

## **Dankesrede von Ralf Bartenschlager**

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Ich bin zutiefst dankbar und fühle mich außerordentlich geehrt, dass mir, gemeinsam mit meinem Kollegen Charles Rice von der Rockefeller University in New York, der Robert-Koch-Preis 2015 verliehen wird.

Als ich das Schreiben der Robert-Koch-Stiftung erhielt, in dem stand, dass Charlie und ich den diesjährigen Robert-Koch-Preis erhalten würden, nahm ich gerade an einer wissenschaftlichen Konferenz in Lausanne teil, die sich mit folgendem Thema beschäftigte: *Quo vadis, Hepatitis-C-Virusforschung: Was wir bisher erreicht haben und welche Herausforderungen uns noch bevorstehen*. Da es sich bei den Konferenzteilnehmern hauptsächlich um Ärzte und Medizinstudenten handelte, bestand die eigentliche Frage darin, ob wir die Arbeit an HCV beenden sollten, da eine Heilung mittels Behandlung mit Virostatika möglich ist? Meine Antwort lautet nachdrücklich NEIN. Um jedoch den Grund hierfür erläutern zu können, möchte ich einen kurzen geschichtlichen Abriss zur Forschung über den Hepatitis-C-Virus geben, da ich das Privileg hatte, diese Entwicklung von der Entdeckung des Virus durch Michael Houghton im Jahr 1988 bis zur Zulassung Interferon-freier Therapien im Jahr 2014 unmittelbar mitverfolgen zu können. Diese Entwicklung ereignete sich nicht über Nacht, sondern war ein langer Weg, an dessen Beginn ein erster Bericht zur Nukleotidsequenz eines Virus stand, das anfänglich als „Non-A-Non-B-Hepatitisvirus“ bezeichnet und erst später in „Hepatitis-C-Virus“ umbenannt wurde. Die Arbeiten von Mike Houghton und seinen Kollegen ergaben, dass es sich bei diesem Virus um ein RNS-Virus handelte, das möglicherweise zu den Flaviviren gehörte, jedoch einige einzigartige Eigenschaften aufwies. Zu dieser Zeit hatte ich als Postdoktorand in einem großen Pharmaunternehmen begonnen und ich wurde beauftragt, ein Hepatitis-C-Virus-Programm aufzubauen. In einem hoch kompetitiven, aber fairen Wettbewerb mit Charlie, Raffaele De Francesco, Kunitada Shimotohno und vielen anderen arbeiteten wir an der ersten Aufgabe: die genomische Organisation des Virus zu entziffern und diejenigen virus-eigenen Enzyme zu identifizieren, die einerseits als Ansatzpunkt für antivirale Maßnahmen geeignet erscheinen, andererseits aber auch Aufschluss über den Replikationszyklus von HCV geben würden. Zwar konnten diese Aufgaben verhältnismäßig schnell gelöst werden, Hauptproblem war jedoch, dass es kein System zur Vermehrung von HCV in Zellkulturen gab. Ein solches System war jedoch unverzichtbar, da Viren obligat intrazelluläre Parasiten sind und sich somit ausschließlich in

lebenden Zellen vermehren können. Der Weg zu diesem Etappenziel war lang und steinig, aber nach fünf Jahren systematischer Arbeit mit Rückschlägen und Teilerfolgen gelang es schließlich Volker Lohmann aus meiner damaligen Forschungsgruppe an der Mainzer Universität, ein System aufzubauen, mit dem in einer menschlichen Hepatomzelllinie HCV-Minigenome, auch Replikons genannt, vermehrt werden konnten. Diese Entdeckung war einer der denkwürdigsten Momente meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Ich werde es nie vergessen, wie Volker aus der Dunkelkammer kam, mir den ersten Northern Blot zeigte und sagte: „Da sind ja Banden drauf.“ Das Ergebnis war für uns völlig unerwartet, weil es überraschend hohe Mengen an HCV-RNS in diesen Zellen bedeutete. Da ich von Grund auf skeptisch bin, hatte ich alle möglichen Erklärungen zur Hand, warum dieses Ergebnis andere als die von uns erhofften Ursachen haben konnte. Aber wie sehr ich mich auch um alternative Erklärungen bemühte – jede einzelne davon wurde widerlegt. Alle von mir vorgeschlagenen zusätzlichen Kontrollversuche untermauerten das Ergebnis, und schließlich konnte Volker nach drei Monaten intensiver Arbeit gemeinsam mit Oliver Koch, einem weiteren, in meinem Labor tätigen Doktoranden, nachweisen, dass wir tatsächlich das erste Zellkultursystem zur Vermehrung von HCV geschaffen hatten.

Dies öffnete uns zwar viele Türen, was die Forschung und Entwicklung anging, jedoch benötigten wir noch einmal fünf Jahre intensiver Arbeit, um auch die nächste Stufe zu erreichen: ein vollständig permissives Zellkultursystem, in dem infektiöse HCV-Partikel produziert werden konnten. 2003 lernte ich während des internationalen HCV-Symposiums in Kyoto den Wissenschaftler Takaji Wakita kennen, der an der Universität von Kyoto arbeitete – geradezu ein Wink des Schicksals. Er berichtete auf dem Symposium über HCV-Replikons, die nach unserer Vorlage produziert wurden. Ein Replikon, das aus einem bestimmten HCV-Isolat namens JFH1 abgeleitet wurde, war jedoch im Gegensatz zu allen anderen Versuchen in der Lage, sich in den menschlichen Hepatomzellen in außergewöhnlich hohem Maße zu replizieren. Nach dem Gala-Dinner unterhielt ich mich mit Takaji auf dem Weg zum Hotel über seine Forschungsergebnisse, und wir beschlossen eine Zusammenarbeit mit dem Ziel, dieses JFH1-Isolat zur Schaffung eines Systems zu nutzen, das in der Lage sein würde, in kultivierten Zellen den gesamten viralen Lebenszyklus nachzuvollziehen. Es war dann Thomas Pietschmann – ein junger Postdoktorand, der gerade erst in meinem Labor angefangen hatte –, der schließlich in enger Zusammenarbeit mit Takaji dieses Ziel erreichte: In meinem Labor war nun das erste vollständig permissive Zellkultursystem zur HCV-Vermehrung entstanden. Nach Abschluss des über ein Jahr dauernden Begutachtungsprozesses konnten wir diese Daten schließlich

veröffentlichen – ungefähr zur gleichen Zeit, zu der Charlie über ein analoges Zellkultursystem berichtete.

Ich könnte noch lange weiter über die Geschichte von HCV berichten, aber da mir nur begrenzt Zeit zur Verfügung steht, möchte ich diese lieber für etwas Wichtigeres nutzen. Der Robert-Koch-Preis wird zwar an Einzelpersonen verliehen; ich nehme ihn jedoch stellvertretend für all die Personen in Empfang, die auf verschiedenste Art und Weise zu den Erfolgen bei der Forschungs- und Entwicklungsarbeit zu HCV, zum Erfolg meiner Forschungsgruppe und zu meiner persönlichen wissenschaftlichen Laufbahn beigetragen haben. Aus diesem Grund möchte ich hier fünf Personengruppen nennen, denen ich meinen ganz besonderen DANK aussprechen möchte.

Der erste DANK gilt meinen Mitarbeitern im Labor. Es würde weit über die verfügbare Zeit hinausgehen, hier alle ehemaligen und derzeitigen Mitarbeiter zu nennen, jedoch möchte ich zwei Menschen hervorheben, die heute auch anwesend sind, und denen ich zutiefst dankbar bin: Zum einen ist dies Volker Lohmann, ein unglaublich talentierter Wissenschaftler, der das erste System zur HCV-Replikation entwickelte. Zum anderen Thomas Pietschmann, ein gleichermaßen talentierter Wissenschaftler, der in meinem Labor die treibende Kraft bei der Erstellung des voll permissiven HCV-Zellkultursystems war. Ich stehe tief in eurer Schuld und möchte euch von ganzem Herzen für all euren Einsatz und eure unermüdliche Arbeit danken!

Das zweite große DANKE geht an alle Mentoren, Lehrmeister und Menschen, die meine Arbeit seit dem Beginn meiner wissenschaftlichen Laufbahn unterstützt und begleitet haben. Hier möchte ich ganz besonders Heinz Schaller erwähnen: ein Visionär und Pionier auf dem Gebiet der molekularen Virologie, der mir all die Tricks aus der Molekularbiologie beibrachte, die ich später für das brauchte, was ich tun wollte. Außerdem ist auch Mathias Reddehase zu nennen, der Leiter des damals gerade neu gegründeten Instituts für Virologie in Mainz, der mir mit Rat und Tat bei der Gründung meiner eigenen dortigen Forschungsgruppe zur Seite stand. Nicht zuletzt möchte ich natürlich auch die Kollegen und Freunde erwähnen, mit denen ich zusammenarbeiten und mich austauschen durfte, insbesondere diejenigen im Zentrum für Infektiologie in Heidelberg. Hier danke ich insbesondere Hans-Georg Kräusslich für seine Unterstützung bei der Gründung meines Forschungsteams in Heidelberg, für seine unermüdliche Arbeit zugunsten des Heidelberger Biowissenschafts-Campus, von der wir sehr stark profitieren, und nicht zuletzt für die exzellente Leitung unseres Zentrums während der vergangenen ungefähr zehn Jahre.

Gute wissenschaftliche Arbeit ist immer auch eine Frage der passenden Infrastruktur und finanziellen Ressourcen. Diesbezüglich BEDANKE ich mich erneut bei Heinz Schaller und seiner Frau Chica. Sie haben eine Stiftung gegründet, durch die die Gründung meiner Forschungsabteilung „Molekulare Virologie“ an der Universität Heidelberg erst möglich wurde. So finanzierte die Chica und Heinz Schaller Stiftung meine Position in Heidelberg für die ersten zehn Jahre, die anschließend von der Universität Heidelberg und dem Universitätsklinikum übernommen wurde. Neben vielen weiteren fördernden Institutionen bin ich auch der Angelika und Manfred Lautenschläger Stiftung zutiefst dankbar, deren sehr großzügig bemessener Forschungspreis ich für die Aufnahme neuer Forschungsaktivitäten im Bereich des virusbedingten Leberkrebses verwenden konnte.

Meine vierte DANKSAGUNG gilt den treuen Kollegen, mit denen ich jahrelang gemeinsam arbeiten und mich austauschen durfte. Ich möchte hier keine vollständige Liste verlesen, will jedoch zumindest zwei Menschen erwähnen, die mir mehr oder weniger von Anfang an, als ich mich für den Schritt aus der freien Wirtschaft zurück in die Wissenschaft entschied, als Kollegen und Freunde ganz besonders zur Seite standen. Dies ist zum einen François Penin in Lyon, der niemals müde wurde, mir die Prinzipien der Strukturblogie zu erklären, zum anderen Darius Moradpour in Lausanne, der mir unterschiedlichste Themenbereiche zu HCV näherbrachte, insbesondere die Morphologie der HCV-Replikationskomplexe. Euch beiden bin ich zu großem DANK verpflichtet, und ich freue mich von ganzem Herzen über diesen seit langem andauernden engen Kontakt, den wir pflegen.

Natürlich gilt mein größter DANK meiner Familie. Meine Arbeit, die Arbeit eines Wissenschaftlers, ist kein alltäglicher Beruf. Sie erfordert wesentlich mehr Zeit und Engagement als dies normalerweise der Fall ist. Das wiederum ist nur dann tatsächlich möglich, wenn man eine Familie hat, die einen nicht nur unterstützt sondern auch unglaublich tolerant ist. Deshalb möchte ich ganz besonders meiner Frau Judith danken, die immer Verständnis hatte, wenn ich abends zu spät nach Hause kam, wenn ich nicht genug Zeit für unsere Kinder hatte, mir nur begrenzt Urlaubszeiten zur Verfügung standen oder ich viel zu häufig auf Dienstreise war. Ich möchte auch meinen Kindern Marie, Nora und Lorenz für ihr Verständnis und ihre Toleranz danken. Ohne die Unterstützung von euch allen wäre dieses Leben als Wissenschaftler für mich überhaupt nicht möglich!

Bevor ich nun zum Ende komme, schulde ich Ihnen immer noch eine erklärende Antwort auf die Frage: *Hat die Forschung zum Hepatitis-C-Virus nun ihr Ende erreicht?* Viele Menschen sehen die Verfügbarkeit einer hochwirksamen antiviralen Therapie als das Ende dieser Forschung an. Der weltweiten Ausrottung von Hepatitis C stehen jedoch zahlreiche Herausforderungen im Wege, zwei davon ganz besonders: zum einen, die hohen Kosten der Medikamente und zum anderen, die hohe Anzahl an nicht diagnostizierten Personen. Aus der Vergangenheit wissen wir, dass die weltweite Kontrolle oder Ausrottung von Pathogenen bislang nur durch prophylaktisches Impfen erreicht wurde. Dies ist im Fall von Hepatitis C nicht in Aussicht und wird angesichts des nur begrenzt vorhandenen wirtschaftlichen Interesses nicht mit genügend Engagement verfolgt. Abgesehen von diesem sozio-ökonomischen Aspekt ist HCV mittlerweile ein gut erforschtes Virus, für das wir exzellente Methoden und umfangreiche Daten besitzen. Diese sollten für weitere Forschungen verwendet werden, damit wir lernen, auf welche grundsätzliche Weise Viren ihre Wirtszellen nutzen, wie sie dem Organismus schaden und aus welchen Gründen manche Viren die Immunantwort unterdrücken und eine chronische Erkrankung auslösen können. Hierzu ganz kurz folgendes Beispiel: Wir wissen, dass ungefähr 80 % aller HCV-Infektionen chronisch werden, und wir wissen auch, dass das Virus auf irgendeine Weise in der Lage ist, die unter anderem Immunantwort zu unterdrücken, die durch diese sogenannten zytotoxischen T-Zellen erfolgt. Wie genau dies funktioniert, ist noch völlig unklar. Fakt ist jedoch, dass bei Patienten, die mit den neuen Medikamenten behandelt werden, die Immunantwort durch die T-Zellen bereits nach vierwöchiger Behandlung wiederhergestellt ist. Diese Entdeckung, die mein langjähriger Kollege Robert Thimme in Freiburg machte, ist faszinierend und bietet bessere Möglichkeiten als jedes Mausmodell: Wir können Hepatitis-C-Patienten nun vor, während und nach der antiviralen Therapie untersuchen, um zu verstehen, welche Immunparameter für die Wiederherstellung der Immunantwort der T-Zellen am wichtigsten sind und auch, wie genau es dem Virus gelingt, die gegen es gerichtete Immunantwort zu unterdrücken. An diesem Beispiel wird deutlich, dass jetzt genau der falsche Zeitpunkt wäre, die Forschung über HCV einzustellen. In diesem Zusammenhang sehe ich der weiteren Forschungsarbeit zu HCV gespannt entgegen. Und ich bin mir sicher, dass wir dabei noch viele wichtige Aspekte entdecken werden.

Abschließend bedanke ich mich nochmals beim Auswahlkomitee, das mir und meinem Kollegen Charles Rice diesen prestigeträchtigen Preis verliehen hat. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.