

Laudatio auf Christopher Walsh

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Wir ehren heute mit der Robert Koch Medaille in Gold Christopher Walsh, einen der Väter der chemischen Biologie. Aber es ist sicher viel zu einfach seine Beiträge mit einem Begriff zu beschreiben. Sein Interesse umfasst die Gebiete Bioorganische Chemie, Biochemie, Medizinische Chemie und Molekulare Toxikologie. Sein therapeutischer Fokus waren aber nicht nur Antibiotika, sondern auch Interaktionen zwischen Wirt und Erreger, wie z.B. Virulenzfaktoren und Chemotherapeutika für die Krebsbehandlung. Sein wissenschaftlicher Ansatz war die Untersuchung von Enzymen, also makromolekularer Proteine, die für die Katalyse in lebenden Organismen zuständig sind. Katalysiert werden chemische Reaktionen von spezifischen Molekülen, wobei nur eine sehr überschaubare Anzahl an chemischen Reaktionstypen beobachtet wird. Basierend auf diesem Wissen kann man die Logik von metabolischen Abläufen und Umwandlungen verstehen, wie zum Beispiel die Biosynthese natürlicher Antibiotika, deren Wirkung und die Ausbildung von Resistenzen bei Bakterien.

Um das Lebenswerk von Chris Walsh unter besonderer Berücksichtigung der Antibiotikaforschung zu beschreiben, werden häufig die folgenden drei Themenkomplexe gewählt: Selbstmordsubstrate, die Vancomycin-Resistenz und die Fließband-Enzymologie von Naturstoffen. Betrachten wir diese Gebiete nun im Einzelnen.

Nach der Ausbildung in Naturstoffchemie an der Harvard Universität in Boston ging er an die Rockefeller Universität in New York und promovierte über mechanistische Studien eines Enzyms, dem „Citrate Cleavage Enzyme“. Nach seiner Postdoktorandenzeit an der Brandeis Universität in Waltham kam er 1972 an das MIT in Boston.

Hier untersuchte er den Mechanismus von Selbstmordsubstraten, also Verbindungen, die Enzyme durch kovalente Bindung an das aktive Zentrum irreversibel hemmen und hierbei selbst funktionsunfähig werden. Nach seiner eigenen Aussage wurde diese Forschung durch eine Diskussion über die Wirkungsweise von D-Fluoralanin während eines Seminarbesuches 1974 bei Merck initiiert. Walsh konnte beweisen, dass D-Fluoralanin die Alanin-Racemase bei Bakterien hemmt. Dies ist der erste Schritt der Biosynthese von Peptidoglykan, dem essentiellen

Bestandteil der Zellwand von vielen Bakterien. Diese Untersuchungen führten zur Identifizierung von weiteren Enzymen der Biosynthese der Zellwand wie MurA, MurB und MurF. Wichtige Inhibitoren der Enzyme MurA und MurB, deren Wirkungsmechanismen basierend auf diesen Arbeiten erklärt werden kann, sind die zugelassenen Antibiotika Fosfomycin und Cycloserin.

Nach 15 Jahren am MIT, übernahm er 1987 die Leitung der Abteilung Biologische Chemie und Molekulare Pharmakologie an der Harvard Medical School und 1992 wurde er Präsident des Dana-Farber Cancer Institutes, einem Klinikum mit mehr als 2000 Angestellten. Hier beobachtete er Anfang 1990 mit großer Sorge die Zunahme der Resistenz von Enterokokken gegen Vancomycin, einem essentiellen Glykopeptid-Antibiotikum für die Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen, die während der Chemotherapie auftreten können.

Nach seiner Zeit als Klinikpräsident widmete er sich wieder intensiver der Forschung. Sein Interesse war, nun die Chemie und Biologie der enzymatischen Herstellung von komplexen, kleineren Naturstoffen zu verstehen.

Ein Fokus war das Verständnis der Vancomycin-Resistenz, in Kooperation mit Patrice Courvalin in Paris, der fünf essentielle Gene in Enterokokken identifiziert hatte. Die enzymatischen Arbeiten in Harvard zeigten, dass die Grundlage dieser Resistenz durch ein verändertes Intermediat in der Biosynthese der Peptidoglykan-Zellwand resultiert. Der Austausch von Alanin gegen Laktat wird katalysiert durch das veränderte Enzym VanA, eine D-Ala-D-Lac-Ligase. Dies reduziert die Affinität von Vancomycin, welches normalerweise mit Alanin interagiert, um den Faktor 1000, so dass keine antibiotische Wirkung mehr beobachtet werden kann. Dieses Verständnis ermöglichte nun anderen Gruppen und Firmen nach neuen Glykopeptiden zu suchen und mit Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin sind in den letzten Jahren 3 neue Vertreter dieser Klasse zugelassen worden.

Ein weiteres Interesse der Gruppe war die Biosynthese des Virulenzfaktors Enterobaktin in *E. coli*, einem für die Aufnahme von Eisen essentiellen Siderophors. Weiterhin wurde auch die Biosynthese von Vancomycin untersucht, um eventuell neue Analoga zu generieren, die die Resistenz durchbrechen können.

Walsh hatte mit diesen enzymatischen Arbeiten einen Einstieg zum Verständnis gefunden, wie diese Peptidantibiotika zusammen gebaut werden, vergleichbar mit einer modernen Fabrik auf einem Fließband. Sein Ziel war, die Chemie und die molekulare Maschinen zu verstehen, um diese umzuprogrammieren und neue verbesserte Antibiotika zu generieren. Es gelang ihm viele

der wichtigen Regeln der NRPS, der nonribosomalen Peptid Synthese, wie aber auch der PKS, der Polyketid Synthese, zu entziffern und die Initiierung, Elongation, Terminierung und post-translationalen Modifizierung zu verstehen. Ohne diese Arbeiten wäre moderne Naturstoffchemie, neue Ansätze wie kombinatorische Biologie, oder genomische Analysen von potentiellen Wirkstoffproduzenten nicht denkbar. Nach 26 Jahren beendete er seine aktive Zeit in Harvard. Er ist allerdings seit kurzem Mitglied der chemischen Fakultät in Stanford.

Walsh hatte mehr als 260 Doktoranden und Postdoktoranden, publizierte über 800 wissenschaftliche Artikel und 5 Bücher, hat mehr als 25 Ehrungen und Auszeichnungen erhalten und war in 40 Organisationen als Vorstandsmitglied, im Aufsichtsrat oder als Berater tätig. Hier ist vor allem seine Tätigkeit als wissenschaftlichen Beirat von KOSAN Biosciences, Caliper Technologies sowie Millenium Pharmaceuticals und als Vorstandsmitglied von Versicor, Kosan Biosciences und Transform Pharmaceuticals zu nennen. Er ist einer der wissenschaftlichen Gründer von Immunogen, einer Firma, die bereits 1981 therapeutische Antikörper-Konjugate untersuchte, eine Idee die erst viel später von anderen Firmen aufgegriffen wurde. Weiterhin war er Teilnehmer einer MIT-Beratergruppe von jungen biotechnologischen Gründungsinnovativen, deren erfolgreichste Unterstützung in der Firma Genzyme resultierte.

Er ist ein Forscher, der grundsätzliche Zusammenhänge verstehen möchte, um Lösungen zu generieren, die auch eine Anwendung finden. Hierbei bringt er nicht nur unterschiedliches Wissen aus verschiedenen Disziplinen zusammen, sondern baut auch eine Brücke zwischen akademischer Grundlagenforschung und industrieller Anwendung. Dies war immer verbunden mit einer großen Neugierde, neue Erfahrungen zu sammeln. Dies ist ganz im Sinne von Robert Koch.

Dear Dr. Walsh,

It is my great honor and pleasure to congratulate you on behalf of all of us for the Robert Koch Medal in Gold 2017