

Dankesrede von Christopher Walsh

[Anrede]

Ich danke dem Auswahlgremium der Robert-Koch-Medaille in Gold und ich gratuliere von ganzem Herzen den Professoren Rafi Ahmed und Antonio Lanzavecchia zur hoch verdienten Anerkennung in Form des Robert-Koch-Preises 2017 für ihre Arbeit an der Schnittstelle von Immunologie und Mikrobiologie.

Mein eigener Weg zur Forschung und Entdeckung in der Mikrobiologie war verschlungener als bei den meisten, aber einmal eingeschlagen, hat mich dieser Weg vier Jahrzehnte lang hervorragend geleitet. Nachdem ich als Student in Harvard unter E.O. Wilson in der Biologie und in der Gruppe von John Law, also indirekt auch unter Konrad Bloch, in der Chemie geforscht hatte, ging ich an das Rockefeller Institute for Medical Research, soeben umstrukturiert zur Rockefeller University, um meinen Doktorabschluss zu machen.

Vielen von Ihnen wird bekannt sein, dass die Rockefeller in der Forschung zu Infektionskrankheiten eine große Rolle gespielt hat. Zwei berühmte Beispiele sind die Arbeit von Peyton Rous und seine Forschung zum später nach ihm benannten Rous-Sarkom-Virus und in den 1940er Jahren die Entdeckung von Avery, McCarthy und McLeod anhand der Mikrobiologie und Genetik von Streptokokken, dass DNA die molekulare Basis für Gene und Vererbung darstellt.

Ich fand meinen Platz an der Schnittstelle von Chemie und Biologie und war am MIT an den Fakultäten für Biologie und Chemie tätig. In meinem zweiten Jahr dort war ich zu Gast bei den Merck Research Laboratories in New Jersey, um ein Seminar zu halten und mit den Forschungsgruppen zu sprechen. Mein Weg in die Mikrobiologie nahm seinen Anfang an jenem Tag, bei einer zweistündigen Diskussion mit einer Merck-Gruppe, die daran forschte, wie Fluoralanin Bakterienzellen abtötet, indem es die Alanin-Racemase hemmt und damit die Biosynthese der Bakterienzellwände blockiert.

Meine Interpretation ihrer Ergebnisse war vom mechanistischen Standpunkt aus anders. Obwohl die Teammitglieder bei Merck insgesamt rund 25 Jahre Erfahrung mit diesem und verwandten Bereichen hatten, stellte sich meine Meinung als richtig heraus. Am selben Tag bot man mir eine Stelle als Berater bei Merck an, die ich 7 Jahre lang behielt.

Ich betrieb Grundlagenforschung zum Mechanismus der Alanin-Racemase-Reaktion und später auch zu den Mechanismen weiterer Enzyme bei der Konstruktion des Pentapeptidanteils bakterieller Peptidoglykane. Dieses Interesse kam zusammen mit einer langfristigen Untersuchung zu Mechanismus-gestützten Enzymhemmstoffen oder „Suizid-Inhibitoren“, die Erkenntnisse zur Entwicklung von Antibiotika lieferten.

Später, an meiner zweiten Alma Mater, der Harvard Medical School, wo ich zusätzlich die Krebsklinik von Harvard leitete, das Dana Farber Cancer Institute, richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Entschlüsselung der molekularen Grundlagen für die Resistenz gegen Vancomycin. Vancomycin war damals, und ist es oft auch heute noch, ein Reserveantibiotikum zur Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen mit grampositiven Bakterien bei Chemotherapiepatienten.

Zusammen mit der Gruppe von Patrice Courvalin am Pasteur Institute fanden wir heraus, dass bei den resistenten Enterokokken im Peptidoglykan der Zellwand ein molekularer Schalter zwischen dem Dipeptid D-Ala-D-Ala und dem Depsipeptid D-Ala-D-Lac (Amid zu Ester) über Leben und Tod bei Vancomycin ausgesetzten Bakterien entscheidet. Und damit über Leben und Tod von immungeschwächten Krebspatienten. Nur eine Wasserstoffbrücke als Unterschied zwischen Wildtyp und resistenter Mutation von Peptidoglykan: teuflisch schlaue pathogene Bakterien.

Vancomycin ist ein natürliches Glykopeptid-Antibiotikum, hergestellt und sekretiert von einem Bakterienstamm. *Amylocaptosis orientalis* wurde zuerst auf der Insel Borneo isoliert und erhielt den Namen Vancomycin, weil es infektiöse bakterielle Erreger **bezwingen** konnte.

Dann ließ uns der Gedanke nicht mehr los, die produzierenden Mikroorganismen so umzuprogrammieren, dass sie neue Varianten von Vancomycin herstellen, welche die Resistenzmechanismen überwinden könnten. Die Mitglieder meiner Gruppe wurden zu Experten für die natürliche Biosynthese von Reaktionsprodukten, einschließlich der zugrunde liegenden molekularen Logik, die die Synthese von Molekülen wie Vancomycin steuert.

Zwar entstanden innerhalb von 15 Jahren hunderte Forschungsarbeiten zu chemischen Prinzipien und Proteinstrategie zur Synthese vieler natürlicher Reaktionsprodukte, und doch haben weder wir noch andere es geschafft, Bakterien zur De-novo-Synthese klinisch nutzbarer,

widerstandsfähiger Vancomycine zu zwingen. Dies wurde nun auf synthetischem Wege erreicht, durch die Gruppe um Dale Boger am Scripps Institute in Kalifornien.

Dank der Entzifferung des Genoms von tausenden Bakterien und Pilzen haben wir in den letzten 20 Jahren immerhin viel über andere therapeutisch bedeutsame natürliche Moleküle herausgefunden.

Im Laufe der Jahre schrieb ich ein Buch über Antibiotika, es erschien 2003, und 2016 dann eine komplette Überarbeitung mit einem Co-Autor. Kürzlich haben wir auch eine Monographie zur natürlichen Biosynthese von Reaktionsprodukten verfasst, die 2017 veröffentlicht wurde.

Ich war an drei Startups beteiligt, bei denen es um neue Antibiotika ging und den Versuch, anhand grundlegender Mikrobiologie und medizinischer Chemie neue Medikamente zu entwickeln. Eines davon hat es geschafft, von der US-Arzneimittelbehörde FDA die klinische Zulassung für ein Vancomycin-Derivat der dritten Generation, *Dalbavancin*, zu erhalten. Ein anderes brachte klinische Phase-III-Studien für ein Neoglykosid namens *Plazomicin* zur Behandlung carbapenemresistenter bakterieller Infektionen zum erfolgreichen Abschluss.

Mittlerweile bin ich an meiner dritten Hochschule, der Stanford University, an einem Institut im Grenzbereich von Chemie, Technik und Medizin, wo ich als Dozent, Zuhörer und manchmal als Berater fungiere. In diesem erfüllenden geistigen und physischen Umfeld habe ich in den vergangenen drei Jahren die zweite Version meines Buchs über Antibiotika und die Monographie zur Biosynthese von Reaktionsprodukten verfasst.

Als junges Fakultätsmitglied am MIT und auch später an der Harvard Medical School, wo die Lehre Robert Kochs als Grundwissen zu Infektionskrankheiten vermittelt wird, hätte ich mir nie träumen lassen, einmal eine Goldmedaille verliehen zu bekommen, benannt nach diesem wahren Giganten der Biochemie und Entdecker der infektiösen Natur menschlicher Erkrankungen. Es ist wirklich eine ganz besondere Ehre.