

ROBERT - KOCH - STIFTUNG e . V

**Nachdruck nur mit
Genehmigung der
Robert-Koch-Stiftung e.V.**

Laudationes

**von Prof. Dr. S. H. E. Kaufmann,
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats**

**anlässlich der Verleihung des Robert-Koch-Preises und der
Robert-Koch-Medaille in Gold 2004
in Berlin**

Vorsitzender:
Dr. G. Vita
Vorsitzender des Aufsichtsrats
Schering AG

Stellv. Vorsitzender:
Prof. Dr. B. Fleckenstein
Leiter des Instituts für
Klin. u. Mol. Virologie
Universität Erlangen-Nürnberg

Schatzmeister:Schriftführer:
Dr. M. Kohlhaussen
Vorsitzender des Aufsichtsrats
Commerzbank AGBayer AG

Beisitzer:
Dr. W. Wenninger
eh. Mitglied des Vorstands
Prof. Dr. S.H.E. Kaufmann
Direktor am Max-Planck-Institut
für Infektionsbiologie
Ministerialdirigent
Dr. V. Grigutsch, BMGS

Adresse des Schriftführers: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Telefon (0214) 30 5 30 94, Telefax (0214) 30 7 16 40 www.robert-koch-stiftung.de
Konto: Commerzbank AG, Düsseldorf, Kto.-Nr. 1 444 009 (BLZ 300 400 00)

Robert-Koch-Preis 2004

Sehr verehrte Frau Bundesministerin für Gesundheit und soziale Sicherung, Ulla Schmidt,
sehr geehrte Frau Bürgermeisterin und Senatorin für Justiz des Landes Berlin, Karin Schubert,
sehr geehrte Preisträger des Robert-Koch-Preises 2004, Prof. Shizuo Akira, Prof. Bruce Beutler und
Prof. Jules Hoffmann,
sehr geehrter, lieber Empfänger der Robert-Koch-Medaille in Gold, Prof. Heinz Schaller,
liebe Postdoktorandenpreisträger, Dr. Christian Drost, Dr. Matthias Hornef und Dr. Max Löhning,
sehr verehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde.

In einer wissenschaftlichen Veröffentlichung las ich sinngemäß kürzlich folgendes: „Bis zu 100 Arbeiterinnen einer Ameisenart packen gemeinsam an, wenn es gilt, eine schwere Beute zum Nest zu schleppen, die bis zu 5000 mal so schwer sein kann wie eine einzige Ameise. Im Team zu arbeiten hat den Vorteil, dass die Beute rasch vor anderen Tieren in Sicherheit gebracht werden kann.“ Die Arbeit fährt dann fort: „Am effektivsten aber ist der Gruppenerfolg, wenn sich einige Individuen gegenseitig stimulieren, gegenseitig im Wettbewerb stehen, aber auch fördern.“

Die Wissenschaftler, die wir heute ehren wollen, standen miteinander im internationalen Wettbewerb. Sie haben sich aber über Ländergrenzen und Kontinente gegenseitig enorm befruchtet und wesentlich unterstützt. Ein wahrhaft internationales Team!

Mit dem Robert-Koch-Preis 2004 ehren wir diese 3 Wissenschaftler für ein gemeinsames wissenschaftliches Thema... "Für ihre bahnbrechenden Forschungen zur Auflösung der molekularen Mechanismen, die der Signalerkennung, der Signaltransduktion und den Effektorfunktionen bei der angeborenen Immunität zugrunde liegen", werden Prof. Jules Hoffmann von der Universität Straßburg, Frankreich, Prof. Bruce Beutler vom Scripps Research Institute in La Jolla, USA, und Prof. Shizuo Akira von der Universität Osaka, Japan, gemeinsam mit dem Robert Koch-Preis 2004 ausgezeichnet. In ihren herausragenden Arbeiten beschäftigen sich diese drei Wissenschaftler mit der Frage, wie die angeborene Immunität eingedrungene Krankheitserreger erkennt und diese Erkennung in Signale verwandelt, die eine rasche Wirtsabwehr mobilisieren. Diese prompte, aber unspezifische körpereigene Abwehr wird allgemein als angeborene Immunität bezeichnet. Ihr gegenübergestellt, wird die erworbene Immunität, die sich sehr viel langsamer entwickelt, dann aber hochspezifisch ist und ein Gedächtnis besitzt.

Die wissenschaftlichen Konzepte der angeborenen Immunität sind nicht neu. Seit der Geburtsstunde der Immunologie, in der 2. Hälfte des vorletzten Jahrhunderts, also zu Zeiten von Robert Koch – dem Namensgeber dieses Preises – kennen wir die beiden Säulen der körpereigenen Abwehr.: Die angeborene oder auch unspezifische, und die erworbene oder spezifische Immunität.

Diese Dichotomie zwischen angeborener und erworbener Immunität spiegelt sich auch in den unterschiedlichen Denkschulen der damaligen Zeit wider. Die Berliner Schule, d.h. die Schüler Robert Kochs, besonders Emil von Behring und Paul Ehrlich, vertrat in erster Linie das Konzept der erworbenen Immunität, während die Vertreter der angeborenen Immunität mit ihren wichtigsten Vertretern Elias Metchnikoff und Emile Roux am Pasteur Institut in Paris zu finden waren. Wie bei der Entstehung einer neuen Wissenschaft häufig der Fall, gab es anfangs natürlich einige Verwechslungen.

Die Berliner Paul Ehrlich und Emil von Behring beschäftigten sich hauptsächlich mit den humoralen Immunmechanismen, die von Antikörpern getragen werden. Elias Metchnikoff aus Paris dagegen – der Vater der angeborenen unspezifischen Immunität – arbeitete über zelluläre Immunmechanismen, für die Phagozyten (also Fresszellen) verantwortlich sind.

Kein Wunder also, dass damals humorale Immunität mit spezifischen, und zelluläre Immunität mit unspezifischen Mechanismen gleichgesetzt wurden. Diese unterschiedlichen wissenschaftlichen Ansichten, verpaart mit Fehlinterpretationen, führten zu einigen Disputen zwischen der Berliner und der Pariser Schule, nicht zuletzt deshalb, weil Louis Pasteur und Robert Koch sehr unterschiedliche Charaktere waren und bereits in der Vergangenheit zahlreiche wissenschaftliche Gefechte ausgetragen hatten.

Dennoch wäre nichts falscher, als eine tiefe Abneigung zwischen den beiden Richtungen herbeizureden, wie es leider häufig geschieht. Die unterschiedlichen wissenschaftlichen Ansichten bestanden natürlich. Aber Elias Metchnikoff und Paul Ehrlich und Emil von Behring waren gute Kollegen, und auch Robert Koch hat Metchnikoff später außerordentlich hoch geschätzt. Metchnikoff wiederum trug Koch seine anfängliche schroffe Art nicht nach. Dies illustriert folgender Brief von Metchnikoff an den Giessener Zoologen Spengel, der mit zahlreichen deutschen Kollegen Schaudinn zum Nobelpreis vorschlagen wollte. Ich zitiere den deutsch geschriebenen Brief von Metchnikoff:

„Verehrtester Freund!

Obwohl ich die Arbeiten von Schaudinn hochschätze, so ist es mir unmöglich, auf Ihren Wunsch denselben als meinen Kandidaten für den Nobelpreis vorzuschlagen, da ich seit Jahren für Koch eingetreten bin. Solange Koch keinen Preis bekommt, werde ich prinzipiell keinen anderen Forscher empfehlen, da meiner Meinung nach die Verdienste von Koch für die Medizin bei weitem diejenigen seiner sämtlichen Konkurrenten übertreffen.

Mit besten Grüßen, Ihr freundschaftlich ergebenster E. Metchnikoff“

Hier ist nichts hinzuzufügen. Zeigt es doch, wie respektvoll die Wissenschaftler der damaligen Zeit miteinander umgingen. Dieses Beispiel gilt übrigens für unsere heutigen 3 Preisträger genauso: Durchaus heftig und kontrovers in ihren Diskussionen, sind sie dennoch freundschaftlich miteinander verbunden.

Lassen Sie mich jetzt zurückkehren zu der angeborenen und der erworbenen Immunität. Als Hans Buchner und bald darauf Paul Ehrlich humorale unspezifische, also angeborene "Immunkörper" beschrieben, die wir heute in Anlehnung an Paul Ehrlichs Begriff als ‚Komplement‘ bezeichnen, war das lösliche Mitglied der angeborenen Immunität gefunden. Ein weiterer wichtiger Anstoß kam wieder von Paul Ehrlich, diesmal zusammen mit Julius Morgenroth: Sie zeigten, dass sich Komplement und Antikörper miteinander verbinden können, um sich zu verstärken. Diese Befunde wurden bald darauf von Richard Pfeiffer im Tiermodell bestätigt. Elias Metchnikoff und Jules Bordet in Paris zeigten dann, dass Komplement auch die zelluläre unspezifische Immunität verstärkt, und postulierten ein einheitliches Bild der spezifischen erworbenen und der unspezifischen angeborenen Immunität. Die Entdeckungen des Engländers Almroth Wright belegten schließlich, dass Antikörper als spezifische humorale Träger der Immunität mit Fresszellen, also den unspezifischen zellulären Elementen, in Verbindung treten, und auf diese Weise die Aktivität der Fresszellen deutlich verstärken. Dies ist Ihnen sicher vertraut, denn: die Oponisierung hat George Bernard Shaw in dem Drama „The Doctor's Dilemma“ eindrucksvoll beschrieben.

Jetzt war das Bild fast komplett. Lediglich die zellulären Vertreter der spezifischen erworbenen Immunität fehlten noch. In der Tat brauchte es noch lange, bis diese entdeckt wurden. Erst in den 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden die so genannten T-Lymphozyten beschrieben.

Priorität wurde in den folgenden Jahrzehnten ganz auf das erworbene spezifische Immunsystem gelegt, und der Begriff „körpereigene Abwehr“ wurde meistens synonym dazu verwendet. Das angeborene Immunsystem wurde etwas mitleidig belächelt und nur als ausführendes Organ der spezifischen Immunantwort verstanden.

Erst in den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts dämmerte den Immunologen, welche wichtige Rolle das angeborene Immunsystem in Wirklichkeit spielt. Hierzu haben unsere drei Preisträger, Jules Hoffmann, Bruce Beutler und Shizuo Akira, sowie der viel zu früh verstorbene Charles Janeway (der Träger des Avery Landsteiner Preises 2002), die wesentlichen Beiträge geleistet.

Der eigentliche Erkenntnisgewinn dieser Forscher liegt für mich auf der Ebene der Erkennung: Bislang glaubten wir, dass die Spezifität auf die erworbene Immunantwort beschränkt sei. Das angeborene Immunsystem wurde gewissermaßen als ein Crétin gesehen, der nicht bemerkt, was im Körper vorgeht: ob eine Infektion einsetzt, oder ob ein Tumor entsteht, um nur zwei Beispiele zu geben. Diese Ansicht ist falsch. Das angeborene Immunsystem verfügt über Rezeptoren, die fremde Eindringlinge von körpereigenen Bestandteilen unterscheiden, und zwar auf recht subtile Weise. Die verantwortlichen Rezeptoren sind nicht hochspezifisch und sie unterscheiden nicht zwischen einzelnen Erreger-Arten. Das bleibt Aufgabe der erworbenen Immunität. Das angeborene System kann aber Mikroorganismen ausfindig machen und sogar zwischen unterschiedlichen Erreger-Typen differenzieren.

Durch die Arbeiten von Jules Hoffmann, Bruce Beutler und Shizuo Akira wissen wir: Unser Immunsystem verfügt über mindestens 10 unterschiedliche, aber nahe verwandte Rezeptoren, die als Toll-like Rezeptoren (TLR) bezeichnet werden. Diese Rezeptoren erkennen bestimmte Motive, die für die unterschiedlichen Erregertypen charakteristisch sind. Wir bezeichnen sie daher als „mustererkennende Rezeptoren“, und die erkannten Strukturen als „mikrobentypische Motive“.

Auf diese Weise kann die angeborene Immunität dem Körper mitteilen, welche Art von Erregern auf ihn einströmen. Hohe Spezifität ist zu diesem Zeitpunkt nicht gefragt. Gefragt ist vielmehr erstens die rasche Mobilisierung der Abwehrkräfte, und zweitens die Botschaft an das langsamere, erworbene Immunsystem, dass es sich zum spezifischen Angriff rüsten soll.

Die Toll-Rezeptoren können wir Menschen nicht für uns allein beanspruchen. Dieses System finden wir bereits bei Insekten. Der Träger des Robert-Koch-Preises, Jules Hoffmann, hat genau zu diesen Erkenntnissen die entscheidenden Beiträge geleistet.

Professor Jules Hoffmann, 1941 in Echternach in Luxemburg geboren, ist „distinguished research director“ der französischen Forschungseinrichtung CNRS und derzeit Leiter des CNRS-Instituts für Molekulare und Zelluläre Biologie in Straßburg. Jules Hoffmann studierte an der Universität Straßburg Biologie und Chemie und promovierte dort 1969 bei Professor Pierre Joly zum Doktor der Naturwissenschaften. Schon damals interessierte er sich für Insekten mit Schwerpunkt auf endokrinologischen Fragestellungen. Da war es ganz folgerichtig, dass er als junger Postdoc zum bekanntesten Biochemiker auf dem Gebiet der Insektenhormone ging - Peter Karlson an der Universität Marburg, der vielen von uns als Verfasser des berühmten Biochemie-Lehrbuchs in Erinnerung ist. (Ich jedenfalls habe damit meine Biochemie Examina bestanden.) Kein Wunder, dass Jules Hoffmann perfekt deutsch spricht. 1978 wurde Jules Hoffmann Nachfolger von Pierre Joly in Straßburg, und seitdem beschäftigt er sich mit der Entwicklung von Insekten und ihren Abwehrmechanismen. Jules Hoffmann ist Mitglied der französischen Académie des Sciences, der Leopoldina und der European Molecular Biology Organization, sowie der Academia Europaea und der American Academy of Arts and Sciences. Er ist Träger zahlreicher nationaler und internationaler Preise und Auszeichnungen.

Während der 70iger und 80iger Jahre arbeitete Jules Hoffmann hauptsächlich über die Biosynthesewege des Umwandlungshormons Ecdyson. Auf diesem Gebiet hat er Herausragendes vollbracht. Heute soll uns aber der zweite Arbeitsbereich von Jules Hoffmann interessieren: seine Untersuchungen zu den Abwehrleistungen der Insekten gegen Krankheitserreger. Ja, auch Insekten können sich anstecken und erkranken. Ja, Insekten haben auch ein Abwehrsystem. Nachdem Jules Hoffmann festgestellt hatte, dass das Blut von Insekten hochaktive Antiinfektiva enthält (also Stoffe, die Bakterien und Pilze abtöten können), gelang ihm die Isolierung zahlreicher Peptide mit zerstörerischer Aktivität gegen Pilze und Bakterien. Dies war übrigens der Ausgangspunkt für eine „Start-up company“, die Hoffmann 1999 gründete und die erfolgreich neue Antiinfektiva gegen nosokomiale Infektionen entwickelt – und zwar auf der Basis der Abwehrstoffe der Insekten.

Mit Hilfe genetischer Analysemethoden und der Generierung zahlreicher Mutanten konnte Jules Hoffmann 2 Wirkmechanismen antimikrobieller Peptide in Insekten aufklären. Ein Weg, der für die Resistenz gegen Pilze und grampositive Bakterien verantwortlich ist, wird durch den Membranrezeptor Toll initiiert. Einigen von Ihnen ist bekannt, dass Toll und seine Rolle bei der Entwicklung von *Drosophila* von der Nobel-Preis-Trägerin Christiane Nüsslein-Volhard vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen entdeckt wurde, und auf den Überraschungsausruf von Frau Nüsslein-Volhard „Toll“ getauft wurde. (Hierauf bezog sich wohl auch Herr Dr. Vita, als er die Arbeiten der 3 Preisträger als „Toll“ bezeichnete.)

Toll hat große Ähnlichkeit mit einem Rezeptor in Säugern, also auch des Menschen, und wir wissen, dass dieser Rezeptor bakterielle Endotoxine binden kann. (Wie wir später ausführlicher hören werden, sind Endotoxine Giftstoffe zahlreicher Bakterien, die Fieber bewirken.) Daneben hat Toll auch Ähnlichkeit mit dem Rezeptor für den Entzündungs-Botenstoff, Interleukin 1. Als Jules Hoffmann 1996 die immunologische Abwehrfunktionen von Toll in Insekten aufklärte, waren diese für Säugetiere noch unbekannt. Dazu brauchte es noch einige Zeit, und wir werden heute noch mehr darüber erfahren, da an diesen Untersuchungen Bruce Beutler und Shizuo Akira entscheidend beteiligt waren. Inzwischen ist uns das hoch konservierte Abwehrsystem der Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR) wohl vertraut, und wir müssen anerkennen, dass wir mit Insekten - auf diesem Gebiet zumindest - viel Ähnlichkeit haben.

Die Arbeiten von Jules Hoffmann hörten hier nicht auf und in der Folgezeit gelang ihm die Aufklärung der Signaltransduktionswege, die durch diese TLR induziert werden. Besonders beeindruckend finde ich seine steten Bemühungen, konservierte Mechanismen, die bei Insekten und Säugern gemeinsam vorkommen, aufzudecken. Somit verdanken wir ihm die Erkenntnis, dass die angeborene Immunität Millionen Jahre alt ist und auf jeden Fall schon existierte, als es den Menschen noch gar nicht gab.

Jules Hoffmanns bahnbrechende Arbeiten verbinden Biochemie und Chemie mit Molekulargenetik und Biologie. Wer ihn kennen gelernt hat, ist von seiner menschlichen Wärme und seinem Charme beeindruckt. Ganz offensichtlich strahlt all dies auch in seine Arbeitsgruppe aus, in der ein hervorragendes, offenes und fruchtbares Arbeitsklima herrscht, und der es seit vielen Jahren konstant gelingt, wissenschaftliche Spitzenleistungen zu erbringen.

Jules Hoffmann ist verheiratet und hat zwei erwachsene Kinder, die ebenfalls wissenschaftliche Laufbahnen eingeschlagen haben. Sein Sohn ist Professor für Mathematik, und seine Tochter Medizinerin, beide in Paris. Ich freue mich ganz besonders, dass beide Kinder und seine Frau heute hier zur Preisverleihung mit anwesend sind.

Professor Bruce Beutler wurde 1957 in Chicago geboren und wuchs in Kalifornien auf. Von Anfang an gehörte seine Liebe kleinen Haustieren: Der kleine Bruce besaß Schildkröten, Chamäleons, Fische, Hunde, Katzen, Enten, Kaninchen und natürlich Mäuse. Damals übte die Mäusezucht eine große Faszination auf ihn aus und in seinem Tagebuch vom 5. März 1968 finden wir folgenden Satz:

„Meinen Tieren geht es prächtig. Es gibt nur ein Problem – ich habe nicht genug Tierchen. Wenn es nach mir ginge, hätte ich Tausende von Haustieren.... Wenn ich groß bin, möchte ich so viele Tiere haben.“ Diesen Wunsch hat er sich erfüllt, und Bruce Beutlers wissenschaftliche Erfolge bauen wesentlich auf seiner riesigen Mauszucht auf. Bruce Beutler erhielt seine erste Ausbildung in den Naturwissenschaften an der University of California in San Diego, und seinen Doktor der Medizin an der Universität Chicago. Seine wissenschaftliche Karriere begann aber eigentlich schon früher, als Bruce noch ein Teenager war, und zwar im Labor seines Vaters, Ernest Beutler (der im Übrigen in Berlin, hier ganz in der Nähe, geboren wurde). Zusammen mit seinem Vater publizierte Bruce seine erste Arbeit über den Polymorphismus der Glutathion-Peroxidase - und dies im zarten Alter von 16 Jahren! Bereits zu dieser Zeit standen Genetik und Immunologie im Zentrum des Interesses von Bruce Beutler – eine Kombination, die sich bis heute als roter Faden durch sein wissenschaftliches Leben zieht.

1985 - an der Rockefeller Universität in New York - isolierte Bruce Beutler zusammen mit Anthony Cerami einen Botenstoff, der von Makrophagen (also Fresszellen) produziert wird. Er nannte den Stoff ‚Kachektin‘, da er Kachexie, also Mangelzustände, hervorrief. Rasch gelang ihm die Klonierung und Sequenzbestimmung des Gens. Damit bewies Bruce Beutler die Identität von ‚Kachektin‘ und dem Tumornekrosefaktor (TNF), der kurz zuvor entdeckt worden war. Beutler demonstrierte danach, dass TNF ein zentraler körpereigener Botenstoff des Endotoxin-Schocks und der Entzündung ist. Sie erinnern sich, dass Endotoxine die Fieber auslösenden Giftstoffe zahlreicher Bakterien sind. Sie lösen Fieber jedoch nicht direkt aus, sondern indirekt über körpereigene Botenstoffe – nämlich TNF (also das von Bruce Beutler beschriebene Kachektin), Interleukin-1 (über das Jules Hoffmann bei Insekten arbeitete) und Interleukin-6 (das Shizuo Akira zu Beginn seiner Karriere untersuchte). Zur damaligen Zeit wurde die Ansicht, dass körpereigene Botenstoffe auch Schaden anrichten können, kritisch aufgenommen. Heute wird sie generell akzeptiert – eben weil sie richtig ist.

Bruce Beutler begnügte sich aber nicht mit der Beschreibung des Moleküls und seiner Wirkung, er dachte sofort auch an die medizinische Anwendung und zeigte noch im selben Jahr, dass Antikörper gegen TNF in der Tat vor einem Endotoxin-Schock schützen. Dieses Konzept der TNF-Blockade wird heute bereits klinisch zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen, besonders der rheumatoiden Arthritis und des Morbus Crohn angewandt.

Nach seinem Wechsel ans Southwestern Medical Center der University of Texas, Dallas, stürzte sich Bruce Beutler voller Energie auf die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die dem Endotoxin-Schock zugrunde liegen. Ausgangspunkt war ein Mäusestamm, der gegenüber Endotoxin resistent war, also keinen Schock erlitt. Durch genetische Methoden gelang es ihm, die Ursache für diese Resistenz auf eine Mutation im TLR-4-Gen zurückzuführen. Diese Entdeckung benötigte 5 Jahre, dann aber konnte Bruce Beutler die Früchte des Erfolgs genießen, denn er hatte gezeigt, dass ein Toll-ähnlicher Rezeptor (TLR-4) der lang gesuchte Rezeptor für Endotoxin war.

Bruce Beutler arbeitet jetzt am Scripps Research Institute in La Jolla, wo er eine der weltweit führenden ‚forward-genetics‘-Gruppen leitet. Durch seine Untersuchungen von Keimbahnmutationen hat er Dutzende von Mausmutanten generiert und ist nun mit seinen Mitarbeitern damit beschäftigt, die Funktionen der mutierten Gene zu analysieren. Damit schließt sich auch hier ein Kreis: In Kalifornien, wo der 10-jährige Bruce die Kunst der Mäusezucht erlernte, baut seine heutige Forschung wieder auf genau diesem Können auf.

Bruce Beutler ist Mitglied der New York Academy of Sciences und zahlreicher wissenschaftlicher Fachgesellschaften. Auch er wurde bereits mit mehreren bedeutenden Preisen ausgezeichnet. Bruce hat 3 Söhne. Einer seiner Söhne teilt die Leidenschaft seines Vaters für die Biologie. Heute mit bei der Preisverleihung ist seine Lebensgefährtin Nadia.

Professor Shizuo Akira, geboren 1953 in Osaka, wirkt am Research Institute for Microbial Diseases an der Osaka Universität in Japan. Er ist Mediziner und erwarb den Doktor der Medizin 1977, und den Doktor der Naturwissenschaften 1984 an eben dieser Universität. Nach 2-jähriger Ausbildung als Arzt an einem städtischen Krankenhaus begann die steile wissenschaftliche Karriere von Shizuo Akira an der Osaka Universität, wo er bei Prof. Tadamitsu Kishimoto, dem letztjährigen Träger der Robert-

Koch-Medaille in Gold, seine Arbeiten aufnahm. Bei Prof. Kishimoto und Prof. Honjo, der zweiten Koryphäe der japanischen Immunologie, erlernte Akira die Methoden und Konzepte der Molekularbiologie. Danach arbeitete Shizuo Akira 2 Jahre lang als Postdoktorand in Berkeley, Kalifornien bei Prof. Sakano, wo er die molekularen Prinzipien der Antikörper-Rekombination untersuchte. Akira kehrte 1987 nach Japan zurück und begann mit seinen Untersuchungen zur Interleukin-6-Genregulation und Signaltransduktion am Institute for Molecular and Cellular Biology in Osaka. (Sie erinnern sich Interleukin-6 ist einer der körpereigenen Botenstoffe, die Entzündungsreaktionen und Fieber vermitteln.) Von 1996 bis 1999 hatte Shizuo Akira eine Professur an der Abteilung Biochemie der medizinischen Hochschule Hyogo inne. Heute ist er Professor an der Abteilung für Wirtsabwehrmechanismen am Forschungsinstitut für mikrobielle Erkrankungen an der Osaka Universität.

Shizuo Akira gelang die Klonierung eines neuen Transkriptionsfaktors, nämlich NF-IL-6. Anschließend führte er erfolgreich die Klonierung von STAT3, einem wesentlichen Signaltransduktionsfaktor des Interleukin-6 Aktivierungswegs durch. Mit der Generierung von Knockout-Mäusen für NF-IL-6 und STAT3 hatte er die experimentellen Grundlagen für Untersuchungen zur Rolle dieser beiden Moleküle im lebenden Organismus geschaffen. Auf diese Weise wurde seine Aufmerksamkeit auf Infektionen gelenkt, die immer stärker sein Interesse an der angeborenen Immunität und deren Rolle bei Infektabwehr und Entzündungsreaktion weckten. Bei seiner Suche nach den verantwortlichen intrazellulären Signalen stieß Shizuo Akira schließlich auf MyD88, einen Kontrollschalter der Signalvermittlung von Entzündungsreizen. Er schaltete diesen Schalter aus und konnte zeigen, dass die entsprechenden Knockout-Mäuse auf Entzündungsreize nicht mehr reagierten. Damit war Shizuo Akira in das Zentrum des Toll-Systems vorgestoßen. Bruce Beutler hatte TLR-4 als Rezeptor für bakterielle Endotoxine an natürlichen Maus-Mutanten schon beschrieben. Akiras Leistung war, durch die Generierung von TLR-Knockout-Mäusen, insbesondere TLR-2, TLR-6, TLR-7 und TLR-9, die entscheidenden Beiträge zu unserem Verständnis von TLR als mustererkennende Rezeptoren für mikrobentypische Motive zu liefern.

Besonderes Aufsehen erregte seine Beschreibung von TLR-9, dem Mitglied der Familie der Toll-ähnlichen Rezeptoren, das DNS-Sequenzen (CpG- Motive) von Bakterien erkennt. Kürzlich zeigte Shizuo Akira, dass TLR-7 für Einzelstrang-RNS von Viren spezifisch ist und deshalb für die Erkennung einer Gruppe von Viren verantwortlich ist. Seine bahnbrechenden Untersuchungen klärten schließlich die gemeinsamen und spezifischen intrazellulären Signaltransduktionswege auf, die von den unterschiedlichen TLR ausgelöst werden. Er bestätigte einerseits, dass TLR einen gemeinsamen Weg benutzen, der generelle Reaktionen auf Krankheitserreger auslöst, zeigte aber andererseits, dass die einzelnen TLR-induzierten Signaltransduktionswege auch spezifische Charakteristika besitzen und deshalb auf diese Weise unterschiedliche Reaktionen auslösen.

Shizuo Akira liest viel, ganz besonders klassische Meisterwerke und Bücher über Malerei. Er ist ein begeisterter Go-Spieler, hört klassische Musik, und beschäftigt sich mit der spanischen Sprache. Seiner Liebe zur klassischen Musik kann er zu Hause nachgehen, denn seine Ehefrau ist eine ausgezeichnete Klavierspielerin und war lange Klavierlehrerin an einer japanischen Hochschule. Der 10jährige Sohn der Akiras ist ein Eisenbahn-Narr: Er sammelt Eisenbahn-Modelle, Eisenbahn-Bilder und fährt so oft er kann Zug. Dies hat sich auf seinen Vater übertragen, der – wenn möglich– die Eisenbahn zum Reisen benutzt. Ich persönlich verdanke Shizuo Akira ein sehr viel tieferes Verständnis für die japanische Kultur, das er mir bei meinen Besuchen in Japan mit großer Geduld vermittelt hat.

Durch die Arbeiten von Jules Hoffmann, Bruce Beutler und Shizuo Akira kennen wir heute das Erkennungs-System der angeborenen Immunität, das Bakterien, Pilzen, Parasiten und Viren erkennt und unterscheidet. Wir verstehen die intrazellulären Signale, die unsere Abwehrkräfte mobilisieren und wir wissen, welche Mechanismen für die Abwehr von Infektionskrankheiten und Entzündungsreaktionen verantwortlich sind. Genau das beschreibt die angeborene Immunität in ihrer konzentriertesten Form.

Wenn Sie sich an den Anfang meiner Ansprache erinnern, so drängen sich einige wissenschaftliche Entwicklungslinien in ihrer Kontinuität geradezu auf: Von den Arbeiten Elias Metchnikoffs zu Jules Hoffmann über entwicklungsbiologische Fragen, von denen Emil von Behrings zu Shizuo Akira über die Erkennung von Krankheitserregern und von denen Paul Ehrlichs zu Bruce Beutler über Entzündung schließt sich mit der heutigen Robert-Koch-Preis-Verleihung ein historischer Kreis.

Alle drei Forscher, die wir heute auszeichnen, sind grundlagenorientiert und werden für ihre wissenschaftliche Exzellenz ausgezeichnet. Ganz im Sinne Robert Kochs stellt ihre Arbeit aber auch die Basis zur Krankheitsbekämpfung dar:

- Abwehrstoffe von Insekten stellen neue Grundsubstanzen für antibiotische Wirkstoffe

- Hemmstoffe für Entzündungsreaktionen sind wichtige Therapeutika bei chronischen Entzündungen wie rheumatoider Arthritis und chronischen Darmentzündungen
- Die Moleküle, die von den Toll-ähnlichen Rezeptoren erkannt werden, stellen neue vielversprechende Therapeutika für Infektabwehr und Entzündung dar.

Es ist daher unverständlich, dass heute noch viel zu häufig eine künstliche Trennung zwischen Grundlagenforschung und medizinischer Anwendung gezogen wird. Wie aber Louis Pasteur, der Zeitgenosse Robert Kochs feststellte: „Keine Wissenschaft kann angewandte Wissenschaft genannt werden. Es gibt die Wissenschaft und die Anwendung der Wissenschaft und sie sind miteinander verbunden wie die Frucht mit dem Ast.“ Diese Worte, so glaube ich, haben heute genauso viel, wenn nicht noch mehr, Bedeutung wie damals.

Die Robert-Koch-Stiftung, ja wir alle, wünschen den drei Preisträgern bei ihrer Arbeit weiterhin viel Erfolg bei ihrer Wissenschaft und bei der Krankheitsbekämpfung.

Robert-Koch-Medaille 2004

Herausragende Leistungen, meine sehr verehrten Damen und Herren, werden erreicht,

- wenn einer mehr in die Tiefe geht als andere.
- Wenn einer mehr riskiert als andere.
- Wenn einer hartnäckiger seine Vision verfolgt als andere.
- Wenn einer von sich mehr verlangt als andere.

Mit Herrn Prof. Dr. Heinz Schaller, Emeritus am Zentrum für Molekularbiologie der Universität Heidelberg, zeichnen wir heute einen Wissenschaftler mit der Robert-Koch-Medaille in Gold aus, der all diese und noch mehr Eigenschaften in herausragender Weise vereinigt.

In der Wissenschaft werden Ehrungen für unterschiedlichste Arten von Leistungen vergeben. - Der eine wird als erfolgreicher Forscher in den Grundlagenwissenschaften ausgezeichnet. - Ein anderer für den Aufbau einer wissenschaftlichen Schule, womöglich gekrönt mit der Gründung eines eigenen Forschungszentrums. - Wieder ein anderer, weil er sich im Grenzbereich zwischen privater und öffentlicher Forschung mit dem erfolgreichen Aufbau einer Ausgründung – oder wie wir heute auf neudeutsch gerne sagen – "start-up company" hervorgetan hat. - Wieder ein anderer schließlich hat sich in der Wissenschaft durch Mäzenatentum und die Förderung vielversprechender jüngerer Wissenschaftler einen Namen gemacht.

Prof. Schaller hat sich in allen vier Bereichen um die Wissenschaft verdient gemacht:

- Er ist ein erfolgreicher Wissenschaftler, der ganz entscheidend die molekulare Virologie, insbesondere die Hepatitis-B-Forschung, geprägt hat und noch immer prägt.
- Er ist Mitgründer des Zentrums für molekulare Biologie Heidelberg, eines der erfolgreichsten molekularbiologischen Zentren Deutschlands.
- Er ist Mitausgründer der Firma Biogen, einer der ersten molekularbiologischen Ausgründungen überhaupt. Ganz ohne staatliche Fördermittel und nach 25 Jahren weiterhin erfolgreich auf dem Markt ist Biogen Idec, wie die Firma seit 2003 heißt, heute der weltweit drittgrößte Hersteller im Bereich biotechnologischer Präparate.
- Heinz Schaller hat schließlich gemeinsam mit seiner Frau die Chica-und-Heinz-Schaller-Stiftung gegründet, die die biomedizinische Forschung an den Universitäten Hamburg und Heidelberg auf den Gebieten der molekularen Neurobiologie (das Interesse seiner Frau!) und der molekularen Infektiologie (sein ureigenes Interesse!) großzügigst fördert und unterstützt.

Eine so große Zahl an Erfolgen und Verdiensten in so unterschiedlichen Bereichen der Wissenschaften – das ist schon bewundernswert. Dafür braucht es schon eine so ganz besondere Persönlichkeit, wie Heinz Schaller eine ist.

Geboren wurde Heinz Schaller 1932 in Lörrach. 1948, nach der 11. Klasse, verließ er das Real-Gymnasium, und absolvierte eine Ausbildung als Chemielaborant bei der BASF in Ludwigshafen. Er war dort 6 Jahre lang tätig. Offenbar war er trotz der anstrengenden Schichtarbeit bei der BASF nicht völlig ausgelastet, denn 1953 machte er "nebenher" in einer Spezialprüfung nachträglich das Abitur, und studierte dann ab 1954 Chemie an der Universität Heidelberg.

Heinz Schaller erlernte das wissenschaftliche Arbeiten bei Friedrich Cramer in Heidelberg, wo er 1960 zum Dr.rer.nat. promovierte. Danach nahm seine Karriere ihren steilen Weg. Erst einmal ging Heinz Schaller als Postdoc zum späteren Nobelpreisträger Prof. Gorbind Khorana in Madison in den USA. Hier kam ihm seine solide chemische Ausbildung besonders zu Nutze. Er entwickelte die grundlegenden Technologien, die noch heute zur DNS- und RNS-Synthese eingesetzt werden, nämlich die Verwendung von Schutzgruppen, die die DNS/RNS-Bausteine während der Synthese vor ihrem Abbau schützen.

Wieder in Deutschland zurück, nahm Heinz Schaller 1963 am Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen eine Wissenschaftler-Stelle an, zunächst bei Prof. Georg Schramm. Ab 1968 wurde er dann unabhängiger Gruppenleiter. Am Max-Planck-Institut wurde seine Liebe zur Biologie geweckt, genauer gesagt zur Virologie. Heinz Schaller begann mit Bakteriophagen und der Nukleotid-Analyse dieser Pflanzenviren. Er charakterisierte die Enzyme, die an der DNS-Synthese beteiligt sind, und studierte neue Methoden der DNS-Replikation in zellfreien Systemen. Seine erste Doktorandin war Frau Nüsslein-Vollhard, die spätere Nobelpreisträgerin, die das Toll-System entdeckt hatte und nach deren Ausruf „toll!“ die Toll-like Rezeptoren, für die der diesjährige Robert-Koch-Preis verliehen wird, benannt sind. Heinz Schaller hat weitere zahlreiche erfolgreiche Virologen und Molekularbiologen ausgebildet. Neben Frau Nüsslein-Vollhard übrigens auch meinen obersten Dienstherrn, den derzeitigen Präsidenten der Max-Planck-Gesellschaft, Peter Gruss, und mehrere Lehrstuhlinhaber im

Fach Virologie und Molekularbiologie an deutschen Universitäten. Dabei habilitierte sich Heinz Schaller nie. Ein interessanter Aspekt der Hochschulkarriereplanung – gerade heute, wo über Abschaffung bzw. Beibehaltung der Habilitation kontroverser denn je – sogar vor dem höchsten Gericht - diskutiert wird. Dennoch wurde Heinz Schaller 1974 zum Professor an die Universität Heidelberg berufen, der er 26 Jahre treu blieb. In dieser Zeit gründete er das Zentrum für Molekulare Biologie an der Universität Heidelberg, kurz ZMBH. Das war 1982. Im Jahr 2000 wurde er emeritiert – der Universität und dem ZMBH blieb er treu bis heute, denn als Gruppenleiter ist er dort weiter aktiv und produktiv. Auch in der Heidelberger Zeit machte sich Heinz Schallers enorme Agilität rasch bemerkbar. Bevor er das ZMBH gründete, "übte" er schon einmal: 1978 rief er, wie schon erwähnt, gemeinsam mit Partnern die Firma Biogen ins Leben.

Sie erinnern sich an den bereits zitierten Satz von Louis Pasteur: „Wissenschaft und die Anwendung der Wissenschaft sind miteinander verbunden wie die Frucht mit dem Ast.“ Heinz Schaller verkörpert diese enge Verknüpfung zwischen Grundlagenwissenschaft und wirtschaftlichem Erfolg in paradigmatischer Weise, und er begann damit vor über einem Vierteljahrhundert, als die Trennung zwischen Akademia und Industrie noch viel strikter war, - als noch keiner von den gegenseitig befruchtenden Aktivitäten sprach - und als es noch keine Anreize durch Steuergelder gab. Er tat den Schritt und er war damit erfolgreich – und zwar auf beiden Gebieten, der Wissenschaft und ihrer Anwendung.

Während dieser Zeit verliebte sich Heinz Schaller immer mehr in die „richtige“ Virologie, also in die pathogenen Viren, insbesondere Hepatitis B-Viren und Maul-und-Klauenseuche-Viren. Er arbeitete nun in "seiner" Firma Biogen und in Heidelberg an der Klonierung sowie der rekombinanten Expression und Isolierung der wichtigsten Proteine von Hepatitis B-Viren und Maul-und-Klauenseuche-Viren. Die Methode der Expression für Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigene – das sei nur nebenher erwähnt – stellt bis heute die Grundlage für den weltweit verwendeten rekombinanten Hepatitis B-Impfstoff dar. Ein ganz entscheidender Befund - nicht nur aus der Sicht der Grundlagenwissenschaft, sondern auch aus der Sicht der medizinischen Anwendung. Die Liebe zum Hepatitis B-Virus ging nicht mehr verloren. Heinz Schaller wandte sich aber von der Virusseite ab und der Wirtsseite zu. Er untersuchte nun verstärkt die Vermehrung der Viren in Wirtszellen und den Einfluss der Viren auf die Wirtszellen auf molekularer Ebene – insbesondere die Signaltransduktion in infizierten Zellen.

Bei solchen Erfolgen begann man sich übrigens auch in Berlin - wen wundert das - für Heinz Schaller zu interessieren, wie folgender Ausriss aus der Berliner Morgenpost zeigt.

Heinz Schaller erhielt im Jahr 1984 erhielt den Ruf an das Berliner Genzentrum, das gemeinsam von Berliner Senat und Schering AG konzipiert und aufgebaut werden sollte. Dennoch griff der Zeitungsbericht hier etwas vor, denn da schien man schon ganz sicher zu sein, Schaller würde nach Berlin kommen. Ich hoffe, Herr Dr. Vita, sehr geehrte Frau Bürgermeisterin, der Schmerz über seine Absage ist vergessen und verziehen. Der damalige Baden-Württembergische Ministerpräsident Späth wusste nämlich die Abwerbung zu vermeiden und setzte – erfolgreich! – dagegen! So konnte Heinz Schaller "sein" Zentrum für molekulare Biologie in Heidelberg mit der Infusion von (man höre und staune) 30 (!) zusätzlichen Stellen deutlich verstärken. Das waren noch Zeiten, die man als Wissenschaftler heute gerne auch einmal erleben würde.

Begleitet wird Heinz Schaller heute von seiner Frau Chica, Mitstifterin der Chica-und-Heinz-Schaller-Stiftung zur Förderung biomedizinischer Forschung. Mindestens so eindrucksvoll wie alle anderen bisher genannten Aktivitäten sind die der Stiftung des Ehepaars Chica und Heinz Schaller. Somit werden auch Sie mit ausgezeichnet, Frau Schaller. Die Stiftung hat das Ziel, die biomedizinische Forschung speziell an den Universitäten Hamburg und Heidelberg zu unterstützen und fördert Wissenschaftler und Projekte aus den Gebieten molekulare Neurobiologie und Molekulare Infektiologie. Ich erspare mir die Aufzählung der vielfältigen Förderinstrumente und Stipendien, die die Stiftung anbietet. Folgendes Zitat macht viel deutlicher, was der Schaller'schen Stiftung eigentlich am Herzen liegt: "Die Stiftung erreicht ihre Ziele durch unbürokratische Finanzierung innovativer Maßnahmen, die in der gegenwärtigen Universitätsstruktur nur begrenzt realisierbar sind." Chica und Heinz Schaller wissen bestens, worüber sie reden. Bewundernswert ist, dass sie es nicht beim Beklagen von Defiziten belassen, sondern aktiv werden und handeln. Wenn dies in unserem Land Schule machen würde – manche Probleme wären nur noch halb so groß!

Es fällt schwer, all diese Erfolge zusammen zu fassen, weil sie den Rahmen einer üblichen Laudatio sprengen. Ich will es mit dem Zitat von Charles Garfield versuchen. Den Wissenschaftlern ist Garfield als Gründer des Institutes for Scientific Information bestens bekannt. Garfield ist nicht nur der

„Erfinder“ des Citation-Index, das von vielen Wissenschaftlern gefürchtete, aber häufig eingesetzte Beurteilungsinstrument von wissenschaftlicher Qualität. Garfield hat auch eine Untersuchung über Leistungsträger durchgeführt. Dabei kam er zur Unterscheidung folgender drei Gruppen: „Einige Leute setzen Dinge um, - andere beobachten, wie Dinge passieren - und eine dritte Gruppe schließlich fragt sich, was passiert ist.“

In Deinem Lebenswerk, lieber Heinz, hast Du bewiesen, dass Du zur Gruppe gehörst, die Dinge umsetzt, Dinge möglich macht, und zwar immer zur gleichen Zeit, nicht eins nach dem anderen. - Deine eigene wissenschaftliche Leistung, - Dein Wissenschaftsmanagement, das in der Gründung des ZMBH gipfelte, - Dein Engagement in der Wirtschaft, mit dem Du eine überaus erfolgreiche Firma ins Leben gerufen hast, - Dein Mäzenatentum, mit welchem Eure Stiftung exzellente junge Wissenschaftler in ihrer Arbeit großzügig unterstützt – jeder einzelne dieser Punkte würde die Verleihung der Robert-Koch-Medaille in Gold 2004 rechtfertigen.

Dein Humor und Deine häufig auch ironische Kritik, die ich selbst bestens kennenlernen konnte, als ich 1988 zu Berufungsverhandlungen am ZMBH mit Dir mehrfach zusammentraf, machen den Umgang mit Dir immer zu einem intellektuellen Genuss. Ich hoffe, Du wirst auch weiterhin so aktiv bleiben und damit allen – aber ganz besonders den Politikern - beweisen, dass Wissenschaftler auch über das Alter von 65 Jahren hinaus große Leistungen vollbringen können. Solange sie Spaß daran haben, und ganz besonders, wenn sie nicht nur ihre eigene Forschung, sondern auch die Förderung des Nachwuchses so engagiert vorantreiben wie Du.

Lieber Heinz, ich freue mich außerordentlich und gratuliere Dir im Namen der Robert-Koch-Stiftung von ganzem Herzen zur Robert-Koch-Medaille 2004.

Es gilt das gesprochene Wort.