit besonderem Charisma weitergibt.

Als Doktorand an der *Rockefeller University* in den späten 1970er Jahren arbeitete Peter Walter mit Günter Blobel, der für seine Signalsequenz-Hypothese 1999 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Günter Blobel postulierte, dass neu synthetisierte Proteine eingebaute Signale oder Adressen enthalten, mit denen sie ordnungsgemäß an die richtigen Ziele in der Zelle verschickt werden. Es blieb allerdings unklar, wie diese Adresse „gelesen“ wird. Peter Walter löste dieses Problem, als er einen Komplex aus sechs Proteinen und einem kleinen Ribonukleinsäure-Molekül entdeckte, den er *Signal Recognition Particle (kurz SRP)* taufte.

Ich möchte mir an dieser Stelle nicht die Anmerkung verkneifen, dass diese bahnbrechende Entdeckung ihren Ursprung in einem falsch eingestellten Spektrometer hatte. Hier zeigte sich aber der besondere „waltersche“ Forschergeist, hartnäckig einer überraschenden, zunächst widersprüchlichen Beobachtung mit ungebrochener Neugier nachzugehen. Auf das Stichwort *Serendipity*, eine glückliche und unverhoffte Entdeckung am Wegrand zu machen, werde ich später noch eingehen. Die Identifizierung des Ribonukleinsäure-Partikels war jedenfalls von zentraler Bedeutung für die Hypothese von Blobel, ebenso für andere grundlegende Fragestellungen der Zellbiologie. Rückblickend bezeichnet Peter diese Forscherphase als die beste seines Lebens; die Arbeit im Labor und das Leben in New York waren fantastisch.

Ein weiterer wichtiger Meilenstein in seiner Karriere war die Entdeckung des *Unfolded Protein Response* Signalweges. In seinem Labor an der *University of California, San Francisco*, wo er bis

heute tätig ist, hat Peter Walter seine Aufmerksamkeit auf folgende spannende Fragestellung gelegt:

Wie werden der Zellkern und seine Transkriptionsmaschinerie informiert, wenn es bei dem vorher beschriebenen Zusammenlagern, Sortieren und Ausschleusen von Proteinen im endoplasmatischen Retikulum zu Problemen, z.B. einem Stau, kommt?

Die besondere Herausforderung bei dieser Frage liegt darin, dass die Information über mehrere Membranbarrieren an den Zellkern übermittelt werden muss. Ermuntert durch Ira Herskowitz ließen sich zwei Doktoranden in Peters Labor auf ein bahnbrechendes genetisches Abenteuer ein, Hefe-Mutanten mit einer fehlerhaften Kommunikation zwischen dem endoplasmatischen Retikulum und dem Zellkern zu isolieren. Die erste Mutante, eine Transmembran-Kinase namens IRE1, war gleich ein Volltreffer. Transmembran-Kinasen bilden eine große Proteinfamilie in tierischen Zellen, die für die Signaltransduktion in der Plasmamembran verantwortlich sind und die Umgebung der Zelle überwachen. Die von Peter Walter entdeckte Transmembran-Kinase sitzt allerdings nicht, wie man erwarten könnte, auf der Zelloberfläche, sondern in der ER-Membran, wo sie die Qualität der Proteine im ER-Lumen überwacht. Diese Information wird über die Membran ins Zytosol und durch eine einzigartige Spleiß-Reaktion der Boten-RNA eines Transkriptionsfaktors im Zytoplasma weitergeleitet. Dieser Signalweg hat sich bis zum heutigen Tag als wichtiger Kontrollpunkt der Zelle bei der Synthese und dem Sortieren der Zellkomponenten erwiesen. Ist zu wenig von dem endoplasmatischen Retikulum vorhanden und sammeln sich dort fehlgefaltete Proteine an, löst dies den Signalweg zwischen dem ER und der Kern aus. Folglich ist die Zelle bestrebt, mehr ER zu produzieren und somit die Kapazität für die Proteinfaltung und Sekretion zu erhöhen. Wenn nun diese *Feedback*-Schleife nicht funktioniert oder an den Rand ihrer Kapazität getrieben wird, reichern sich falsch gefaltete Proteine im Inneren des ER an und die Zelle wird schließlich in den Selbstmord getrieben, den wir als programmierten Zelltod, sprich Apoptose, bezeichnen.

Wie entscheiden Zellen über Leben oder Tod?

Es scheint, dass der Signalweg zunächst ein Zeitfenster vorgibt, in dem versucht wird, das Problem zu beheben. Wenn der ER-Stress darüber hinaus persistiert, wird ein Programm zum Selbstmord der Zelle eingeleitet. Es wird faszinierend sein zu testen, ob der Wechsel von zytoprotektiven zu apoptotischen Funktionen durch pharmakologische Intervention manipuliert werden kann. Die Arbeiten von Peter Walter zeigen aber auch, wie Studien am Modellorganismus der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* direkt auf die Humanbiologie und Krankheit übertragen werden können und grundlegend neue Einsichten in die Mechanismen liefern, durch welche die Zellen die Biogenese von Organellen regulieren.

Wie immer in der Wissenschaft erschließen offene Türen wieder neue Räume mit weiteren Türen, die es zu öffnen gilt.

- Warum sind falsch gefalteten Proteine in ER toxisch für die Zelle?
- Warum gibt es drei verschiedene Signalwege; was ist deren jeweilige evolutionäre Bedeutung?
- Und letztendlich: Wie können wir diese Erkenntnisse für die Behandlung von Krankheiten beim Menschen einsetzen?

Viren zum Beispiel kooptieren den UPR-Signalweg, um mehr Membranen während ihrer Replikation zu bilden. Könnten wir diesen Signalweg ohne Schädigung des Wirtsorganismus manipulieren, wären wir vielleicht in der Lage, neue Medikamente mit einem breiten antiviralen Spektrum zu entwickeln. Wie wir in den vorangegangenen Vorträgen von Kathrin Mädler und Andreas Radbruch gehört haben, führt Diabetes zum Tod der Insulin-produzierenden Beta-Zellen im Pankreas. Es wird angenommen, dass der Zelltod durch den UPR-Signalweg ausgelöst wird, weil Zellen nicht der steigenden Nachfrage gerecht werden, mehr Insulin im ER produzieren. Zahlreiche Hinweise lassen vermuten, dass viele Krebsarten den UPR-Signalweg eingeschaltet lassen, um ihr schnelles Wachstum aufrecht zu erhalten, insbesondere wenn sie aus Zellen abstammen, die darauf programmiert sind, große Mengen an Protein auszuscheiden. In der Zukunft könnte es sich als nützlich erweisen, diesen Signalweg für neue Ansätze zur Krebstherapie gezielt zu manipulieren.

Die Entschlüsselung des molekularen Mechanismus der Proteinsortierung und des UPR-Signalwegs bietet ein wunderbares Beispiel, wie das Prinzip „Serendipity“, also glückliche Entdeckungen, die medizinische Forschung gestaltet. Die Entscheidung über Leben und Tod rückt den UPR-Signalweg ins Zentrum von vielen pathogenen Veränderungen, einschließlich Virusinfektionen, Proteinfaltungserkrankungen, Mukoviszidose, Blindheit, Diabetes und Krebs.

Diese Auszeichnung an Peter Walter unterstreicht die besondere Bedeutung der Grundlagenforschung für unsere Gesellschaft. Gerade in Zeiten knapper Mittel werden Wissenschaftler angehalten, ihre Forschung möglichst effektiv und zielgerichtet auf ein bestimmtes Problem auszurichten. Die Schlagworte lauten "translationale Forschung" oder „*From Bench to Bedside*“, womit die Übertragung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in Diagnose und Therapie gemeint ist. Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis und der Nobelpreis unterstreichen die Bedeutung der Grundlagenforschung für die Medizin. Wie im Fall von Peter Walter können grundlegende Fragen weitreichende Entwicklungen in der Medizin nach sich ziehen.

Zahlreiche Politiker wie auch Vertreter der Industrie und Wirtschaft sind überzeugt, dass die Gesellschaft vornehmlich in eine zielgerichtete Forschung investieren sollte: Aktivitäten, die direkte und spezifische *Benefits* in Form von verbesserter medizinischer Therapie und Diagnostik, Lebensqualität und -erwartung münden. Viele glauben, es sei dringender, unsere „besten Köpfe“ an reale Probleme zu binden. Wie wir gesehen haben, folgen wissenschaftliche Fortschritte nicht immer vorbestimmbaren Plänen und Programmen. Nicht wenige der wichtigsten Entdeckungen verdanken wir der *Serendipity*. Bekannte Beispiele sind die Entdeckung Amerikas, des Penicillins und Viagras. In diesem Zusammenhang fällt oft der Satz: „Der Zufall begünstigt nur einen vorbereiteten Geist“; Peter ist ein solcher Geist. Seine Entdeckung des Signalerkennungspartikels sowie des ER-Stress-Signalwegs sind solche Beispiele.

Peter Walter erhielt im Laufe seiner Karriere eine Reihe von hochrenommierten Auszeichnungen, die ich nur kurz streifen möchte. Peter wurde 2002 in die *American Academy of Arts and Sciences* und zwei Jahre später in die *National Academy of Sciences* aufgenommen. Seit 2004 gehört er außerdem der *European Molecular Biology Organization* an, seit 2006 ist er Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Neben vielen weiteren Auszeichnungen und Preisen erhielt er letztes Jahr die Otto-Warburg-Medaille, die höchste Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, und dieses Jahr den Ernst Jung-Preis für medizinische Forschung.

Mit Peter Walter ehren wir heute einen Wissenschaftler, der in vielfältiger Weise zentrale Fragen der Zellbiologie aufklären konnte und innovative biomedizinische Konzepte hervorbrachte.

Persönlich hält es Peter für einen krönenden Höhepunkt seiner Karriere, wenn einige Aspekte dieser Erkenntnisse in einen greifbaren Nutzen für die Menschheit umgesetzt werden. Was hätte Peter wohl am Anfang seiner Karriere geantwortet, wenn man ihn gefragt hätte, wo er sich oder seine Forschung in fünf bis zehn Jahren sähe?

Keine dieser spektakulären Entdeckungen waren damals absehbar, geschweige denn planbar, als Peter sich auf die Reise machte. Die Erkenntnisse entstanden vielmehr, als er spielerisch den Windungen eines mäandernden Pfades folgt.

So wie Julius Comreo zum Beispiel Serendipity beschreibt:

„To look for a needle in a haystack and get out of it with the farmer's daughter“.

Wir brauchen Wissenschaftler wie Peter Walter, die die Augen offen haben und Dinge erkennen, wo andere nur einen Fehler oder ein Hindernis auf dem Weg zum vorgegebenen Ziel sehen. Und wir brauchen ebenso Menschen, Förderer, die an diese Art der Wissenschaft glauben und sie finanziell unterstützen. Wir Wissenschaftler gehen persönliche Risiken ein, unsere Karrieren auf vielleicht seltsame und abwegige Themen zu setzen. Und wir hoffen, dass uns Universitäten, Politik, Stiftungen, Organisationen und die Wirtschaft dies weiter ermöglichen.

Peter, Dir wünsche ich, dass Du noch so manchen wissenschaftlichen Heuhaufen erfolgreich durchstöberst und ab und an mit einer „Farmerstochter“ herauskommst.

Lieber Peter, dass Dich diese große Freude an der Detektivarbeit und Begeisterung gerade gegenüber unerwarteten Beobachtungen nicht verlässt und Du noch viele großartige Einsichten gewinnst, wünsche ich Dir von ganzem Herzen. Ich gratuliere zur wunderbaren Anerkennung durch diesen großen Preis.

