

ROBERT - KOCH - STIFTUNG e . V .

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

Laudatio

anlässlich der Verleihung des Robert-Koch-Preises 2011 an

Prof. Dr. Jorge E. Galán

von Prof. Dr. Dr. Jürgen Heesemann

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Robert-Koch-Stiftung e. V.

Vorsitzender:

Dr. H. Erlen

Stellv. Vorsitzender des Aufsichtsrats
Bayer Pharma AG

Stellv. Vorsitzender:

Prof. Dr. Drs.h.c. J. Hacker

Präsident der Deutschen Akademie
der Naturforscher Leopoldina

Schatzmeister:

K.-P. Müller

Vorsitzender des Aufsichtsrats
Commerzbank AG

Schriftführer:

Dr. W. Wenninger

eh. Mitglied des Vorstands
Bayer AG

Beisitzer:

Min.Dirigent 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]

Mit der Verleihung des Robert-Koch-Preises an Herrn Prof. Jorge Galan, Leiter der Abteilung für Mikrobielle Pathogenese am Boyer Zentrum für Molekulare Medizin der Yale Universität, New Haven, USA, ehrt die Robert Koch-Stiftung einen der Pioniere der molekularen und zellulären Infektionsbiologie. Jorge Galan hat über 25 Jahre wegweisende Ergebnisse zur Aufdeckung der molekularen Mechanismen der Pathogenität von darmpathogenen Salmonellen erarbeitet. Hier sind besonders hervorzuheben die Analysen zur Struktur und Funktionsweise eines neuartigen Proteininjektionssystem/Typ 3 Sekretionssystem (T3SS) sowie die molekularen Wirkmechanismen der von Salmonellen in Wirtszellen injizierten Effektorproteine (T3SS-Substrate), die zur Umprogrammierung der Wirtszellen zwecks Förderung des Salmonellenwachstums führen. J. Galans Arbeiten haben universelle Bedeutung für die Infektionsbiologie, da zum Salmonella-T3SS homologe Proteininjektionssysteme von den meisten pathogenen Gram-negativen Bakterien des Tier- und Pflanzenreichs genutzt werden.

Salmonellen umfassen die hochpathogene Gruppe der Typhuserreger (*Salmonella Typhi* und *Paratyphi*) und die weniger pathogene Gruppe der typischen Enteritis/Durchfall-Erreger (enteritische Salmonellose). In Ländern mit geringem Hygienestandard sterben jährlich 500.000 Menschen an Infektionen mit typhösen Salmonellen, während in Deutschland 60–70 Typhusfälle/Jahr gemeldet werden. Dagegen gehören die enteritischen Salmonellen neben *Campylobacter jejuni* zu den häufigsten bakteriellen Durchfallerregern (500.000 bzw. 700.000 pro Jahr in Deutschland).

Die Erstisolierung und Charakterisierung von Salmonellen fand in Deutschland durch Georg Gaffky 1884 (*Typhusbacillus*) und August Gärtner 1899 (*Bacillus enteritidis*) sowie in den USA durch Daniel Salmon 1887 (*Salmonella cholerae-suis*) statt. Friedrich Löffler, der wie August Gärtner Schüler von Robert Koch war, hatte 1889/90 ein Massensterben in seinem Mausversuchstierstall an der Universität Greifswald festgestellt und auch den Erreger isoliert. Da die Infektionserkrankung der Mäuse dem Krankheitsbild des Typhus beim Menschen ähnelte, nannte er den Erreger *Bacillus typhi murium*. Diesen Erreger setzte er später als Biokampfstoff zur Eindämmung der Mäuseplage in der Landwirtschaft ein.

Heute, im Zeitalter von Genomics werden alle humanpathogenen Salmonellen einer Bakterienart, nämlich *Salmonella enterica*, zugeordnet und die infektionsmedizinischen Erregerunterschiede durch Serotypen/Pathotypen markiert, z. B. *Salmonella Tyhi* oder *Salmonella Typhimurium*.

Jorge Galan hat in seinen über 25 Jahre andauernden Forschungsarbeiten die wichtigsten Prinzipien der Pathogenität dieser zwei Erreger aufgedeckt. Warum könnten die Salmonellen ihn so angezogen haben?

Jorge Galan wurde vor 54 Jahren in Argentinien geboren, wo er 1990 sein Veterinärmedizinstudium an der Universität La Plata abgeschlossen hat. Argentinien verbinden wir Europäer mit riesigen Rinderherden und Steaks. Salmonellen gehören zu den Zoonoseerregern und verschonen weder Rinder noch Geflügel. Wahrscheinlich mit einem Missionsauftrag, nämlich den Salmonellen den Kampf anzusagen, ist er 1986 in das Labor von Roy Curtis III nach St. Louis, USA, gegangen, wo er bereits nach zwei Jahren seine erste bedeutende Arbeit zur Zellinvasion von *Salmonella Typhimurium* publizieren konnte. Es folgten weitere Arbeiten zur Salmonella-Impfstoffentwicklung. Diese Erfolge brachten ihm 1990 eine Professur an der Stoney Brook University ein. 1991/92 gab es dann den ersten Quantensprung in der Salmonellenforschung: Salmonellen induzieren Kontakt-abhängig ihre Aufnahme durch Wirtszellen und bewirken mit ihren Effektorproteinen

Zytoskelettlagerungen. Diese Entdeckung war ein Paradigmawechsel, denn bis dahin wurden pathogene Bakterien als passive Mikroben betrachtet, die unter der Kontrolle von Wirtszellen stehen und nur die Möglichkeit zur Toxin-Schädigung der Wirtszelle haben. Erste Hinweise auf ein Proteininjektionssystem, das dem Flagellensystem ähnlich ist und auch bei Shigellen und Yersinien vorkommt, folgten.

1998 ist es J. Galan in Zusammenarbeit mit einer japanischen Gruppe gelungen, die Struktur der Injektionsnadel des T3SS von Salmonella elektronenmikroskopisch darzustellen. Überraschenderweise ähneln diese Nadeln der Injektionsnadel im medizinischen Bereich. Dieser wissenschaftliche Durchbruch wurde durch die Berufung zum Lucille P. Markey Professor of Microbiology am Boyer Center for Molecular Medicine der Yale Universität honoriert.

Jetzt hatte er die Möglichkeit, seine Arbeitsgruppe zu erweitern und das hervorragende wissenschaftliche Umfeld der Yale Universität für seine neuen Forschungsideen zu nutzen. Er verstärkte seine strukturellen Analysen zum T3SS-Injektionssystem und den zahlreichen Effektorproteinen. Es gelang ihm, den diversen Proteinen des T3SS eine räumliche Anordnung und Funktion zuzuweisen und damit die Struktur und Wirkungsweise dieser Nanomaschine deutlich zu machen. Er hat auch als erster die Struktur von Effektorproteinen und ihrer Chaperons (Effektorbetreuungsprotein) aufgeklärt. Schließlich gelang es ihm auch zu zeigen, dass die Effektorproteine zur Einfädung in die Injektionsnadel durch eine ATPase entfaltet werden müssen. Seine neuesten Arbeiten befassen sich mit der Frage, wie das T3SS die Reihenfolge der zu sezernierenden Effektorproteine festlegt (sorting platform). Diese Ergebnisse zur Struktur und Funktion des Salmonella-T3SS sind wegweisend für die T3SS anderer humanpathogener Erreger wie Shigellen, Yersinien, Chlamydien u.a. und pflanzenpathogener Erreger wie Pseudomonaden oder Xanthomonaden. Seine Untersuchungen sind auch Voraussetzung, um sogenannte Virulenzblocker zu entwickeln, die die Funktion von T3SS blockieren. Damit wäre der Weg frei, um mit Antikörpern gezielt nur pathogene Bakterien zu treffen und die protektive Normalflora zu schonen, was mit den konventionellen breit wirksamen Antibiotika nicht möglich ist.

Einen weiteren anwendungsorientierten Aspekt des Salmonella T3SS hat J. Galan ausgelotet, indem er das Injektionssystem als bakterielle Impfpistole nutzbar gemacht hat. Salmonellen können Antigene vom Grippevirus oder von Krebszellen produzieren und mittels T3SS in Antigen-präsentierende Zellen injizieren und damit eine protektive CD8 T-Zell Immunantwort auslösen. Diese Technik eröffnet ein neues Gebiet der Entwicklung einer polyvalenten Lebendvaccine.

Nicht weniger bedeutend sind seine Leistungen zur Aufklärung der zellulären Wirkmechanismen von Salmonella T3SS-injizierten Effektorproteinen, die das Konzept der Pathogenität von Bakterien revolutioniert haben. Es gibt kaum ein Wirtspolypeptid mit Signaltransduktion- oder Zytoskelettfunktion, was von Effektorproteinen der Salmonellen nicht imitiert werden kann. Dieses Mimikry von bakteriellen Effektorproteinen, die über T3SS in Wirtszellen injiziert werden, gilt nicht nur für Salmonellen, sondern auch für Shigellen, Yersinien, Pseudomonaden und pflanzenpathogenen Bakterien. Sie bestimmen, ob ein Erreger sich intrazellulär oder extrazellulär vermehrt. Einige dieser Effektorproteine sind evolutionär verwandt mit Wirtspolypeptiden, aber die Mehrheit scheint eine eigene Erfindung der Mikrowelt zu sein. Erst die Erreger-Wirt-Koevolution hat die Funktion dieser Proteine optimiert. J. Galan hat bei den Salmonellen Effektorproteine identifiziert, die als Proteintyrosinphosphatase, RhoGTPase-Aktivator RhoGTPase-Inaktivator, Ubiquitin-Ligasen u.a. in der Wirtszelle wirken und damit den Salmonellen das intrazelluläre Überleben und Vermehren ermöglichen. Mit diesen Pionierarbeiten hat er das neue Forschungsgebiet der Zellulären Mikrobiologie zusammen mit den zwei früheren Robert Koch-Preisträgern Philippe Sansonetti und Pascal Cossart etabliert. Die Zellbiologie des Wirtes zusammen mit der

Molekularbiologie der Erreger sind die zwei Seiten der Infektionsbiologie, wie J. Galan sie seinen Doktoranden und Postdocs eingetrichtert hat.

Seine wissenschaftliche Neugier hat ihn die Grenzen seines Salmonellenprojektes überschreiten lassen und zur Pathogenitätsanalyse des in Europa häufigsten Enteritiserregers *Campylobacter jejuni* geführt. Hier möchte ich die Aufklärung zur Wirkweise des *Campylobacter* Toxins CDT nennen, die mit der Arretierung des Wirtszellzyklus verbunden ist, sowie seine Arbeiten zur Bedeutung metabolischer Besonderheiten des Erregers, die die Pathogenese mitbestimmen. Die Berücksichtigung der Adaptation des Erregermetabolismus an den Wirt ist damit die dritte Säule neben der Zellbiologie und der Erreger-Moduline, der J. Galan in der infektionsbiologischen Forschung einen wichtigen Platz zugewiesen hat.

Wer sich einen Überblick über Galans Forschungsarbeiten verschaffen möchte, muss nur in Cell, Nature, Science, Cell Host Microbe und PNAS schauen und sich genügend Zeit nehmen, um die vielen Beiträge zu lesen. Als Tierarzt sich kompetitiv auf den Gebieten der Molekularbiologie, Zellbiologie, Immunologie, Biochemie und Strukturbiologie zu behaupten erfordert höchste Begabung für die infektionsbiologische Forschung und verlangt Selbstdisziplin, Zielstrebigkeit, Kritikvermögen, Ideenreichtum und ganz besonders Unerschrockenheit. Diese Eigenschaften eines Forschers und die Herzlichkeit und Fairness haben J. Galan zu einem hoch attraktiven Mentor ganz besonders auch für deutsche Postdocs gemacht, die heute Professuren nicht nur in Deutschland, sondern auch in der Schweiz und Österreich bekleiden. Und wenn diese Schüler von ihrem großen Meister berichten, dann klingt es so, wie August Gärtner, dem Entdecker von *Salmonella Enteritidis*, über seine zweijährige Postdoc-Zeit (1884-1886) bei Robert Koch schrieb: „Das Leben unter Robert Koch kann ich einem Wort zusammenfassen, es war ein Wettarbeiten, Urlaub nahm fast niemand. Sonntage gab es nicht. Es war eine harte, aber schöne Zeit.“

Mit Jorge Galan ehrt die Robert Koch-Stiftung einen herausragenden Wissenschaftler, der entscheidend und wegweisend zur Aufklärung der molekularen Mechanismen der komplexen Pathogenität von Salmonellen beigetragen hat. Es zeichnet sich bereits heute ab, dass seine Entdeckungen nicht folgenlos für die Infektionsmedizin bleiben werden. Die Robert Koch-Stiftung und wir alle wünschen dir, lieber Jorge, und deiner Frau weiterhin viel Erfolg und Freude bei der Erforschung der Pathomechanismen von Infektionserregern.