

ROBERT - KOCH - STIFTUNG e . V .

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

Laudationes

anlässlich der Verleihung des Robert-Koch-Preises 2008 an

**Prof. Dr. Dr. Hans Robert Schöler,
Prof. Dr. Irving Weissman,
Prof. Dr. Shinya Yamanaka**

von Prof. Dr. Reinhard Kurth

Vorsitzender:
Dr. H. Erlen
Stellv. Vorsitzender des Aufsichtsrats
Bayer-Schering-Pharma AG

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

Schatzmeister:
Dr. M. Kohlhaussen
eh. Vorsitzender des Aufsichtsrats
Commerzbank AG

Schriftführer:
Dr. W. Wenninger
eh. Mitglied des Vorstands
Bayer AG

Beisitzer:
F.- J. Bindert, BMG
Prof. Dr. Dr.h.c. S.H.E. Kaufmann
Direktor am Max-Planck-Institut
für Infektionsbiologie

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Anrede

Nachdem wir im letzten Jahr den 100. Geburtstag der Robert Koch-Stiftung feiern konnten, ist es eine unverändert große Freude, auch im 1. Jahr des zweiten Jahrhunderts der Stiftung hervorragende Wissenschaftler aus der ganzen Welt zu begutachten, die Preisträger auszuwählen und - so wie heute - zu ehren.

Der Wissenschaftliche Beirat der Stiftung macht sich die Auswahl der wissenschaftlichen Teilgebiete, deren Fortschritte anerkannt werden sollen, und die daraus folgende Festlegung der Preisträger nicht leicht. Es ist kein Geheimnis, dass Arbeitsfelder und Wissenschaftler über Jahre im Beirat vertraulich diskutiert werden. Diese Diskussionen sind allein der wissenschaftlichen Exzellenz verpflichtet. Politische, soziale oder auch Glaubensfragen dürfen keine Rolle spielen. Andererseits berücksichtigt der Wissenschaftliche Beirat selbstverständlich auch ethische Probleme der Forschung und würde diesbezüglich fragwürdige Tätigkeiten nicht nur negieren, er würde sie öffentlich kritisieren und sich für das Beenden solcher Tätigkeiten einsetzen.

In unserem Land wurde bekanntlich im letzten Jahrhundert die medizinische Forschung vorübergehend entsetzlich missbraucht für eine unwissenschaftliche Pseudoforschung, als Rassenkunde bezeichnet, wobei leider auch der Name und die Reputation Robert Kochs eingesetzt wurden, wie unlängst Untersuchungen von unabhängigen Historikern auf Initiative des Robert Koch-Instituts ergeben haben. Eine "deutsche Physik" oder die sog. Genetik des Herrn Lyssenko repräsentieren unwissenschaftliche Fehlentwicklungen. Forschung muss frei sein und muss nicht selten geschützt werden vor einschränkenden unwissenschaftlichen Einflussversuchen, zum Beispiel von Kreationisten, Fundamentalisten oder anderen Vertretern unwissenschaftlicher Ideen oder Überzeugungen.

Schwieriger wird die Zurückweisung von Einschränkungen einer nur scheinbar unlimitierten Forschungsfreiheit dann, wenn unterschiedlich begründbare ethische Überzeugungen oder nicht zu begründende religiöse Glaubensgrundsätze Teilgebiete der Forschung ethisch und moralisch verschieden bewerten. Wenn man die in den letzten Jahren auch auf internationaler Ebene geführten heftigen, häufig emotionalen Diskussionen um die Vertretbarkeit einer Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen und mit Eizellen intensiv verfolgt hat, wird deutlich, dass die unterschiedlichen Standpunkte zum Glück mit großem sittlichen Ernst, aber zuweilen auch mit letztlich nicht mehr beweisbaren, unterschiedlich konsensualen Überzeugungen kontrovers vorgetragen wurden. Dabei werden schizophrene Situationen wie die fortdauernde Gültigkeit des § 218, nach dem Schwangerschaftsabbrüche strafbar sind, aber nicht verfolgt werden, gezielt ausgeklammert bzw. absichtlich ignoriert, zuweilen mit dem Hinweis, dass der seinerzeit mühsam gefundene politische Kompromiss zum § 218 nicht wieder in Frage gestellt werden soll. Ein Hinweis, der unbegründet Deutungshoheit beansprucht.

Der Wissenschaftliche Beirat der Robert Koch-Stiftung ist sich nach den Auseinandersetzungen in Deutschland um das Embryonenschutzgesetz und um die Stammzellgesetzgebung durchaus bewusst, dass die Auszeichnung von Forschern, die außergewöhnlich erfolgreich auf dem Gebiet der Stammzellen gearbeitet haben, ein Zeichen setzt.

Das ist gewollt.

Wir ehren Wissenschaftler, die - wie ich gleich noch etwas genauer darlegen werde - in der Stammzellforschung hervorragende Ergebnisse erzielt haben. Mehr noch: ihre Forschung hat im Ergebnis auch dazu geführt, dass importierte embryonale Stammzellen für die Untersuchungen zukünftig seltener benötigt werden. Darüber hinaus zeichnen sich alle drei Preisträger, und auch das war der Robert Koch-Stiftung wichtig, durch ihre nachhaltige,

lehrreiche und besonnene Teilnahme an der gesellschaftlichen Diskussion zum Embryonenschutz und der Stammzellforschung aus.

Geehrt werden sie jedoch heute für ihre wissenschaftliche Leistung.

Meine Damen und Herren,

gestatten Sie mir, dass ich Ihnen jetzt die drei Preisträger im einzelnen in der notwendigen Kürze vorstelle und Ihnen die wesentlichen Erfolge und Erkenntnisse ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit skizziere.

Alle drei Preisträger arbeiten auf unterschiedlichen Teilgebieten der Stammzellforschung und die beiden jüngeren Preisträger bauen in ihrer Forschungstätigkeit auch auf Grundlagen auf, die Irving Weissman gelegt hat.

Irving Weissman wuchs in Montana auf und erhielt auch an der Montana State University seine vorklinische Ausbildung. Er studierte Medizin an der Stanford University, also jener Elite-Universität, an der er noch heute forscht und lehrt.

Noch als Student arbeitete er auch eine Zeit lang an der berühmten Universität von Oxford in der Immunologie. Nach dem Studium ging Dr. Weissman sofort in die Wissenschaft und machte durch seine hervorragenden Forschungsergebnisse schnell Karriere. Heute ist er Direktor des Instituts für Stammzellbiologie und Regenerative Medizin der Stanford Universität.

Dr. Weissman hat zunächst in der Maus herausragende Entdeckungen auf dem Gebiet der Stammzellen gemacht. Er isolierte und charakterisierte erstmals hämatopoietische Stammzellen, also Zellen des blutbildenden Systems. Er hatte zur genaueren Charakterisierung eine mittlerweile von vielen Kollegen genutzte Methode entwickelt, Stammzellen der Maus und in späteren Untersuchungen auch des Menschen zunächst für das blutbildende System zu isolieren. Er entdeckte später auch Stammzellen für Nervengewebe, für Muskeln und für andere Organe.

Mit diesem von Dr. Weissman bereits vor mehr als zwanzig Jahren entwickelten Verfahren konnten auch diverse Vorläuferzellen isoliert und quantifiziert werden, also Zellen, die in der Differenzierung zwischen Stammzellen und ausdifferenzierten Zellen stehen. Er nutzte sehr frühzeitig die Entdeckung sogenannter monoklonaler Antikörper, um Stammzellen, aber auch unterschiedlich ausdifferenzierte Zellen verschiedener Organe schnell zu isolieren, anzureichern und zu charakterisieren. Er konnte zeigen, wiederum zuerst im blutbildenden System, dass sich eine einzige Stammzelle in tausende Stammzellen teilen konnte und schließlich viele Millionen Blutzellen bildete.

Dr. Weissman charakterisierte nicht nur die Oberflächen von normalen Stammzellen, sondern auch von Tumorzellen und insbesondere von deren Metastasen. Zuerst, wie üblich, im Tiermodell, dann beim Menschen. Diverse Oberflächenrezeptoren erklären auch das Wanderungsverhalten von normalen Zellen, z.B. von Immunzellen, im Körper, aber auch von Tumorzellen bei der Metastasenbildung. Die genaue Charakterisierung solcher Oberflächenstrukturen erlaubte außerdem die wirklich hochgradige Reinigung animaler und humaner Stammzellen. Diese hochgradige Reinigung ist heutzutage unverzichtbar, um Stammzellen von gesunden Spendern z.B. aus dem Knochenmark, in leukämiekranken Menschen zu transplantieren, weil die Stammzellen nach dieser Reinigung seltener zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und damit zu deutlich größeren therapeutischen Erfolgen führen. Diese gereinigten blutbildenden Stammzellen können auch bei anderen Patienten eingesetzt werden unter anderem bei Krebspatienten mit Blutarmut.

Es hat mich erstaunt, darüber hinaus aber auch mit Freude erfüllt und zum Schmunzeln gebracht, als ich erfuhr, dass Dr. Weissman gleichzeitig auch ein kleines Meereslabor unterhält, in dem er die Entwicklungsbiologie und die Genetik eines einfachen Meerestierchens als Modell für eine in der Natur vorkommende immunologische Toleranz erforscht. Um ein solches Modell an wirbellosen Tieren aufzubauen, muss man eine enorme

Kenntnis der im Vergleich zum Säugetier sehr unterschiedlichen Immunologie und Physiologie dieser Tiere erwerben. Genauere Kenntnisse über die Induktion einer immunologischen Toleranz sind wiederum unverzichtbar, um die Abstoßung transplantierte Stammzellen im Empfänger zu verhindern.

In den letzten Jahren ist Irving Weissman auch außerhalb der Wissenschaft sehr bekannt geworden durch seinen umfangreichen politischen, sehr verantwortungsbewußten Einsatz für die Freiheit der Stammzellforschung. Er hält es für unabdingbar, insbesondere adulte Stammzellen für schwerkranke, häufig austerapierte Patienten zügig zu erforschen und nutzbar zu machen. In der amerikanischen Politik ist er ein häufig angehörter Experte, auch wiederholt im amerikanischen Senat, er wendet sich aber auch gleichzeitig gegen allzu leichtfertige Überinterpretationen neuer Stammzellergebnisse.

Dr. Weissman hat erfolgreich mehrere Biotechnologie-Firmen gegründet, ein Bestreben, das wir uns auch vermehrt von unseren Wissenschaftlern in Deutschland erhoffen. Er war außerdem an der Entscheidung beteiligt, dass der Bundesstaat Kalifornien eigeninitiativ und ohne Zuschüsse von der Bundesregierung in Washington die Stammzellforschung massiv finanziell fördert.

Bei den wissenschaftlichen Erfolgen von Irvin Weissman überrascht es nicht, dass er mit Ehrungen wie z.B. mit Ehrendoktorwürden und mit Preisen bereits reichlich bedacht wurde. Stellvertretend für andere Auszeichnungen möchte ich die Linus Pauling Medal for Outstanding Contributions to Science erwähnen und die Medal for Distinguished Contributions to Biomedical Research der New York Academy of Medicine sowie seine Wahl zum Mitglied der National Academy of Sciences. 2002 war er Wissenschaftler des Jahres in Kalifornien.

Anrede

Hans Robert Schöler ist Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin in Münster. Er studierte Biologie an der Universität Heidelberg und es fällt auf, dass er schon seit seiner Promotion am Zentrum für molekulare Biologie in Heidelberg nur noch an ausgezeichneten Forschungsinstituten arbeitete. Nach einem kurzen Ausflug als Forschungsgruppenleiter bei Boehringer Mannheim im renommierten Forschungszentrum Tübingen wurde er Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen, danach Leiter einer Forschungsgruppe am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg. 1999 ging er in die USA und übernahm eine Professur für Reproduktionsphysiologie an der Universität von Pennsylvania in Philadelphia. Bereits im Jahre 2000 wurde er dort auf einen angesehenen Lehrstuhl für Reproduktionsmedizin berufen, bald auf Lebenszeit. Ich erinnere mich noch sehr gut wie der damalige und derzeitige Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, Peter Gruss, sich große Mühe gab, ihn wegen seiner unübersehbaren wissenschaftlichen Erfolge nach Deutschland zur Max-Planck-Gesellschaft zu holen. 2004 wurde er Direktor am neu gegründeten Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin in Münster.

Aus meiner Sicht verkörpert Hans Schöler einen lateinischen Ausspruch von Emanuel Kant wie kaum ein anderer Wissenschaftler: Sapere aude – Habe Mut. In diesem Zusammenhang bedeutet der Ausspruch Kants: Habe Mut, dich deines eigenen Verstandes zu bedienen und deine Argumente nach außen zu vertreten! Es war diese Haltung, die maßgeblich zu den Entdeckungen beigetragen hat, für die wir Hans Schöler heute ehren.

Zu den frühen wissenschaftlichen Leistungen von Hans Schöler zählt unbestritten die Entdeckung und Charakterisierung des sog. Transkriptionsfaktors Oct-4, von dem sich später herausstellte, dass er von zentraler Bedeutung ist für die Etablierung und Aufrechterhaltung von Pluripotenz in embryonalen Zellen des Menschen. Auf dieser

Entdeckung beruhen wiederum viele seiner späteren Arbeiten, auch jüngste Erfolge bei der Reprogrammierung von somatischen Zellen in einem quasi-embryonalen Zustand. Großes Aufsehen erregte auch eine Arbeit im Jahr 2003, in der Hans Schöler und seine Mitarbeiter zeigen konnten, dass aus einer embryonalen Stammzelle eine Eizelle werden kann. Diese Erkenntnis brachte damals ein Dogma der Biologie ins Wanken. In der Tat war bis zu diesem Zeitpunkt zwar klar gewesen, dass embryonale Stammzellen, wie man sie im Inneren sehr früher Embryonen findet, über die Fähigkeit verfügen, jeden der mehr als 200 Zelltypen des Körpers zu bilden. Anderen Forschern wie Irving Weissman war es zuvor gelungen, solche Alleskönner aus Embryonen von Mäusen zu isolieren, im Labor zu vermehren und daraus verschiedenste Arten von Körperzellen zu züchten. Doch aus diesen embryonalen Zellen konnten nie Keimzellen gezüchtet werden, die als Ei- oder Samenzelle das Erbgut in die nächste Generation tragen könnten. Die Wissenschaftler im Mausmodell wunderten sich nicht sonderlich über die Unfähigkeit, aus embryonalen Stammzellen Eizellen zu züchten. Anders als die sogenannten somatischen Zellen sind die Keimbahnzellen potenziell unsterblich: ihre Zellen, und nur sie, können endlos neues Leben hervor bringen, vorausgesetzt natürlich, man gibt Eizellen und Spermatozyten auch die Chance, sich beim Sex oder notfalls im Reagenzglas zu treffen. Und ohnehin stand eines seit mehr als hundert Jahren fest: die Keimbahn bringt zwar alle Zellen des Organismus hervor, umgekehrt können sich Körperzellen aber nicht mehr in Keimbahnzellen verwandeln. Dieses Dogma haben Hans Schöler und seine Mitarbeiter falsifiziert. In monatelangen Experimenten vor allem in den Jahren 2002 und 2003 entwickelten sie die Techniken, aus einer embryonalen Stammzelle wiederum eine Eizelle werden zu lassen.

Schölers wissenschaftliche Veröffentlichungen in den besten Fachzeitschriften, werden außerordentlich oft zitiert. Auch außerhalb der Wissenschaft finden seine Untersuchungen häufig Eingang in die Medien. In den USA wie in Deutschland gilt er als einer der führenden Stammzellforscher. Interessant ist, dass es dennoch Anfang dieses Jahrzehnts eine Phase gab, in der Bewerbungen von Hans Schöler von deutschen Universitäten abschlägig beschieden wurden. Es stimmt nachdenklich, wenn das Potenzial großer wissenschaftlichen Entwicklungen in der Frühzeit ihrer Entstehung offenbar von so manchem Kollegen nicht erkannt bzw. anerkannt wird. In diesem Fall hat die Max-Planck-Gesellschaft die Signifikanz der Schölerschen Untersuchungen am schnellsten erkannt und als herausragend bewertet. Dass man ihn, der an embryonalen Zellen forscht, in Deutschland nicht auf Rosen betten würde, wenn er zurückkehrt, war Schöler von Anfang an klar. Dass die Debatte um das sensible Thema der Forschung mit embryonalen Stammzellen des Menschen in einem aufgeklärten Land wie Deutschland – ich sagte es bereits eingangs – häufig von Weltanschauungen begleitet wurde und konkrete Fakten ignorierte, hat ihn dann doch überrascht. Ich denke, entmutigt hat ihn das nicht. Schöler orientiert sich in seiner Arbeit nicht an starren Regeln und althergebrachten Theorien. In Diskussionen merkt man schnell, dass er an die Kraft der Kant'schen Vernunft und des Arguments glaubt. Dementsprechend hatte sich Hans Schöler in den letzten Monaten auch immer wieder für eine begründbare Lockerung des deutschen Stammzellgesetzes eingebracht. An dem erzielten politischen Kompromiss, der der entsprechenden Forschung zusätzliche Freiheiten einräumte, war er zweifellos beteiligt und auch dafür gebührt ihm unser Dank.

Anrede

Shinya Yamanaka ist der jüngste der drei Preisträger. Er studierte Medizin an der Kobe Universität in Japan und promovierte an der Osaka City Universität. Zunächst strebte Dr. Yamanaka eine Ausbildung in orthopädischer Chirurgie an, bis ihm bewusst wurde, dass die Arbeit im Labor ihn mehr zufrieden stellen würde als die Arbeit mit Patienten. 1993 ging er für mehrere Jahre an das berühmte Gladstone Institute of Cardiovascular Disease in San Francisco, wo er primär über Herz- Kreislauferkrankungen forschte. Seine eigentliche wissenschaftliche Berufung erfuhr er erst, als er 1996 an seine Heimatuniversität, die Osaka

City University zurück ging und sich der Stammzellforschung zuwandte. Heute ist er Leiter der Abteilung für Stammzellbiologie an der Universität von Kyoto.

Dr. Yamanaka ist nicht der einzige Wissenschaftler, den es bei seiner Arbeit störte, dass die Forschung an den embryonalen Stammzellen zum Embryonenverbrauch führte, und seien die Embryonen bzw. die befruchteten Eizellen noch so lange in der Tiefkühltruhe gelagert gewesen. Sein wissenschaftliches Interesse fokussierte sich dementsprechend auf den Versuch, Körperzellen wieder in embryonale Stammzellen zu verwandeln.

Nach Überzeugung des Wissenschaftlichen Beirats der Robert Koch-Stiftung war es Dr. Yamanaka, der als erster die Hypothese vertrat, dass wahrscheinlich jene zellulären Faktoren, die den embryonalen Stammzellen Pluripotenz verleihen, die gleichen Faktoren sein müssten, mit denen man Körperzellen in Stammzellen zurückverwandeln könnte. Bis zum Beweis der Theorie war es ein weiter Weg. Dr. Yamanaka versuchte zunächst einmal über Datenbanken zu analysieren, welche zellulären Faktoren offenbar spezifisch für die embryonale Stammzelle sind und ihre Pluripotenz garantieren. Eigentlich waren es hunderte von Genen und deren Produkte, die für die Fähigkeit zur Pluripotenz in Frage kamen. Schließlich konzentrierte sich Dr. Yamanaka auf 24 erfolgversprechende Gene, die für die Reprogrammierung von Körperzellen zu Stammzellen nützlich sein könnten. Jedes dieser Gene hat er dann einzeln in Mäusefibroblasten eingeführt, Pluripotenz war damit aber nicht induzierbar. Nahm er alle 24 Gene und transfizierte diese in Fibroblasten, wurde in der Tat Pluripotenz induziert, d.h. aus Fibroblasten wurden Stammzellen. Aus 24 Faktoren kann man natürlich beinahe unendlich viele Kombinationen herstellen, um herauszufinden, welche Gene bzw. deren Eiweiße minimal notwendig sind, um Pluripotenz zu induzieren.

Dr. Yamanaka und seine Mitarbeiter haben mit Kreativität, Intelligenz und unbeschreiblichem Fleiß nachgewiesen, dass nur vier Faktoren, die mittlerweile in der einschlägigen Wissenschaft eine erhebliche Berühmtheit erhalten haben, ausreichen, um aus einem Mäusefibroblasten eine unsterbliche, pluripotente Stammzelle zu machen. Diese induzierten Stammzellen ähneln den embryonalen Stammzellen in ihrer Fähigkeit, sich unendlich zu teilen. Sie haben im Mikroskop ein vergleichbares Aussehen und die Fähigkeit, zu differenzieren, z. B. in Nervenzellen, Muskelzellen oder Knorpelzellen, je nach den Bedingungen in der Gewebekultur. In einer berühmten Publikation im Jahr 2007 konnte Dr. Yamanaka und später andere Wissenschaftler die Ergebnisse aus dem Mausmodell auch mit menschlichen Hautzellen wiederholen. Auch in diesem Fall konnten also pluripotente Stammzellen induziert werden.

Kürzlich konnten sowohl Dr. Yamanaka wie auch Dr. Schöler zeigen, dass man Zellen erwachsener Mäuse mit noch weniger als vier Genen zu pluripotenten Stammzellen reprogrammieren kann: Offenbar reichen zwei Gene aus, so dass beim therapeutischen Einsatz dieser Zellen die Gefahr einer malignen Entartung stark reduziert, vielleicht sogar gänzlich nicht mehr vorhanden ist.

Es ist offensichtlich, dass dieser Durchbruch nicht nur die Debatte um den Einsatz embryonaler Stammzellen beruhigen kann, sondern dass dieser Durchbruch auch geeignet ist, unser Verständnis von pathologischen Vorgängen bei einzelnen Erkrankungen zu verbessern. Genauso wichtig ist die Erkenntnis, dass diese induzierten Stammzellen auch für einen Einsatz in der regenerativen Medizin, also für den Zellersatz, sowie für die Prüfung neu entwickelter Medikamente geeignet sein können.

Dr. Yamanaka hat insbesondere in den Jahren 2007 und 2008 international so viele hochrangige Auszeichnungen und Preise erhalten, dass er mir sicher nachsehen wird, dass ich sie hier schon aus Zeitgründen nicht aufzuzählen vermag. Insofern findet sich der Robert Koch-Preis 2008 in renommierter Gesellschaft wieder.

Meine Damen und Herren

Lassen sie mich schließen, indem ich im Namen der gesamten Robert Koch-Stiftung, aber auch in unser aller Namen, alle drei Preisträger noch einmal ganz herzlich zu ihren wissenschaftlichen Erfolgen beglückwünsche und ihnen auch danke in der Hoffnung, dass ihre wissenschaftlichen Erfolge zeitnah auch zu weiteren erfolgreichen therapeutischen Anwendungen bei bisher kaum oder nicht therapierbaren Erkrankungen des Menschen führen mögen.

Für Ihre Aufmerksamkeit danke ich Ihnen.