

Dankesrede
von
Prof. Dr. Peter Walter

anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises
2012

Paulskirche, Frankfurt am Main
14. März 2012

Es gilt das gesprochene Wort.

Ich möchte mich bei der Entscheidungskommission der Paul Ehrlich-Stiftung für die besondere Ehrung unserer Arbeit mit dieser prestigeträchtigen Auszeichnung herzlichst bedanken. Wenn ich mir die Liste der vielen herausragenden früheren Preisträger anschau, fühle ich mich zutiefst geehrt, mich in diese Gesellschaft einreihen zu dürfen.

Dies ist nicht das erste Mal, dass unsere Arbeit in Frankfurt ausgezeichnet wird. Letztes Jahr wurde ich mit der Otto-Warburg-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie gewürdigt und davor erhielt ich im Jahre 2008 den Rolf-Sammet-Preis der Goethe Universität. Somit scheint Frankfurt zu einem besonderen Ort zu werden, an welchem unser Labor mit erfreulicher Regelmäßigkeit seine wissenschaftlichen Erfolge feiert. Ich freue mich sehr, wieder hier zu sein.

Ich begann meine wissenschaftliche Karriere als Chemiker, und promovierte anschließend in Günter Blobels Labor an der Rockefeller Universität in New York. Ich werde später darauf zurückkommen, was für einen immensen Einfluss Günter auf meine Karriere hatte. Während meiner Doktorarbeit entdeckte ich das „Signal Recognition Particle“, SRP abgekürzt - eine wunderbare, molekulare Maschine - die dazu dient, neu synthetisierte Proteine an den richtigen Ort in der Zelle zu transportieren. Im Laufe der Zeit entwickelte ich mich von einem reinen Chemiker, der sich nur für Moleküle und ihre Bindungen interessiert, zu einem Zellbiologen, der sich grundsätzliche Fragen über das Zusammenspiel von Molekülen in komplexeren Systemen wie in einer Zelle, stellt.

Diese Entwicklung setzte sich an der UCSF fort, wo ich als Arbeitsgruppenleiter begann. Was wir heute hier feiern, ist das Ergebnis unserer Arbeit der letzten 20 Jahre an einem wichtigen Mechanismus der Zellregulation, der sogenannten „Unfolded Protein Response“, kurz UPR. Wieder begannen wir mit einer einfachen Frage: Wie reguliert die Zelle das Gleichgewicht ihrer molekularen Bausteine? Wir entdeckten, wie die Zelle in der Lage ist, ein Ungleichgewicht im Endoplasmatischen Retikulum zu detektieren, um daraufhin einen Signalweg zu aktivieren, der erlaubt, den veränderten Bedarf anzupassen. Auf diese Weise reguliert die UPR die Menge an Endoplasmatischem Retikulum je nach Anforderung.

Die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts ist für Zellen, insbesondere in mehrzelligen Organismen wie unserem Körper, essentiell. Es ist eine wichtige Voraussetzung für die interzelluläre Kommunikation zwischen verschiedensten Zelltypen, was die Grundlage für ein gesundes Leben darstellt.

Wenn dieses Gleichgewicht und damit die Zell-Zell-Kommunikation gestört wird, kann dies zum Tod der Zelle führen, was die Ursache einiger Krankheiten darstellen kann, wie zum Beispiel Diabetes und Neurodegeneration. Auf der anderen Seite kann die Aktivierung der UPR auch dazu führen, dass kranke Zellen dem Zelltod entgehen und somit die Entstehung von Krebs oder viralen Infektionen begünstigt wird.

Unsere einfache Frage, wie die Zelle ihre unterschiedlichsten Vorgänge aufeinander abstimmt, um Kapazität und Bedarf im Gleichgewicht zu halten, führte uns somit auf eine äußerst faszinierende wissenschaftliche Reise: Je mehr wir darüber lernten, wie die individuellen Moleküle der UPR zusammenarbeiten, desto deutlicher zeichnete sich ab,

wie wichtig die Regulation dieses Gleichgewichtes für zahlreiche Krankheiten ist.

Anfangs standen nicht Krankheiten, sondern das grundlegende Verständnis im Mittelpunkt unserer Arbeit. Unsere ersten wichtigen Beobachtungen machten wir in einem einfachen eukaryotischen Modellorganismus, der Hefe, welche jedem vom Brot backen und Bier brauen bekannt sein sollte. Die einzigartige Möglichkeit der genetischen Manipulation in Hefe erlaubte uns den völlig unerwarteten und ungewöhnlichen Mechanismus zu entdecken, mit welcher die UPR die Geschicke der Zelle beeinflusst. Diese gewonnenen Erkenntnisse erwiesen sich später als instrumental für die Aufklärung der UPR in tierischen und menschlichen Zellen. Dies stellt ein wunderbares Beispiel für die Konservierung fundamentaler Prozesse in der Evolution dar.

Es erfüllt mich mit Stolz diesen Weg der Entdeckung vom Einfachen zum Komplexen gegangen zu sein. Als Wissenschaftler ist man daran interessiert, die Geheimnisse der Natur zu lüften, was der Arbeit eines Detektives sehr ähnelt. Dabei folgen wir den Prinzipien des Studierens einfacher Prozesse, die dann in komplizierteren Systemen wieder Anwendungen finden. Unser stetig wachsendes Wissen über molekulare Mechanismen in gesunden Zellen ermöglicht uns, immer besser die zellulären Ursachen von Krankheiten zu verstehen.

Aber der Weg der Entdeckung ist oft steinig und nicht immer geradlinig. Während wir jeder Zeit Hypothesen aufstellen und testen können, ist die letztendliche Entdeckung jedoch unvorhersehbar, wodurch sich die Richtung der Forschung häufig ändert. Somit stehe ich heute hier auf den Schultern all der jungen Wissenschaftler, welche sich meinem Labor angeschlossen haben und dieser Ungewissheit Mut und Abenteuerlust entgegengesetzt haben. Zu einer wichtigen Eigenschaft eines Wissenschaftlers gehört auch das Umgehen mit Enttäuschungen und Rückschlägen. Allerdings führen zum Teil anfängliche Schwierigkeiten manchmal zu wunderbaren und neuen Entdeckungen. Diese erscheinen dann im Rückblick wie eine Abfolge von geradezu unglaublichen Glücksfällen.

Die englische Sprache hält hierfür ein wunderbares Wort bereit: „Serendipity“, für das ich keine angemessene Übersetzung ins Deutsche finden konnte. Das Wort wurde geprägt von Horace Walpole, dem Earl of Orford, der 1754 in einem Brief an einen Freund das persische Märchen „Die drei Prinzen von Serendip“ erzählt, und ohne diesen Brief wäre das Märchen sicherlich längst vergessen. Wie die Geschichte erzählt, ist serendipity eine ganz besondere Art Glück. Das Märchen beginnt so: „Vor langer Zeit lebte in Serendip, im fernen Osten, ein mächtiger König. Dieser hatte drei Söhne, die er sehr liebte. Und da er ein guter Vater war und ihm die Erziehung seiner Söhne am Herzen lag, wollte er sie nicht nur mit großer Macht ausstatten, sondern auch mit allen edlen Eigenschaften, die Prinzen ganz besonders brauchen ...“. Also schickt der Vater die Prinzen auf eine Reise, um die Welt zu sehen, und sie erleben viele Abenteuer. Eines Tages, als sie auf einer langen, einsamen Straße unterwegs sind, treffen sie einen Kameltreiber, der jammert, dass sein Kamel verschwunden ist. Die Prinzen sagen ihm, dass sie es leider nicht gesehen haben. Dann fragen sie ihn, ob es vielleicht das Kamel sei, dem ein Zahn fehlt, das auf dem linken Hinterbein lahmt, auf dem rechten Auge blind ist und rechts Honig und links Butter trägt. Der Kameltreiber lässt die drei augenblicklich verhaften – wer so

viel weiß, muss sicherlich der Dieb sein. Das Kamel wird jedoch schnell gefunden, und es stellt sich heraus, dass die Prinzen nichts mit seinem Verschwinden zu tun haben. Vielmehr zeigt sich, dass sie ihr ganzes Wissen über das Kamel von den verschiedensten Beobachtungen abgeleitet haben, die sie unterwegs zufällig gemacht haben. Das Gras war an einem Wegesrand abgefressen, obwohl das Gras auf der anderen Seite sehr viel üppiger war. Daraus schlossen die Prinzen, dass das Kamel auf der einen Seite blind war. Da sie Büschel von angekauem Gras von der Größe eines Kamelzahnes gefunden hatten, vermuteten sie, dass es ein Kamel mit einer Zahnücke verloren hatte. Die Fußspuren entlang des Weges zeigten die Abdrücke von drei Hufen und eine Schleifspur, was auf ein lahrendes Tier hindeutete. Die Ladung des Kamels hatten sie anhand der Ameisen erraten, die auf der einen StraÙenseite von geschmolzener Butter angezogen waren, und anhand der Fliegen, die auf der anderen StraÙenseite von verschüttetem Honig angelockt waren. Das Wort serendipity ist also das zufällige Finden von etwas nach dem man eigentlich gar nicht sucht; etwas, das sich als eine unerwartete und glückliche Entdeckung erweist. Oder wie einmal Pasteur bemerkte, dass das Glück nur demjenigen erscheint, der darauf vorbereitet ist.

Rückblickend war „Serendipity“ ein wichtiger Bestandteil meiner Karriere. Es sind die unerwarteten Wendungen unserer Forschung, die mir oftmals schlaflose Nächte bereiten und die meine Begeisterung immer wieder aufs Neue entfachen.

Ein sogar wichtigerer Aspekt sind die wundervollen Studenten, Postdoktoranden und Kollegen, mit denen ich während meiner Karriere zusammenarbeiten darf und durfte. Sie alle teilen meine Begeisterung für das Abenteuer Wissenschaft.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Günter Blobel, der heute leider nicht hier sein kann. Günter hat mich in meinen Anfängen als junger Wissenschaftler in sein Labor aufgenommen, begleitet und mit seiner Begeisterung für die Wissenschaft angesteckt. Außerdem möchte ich noch meine UCSF Kollegen Bob Stroud und Ira Herskowitz danken, die mir alles über Strukturbiologie und Genetik beigebracht haben. Marc Shuman gehört ein besonderer Dank wegen seiner unermüdlichen Bemühungen, unsere Arbeit in medizinisch relevante Forschung zu überführen.

Wissenschaft ist wahrlich Teamwork. Weshalb der Preis nicht nur mir gilt, sondern den Errungenschaften meiner Mitarbeiter und Kollegen.

Dies bringt mich zum Ende meines Vortrags. Mein Weg führte mich über die Chemie, Biochemie, Zellbiologie, Hefegenetik und Strukturbiologie zu Untersuchungen in krankheitsrelevanten Krebszellen. Von der anfänglichen Chemie schließt sich nun der Kreis zu der Entwicklung von zukünftigen Medikamenten für die Behandlung verschiedener Krankheiten. Damit treten wir in gewisser Weise in die Fußstapfen Paul Ehrlichs, der zu seiner Zeit vor hundert Jahren seine „magic Bullet“ zur Behandlung von Diphtherie und Syphilis entwickelte. Ich persönlich würde es als die Krönung meiner Karriere ansehen, wenn unsere jahrelange Grundlagenforschung schließlich in einen greifbaren Nutzen für die Menschheit münden würde. Keine dieser großartigen Möglichkeiten waren anfangs absehbar, sie entwickelten sich erst mit der Zeit, als wir den Umwegen der serendipity folgten.

Ich danke Ihnen nochmals herzlichst für ihre Einladung.