

Laudatio

von

Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn

anlässlich der Verleihung

**des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-
Nachwuchspreises 2010**

an

Prof. Dr. Amparo Acker-Palmer

Paulskirche, Frankfurt am Main

14. März 2010

Es gilt das gesprochene Wort.

Es erfüllt sicher nicht nur mich mit Freude und Stolz, sondern in besonderem Maße auch den Präsidenten der Goethe-Universität, Herrn Prof. Dr. Müller-Esterl, dass die diesjährige Preisträgerin des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises in Frankfurt arbeitet. Hier war nicht Lokalpatriotismus bei der Auswahl im Spiel, sondern systematische Arbeit, die Goethe-Universität in die Spitzengruppe deutscher Hochschulen zu bringen, die seit einigen Jahren ihre Früchte trägt.

Mit den Arbeiten von Frau Professor Amparo Acker-Palmer werden zum zweiten Mal Arbeiten aus dem Gebiet der Neurowissenschaften prämiert – das unterstreicht die große Bedeutung dieses Gebietes in den Lebenswissenschaften. Und wieder ist es eine Spanierin – das ist aber wohl eher Zufall, wenngleich Spanien ein Land mit herausragender Tradition in den Neurowissenschaften ist.

Frau Acker-Palmer wurde in Sueca in der Nähe von Valencia geboren und so lag es nahe, auch in Valencia zu studieren. Da sie wissenschaftlich in einem Medizin-relevanten Gebiet arbeiten wollte, wählte sie Biochemie als Studienfach und erhielt bereits für die Durchführung ihrer Bachelorarbeit ein heiß umkämpftes Stipendium, das es ihr erlaubte, am Instituto de Investigaciones Citologicas bei Prof. Dr. Erwin Knecht zu arbeiten. Dies bestimmte das erste Feld wissenschaftlicher Arbeiten, die Untersuchung des Abbaus von Eiweißen in Zellen über die sogenannten Proteasomen. Schließlich sind Lebensvorgänge in aller Regel

Gleichgewichtsprozesse: Der Synthese steht der Abbau gegenüber, Störungen solcher Gleichgewichte führen leicht zu pathologischen Veränderungen. Dem Thema Proteasomen blieb Frau Acker-Palmer auch im Rahmen ihrer Dissertation treu und erhielt auf Grund ihrer hervorragenden Leistungen jedes Jahr die Möglichkeit zu einem Forschungsaufenthalt an der Universität von Leicester bei Dr. Jennifer Rivett, wo sie verschiedene biochemische Methoden und Fragestellungen kennen lernte. Es beleuchtet den Mut und die zupackende Haltung von Amparo, dass sie im Juli 1992 in Leicester ankam, ohne ein einziges Wort englisch zu sprechen. Das sollte sich aber bald ändern, und so ist es heute ihre bevorzugte Verständigungsform mit anderen Wissenschaftlern. Sie wird auch einen Teil ihrer Rede in englischer Sprache halten, da dieser selbstverständliche Umgang im Institut dem Erlernen der deutschen Sprache doch ein wenig im Wege steht. Die Doktorarbeit wurde mit "summa cum laude" bewertet und 1997 mit dem "PhD Extraordinary Award" der Universität Valencia ausgezeichnet.

Die nächsten Stationen nach der Promotion waren das European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg und danach des Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried sowie Ende November die Berufung auf eine befristete Professur am Exzellenzcluster Macromolecular Complexes der Goethe-Universität in Frankfurt.

Das Durchlaufen dieser Stationen war an Prestige-trächtige Fördermaßnahmen, wie z.B. das "Training and Mobility of Researchers"-Programm der Europäischen Union, eine Post-Doctoral Fellowship des EMBL und eine Stelle als Leiterin einer Junior Research Group am Max-Planck-Institut geknüpft. Der Weg durch diese Institutionen bedeutete aber auch eine Veränderung im Fachgebiet. Am EMBL untersuchte sie zunächst die Steuerung der Eizellreifung beim Krallenfrosch, einem Modellorganismus der Entwicklungsbiologie und fand dort mit Prof. Rüdiger Klein einen Mentor, der sie in eine Fragestellung der Neurobiologie einführte, die sie bis heute fasziniert, die Signalverarbeitung über den EphrinB-Rezeptor. Sie folgte Prof. Klein dann an das Max-Planck-Institut für Neurobiologie, wo sie das Thema ganz selbstständig weiter bearbeiten konnte. Gefördert wurden die Arbeiten sowohl durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft als auch durch die Max-Planck-Gesellschaft. Sie war von der DFG aus 770 Anträgen eine von 27, die für den

European Young Investigator Award nominiert worden und habilitierte sich an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Das Ergebnis der Arbeiten waren über 20 Publikationen in sehr renommierten Zeitschriften wie EMBO Journal oder mehrere in Nature (das verspricht die "Hauszeitschrift" von Amparo zu werden). Viele dieser Arbeiten sind zusammen mit ihrem Mann Til Acker entstanden, den sie in München kennen lernte und mit ihm eine Familie mit nunmehr zwei Mädchen gründete.

Nun genug der Formalia, lassen Sie mich Ihnen die wissenschaftliche Arbeit von Amparo Acker-Palmer ein wenig näher bringen.

Das menschliche Gehirn enthält etwa 10^{12} Neuronen also etwa 1000 Milliarden Zellen. Jede davon bildet gut 1000 Verbindungen zu anderen Nervenzellen. Dies sind Zahlen, die selbst unser an der Finanzkrise geschärftes Vorstellungsvermögen nicht mehr zu fassen vermag.

Die Verbindungen, die Synapsen, sind die Stellen der Kommunikation zwischen den Nervenzellen, hier werden Erregungen von einer Zelle zur anderen übertragen. Durch hemmende oder erregende Verbindungen entstehen hochkomplexe Erregungsmuster, die unseren Wahrnehmungen, dem Lernen, unserem Denken und Fühlen zugrunde liegen. Anders als in einer elektrischen Schaltung z.B. einem Computerchip, sind diese Verschaltungen flexibel, d.h. sie können wieder gelöst oder neu hergestellt oder stabilisiert werden. Das ist besonders während der Entwicklung, aber auch nach lokaler Schädigung wichtig. Z.B. wandern Nervenfortsätze während der Entwicklung von einem Hirngebiet in ein anderes, in das sie dann Erregungen leiten können, oder auch von der Retina des Auges in die für das Sehen zuständigen Hirnareale. Letzteres Beispiel ist ein von Frau Acker-Palmer intensiv untersuchter Vorgang.

Wie werden diese Bewegungen gesteuert, was bestimmt, ob Synapsen gebildet werden oder ob sie aufgelöst werden? Dies sind die Fragen, die Frau Professor Acker-Palmer intensiv bearbeitet. Ihr Augenmerk ist dabei auf eine Rezeptorgruppe gerichtet, die offensichtlich eine zentrale Rolle bei der Bildung von Synapsen und deren Dynamik einnimmt. Es sind die EphrinB-Rezeptoren und Ephrin-Liganden.

Während der Entwicklung eines Zentralnervensystems oder bei der Regeneration geschädigter Teile wandern Nervenfortsätze über eine stark bewegte Frontregion, den Wachstumskegel durch das Gehirn. Ist der Nervenfortsatz, das Axon, in dem richtigen Zielareal angelangt, hört die Bewegung auf, es werden zu den Neuronen in dieser Region zahlreiche kleine seitliche Fortsätze ausgebildet, die aussehen wie Dornen und an ihren Enden Synapsen ausbilden, also mit den Nachbarzellen in engen Kontakt treten, der dann die Übertragung von Erregungssignalen erlaubt. Das muss aber an den richtigen Stellen passieren. Auch bleiben die gebildeten Synapsen nur dann stabil, wenn sie Erregungen leiten. Werden sie nicht gebraucht, etwa weil keine Signale ankommen und weitergeleitet werden, degenerieren sie wieder, bei stärkerem Gebrauch hingegen verbessert sich ihre Leitfähigkeit. Das ist ein für Lernvorgänge essentieller Vorgang. Damit sind wir wieder bei den Ephrin-Rezeptoren. Sie wirken mit beim Erkennen des Zielgebiets und sind für die Stabilisierung der Synapsen verantwortlich.

EphrinB-Rezeptoren sind Eiweiße, die in der Zellmembran sitzen. Bindet die Domäne, die an der äußeren Zelloberfläche liegt, in einer Art Schlüssel-/Schloss-Mechanismus, ein passendes Molekül, den Liganden, so wird die Zone des Rezeptormoleküls, die innerhalb der Zelle liegt, eine Reihe von Eiweißen aktivieren und zahlreiche Folgereaktionen in Gang setzen. Wir nennen das Signaltransduktion. Bei den EphrinB-Rezeptoren ist nun der Ligand kein kleines gelöstes Molekül, sondern seinerseits wieder ein membrangebundenes Molekül auf einer anderen

Zelle, das die Information über seine Bindung an den Rezeptor in die Zelle hinein signalisiert. Eine Bindung zwischen Rezeptor und Ligand wirkt also in beide Richtungen, löst Reaktionen in der Zelle mit dem Rezeptor aus und in der Zelle, die den Liganden trägt. Das kann z.B. zu einer Abstoßungsreaktion zwischen den beiden Zellen führen. Dabei wird durch eine Einstülpung der Membran der ganze an den Liganden gebundene Rezeptor in die Ligandenzelle aufgenommen, oder der ganze Ligand in die Rezeptorzelle. Damit ist kein wechselseitiges Andocken mehr möglich. Umgekehrt, bei Vorhandensein der richtigen Ephrinrezeptor-Kombination, löst der Kontakt zwischen zwei Zellen die Ausbildung der Dornenfortsätze aus, es bilden sich Synapsen und das Axon stellt seine Suchbewegung ein. Diese Besonderheiten konnte Frau Acker-Palmer aufklären.

Sie konnte auch zeigen, dass die Langzeitstabilisierung von synaptischen Kontakten über EphrinB-Rezeptoren und Liganden gesteuert werden. Nicht nur Stabilisierung auch die Fähigkeit zur Signalübertragung in den Synapsen wird über einen ähnlichen Vorgang gesteuert, wie ich gerade für die Abstoßungsreaktion geschildert habe. Die Menge an Rezeptoren, die z.B. auf Glutamat als Signalstoff empfindlich reagieren, bestimmt die Empfindlichkeit von Neuronen für die Erregung durch Glutamat. Deren Fluss zwischen Zellinnerem und Membran wird wiederum durch Wechselwirkung mit EphrinB-Liganden kontrolliert.

Damit genug des Verwirrspiels. Solch komplexe Reaktionsketten haben auch eine einfache Seite. Viele Reaktionsabläufe sind als Module organisiert. Ganz unterschiedliche Vorgänge werden so in sehr ähnlicher Weise durch dieselben Reaktionsketten gesteuert. Das bringt uns zum neuesten Forschungsgebiet von Frau Acker-Palmer:

Was hat die Bildung neuronaler Netzwerke mit der Bildung von Blutgefäßen gemeinsam? Erstens, natürlich, handelt es sich in beiden Fällen um Netzwerke, die entsprechend physiologischen Anforderungen organisiert sein müssen, dem Auftreten von Erregungsmustern im Gehirn und der Notwendigkeit der Blutversorgung aller Organe eines Organismus. Unsere Blutgefäße sind mit einer dünnen Zellschicht ausgekleidet, den Endothelzellen. Werden in einem Areal des Körpers neue Blutgefäße benötigt, senden diese Areale chemische Signale aus, die Gefäßwachstumsfaktoren (engl. VEGF = vascular endothelial growth factors). Diese veranlassen Endothelzellen, sich auf die Wanderschaft zu begeben, ganz ähnlich wie dies die Nervenfortsätze, die Axone, bei der Bildung des Zentralnervensystems tun. Eine führende Zelle bildet tastende Fortsätze aus ähnlich dem Wachstumskegel eines Axons und wird von anderen Zellen, die engen Kontakt mit ihr halten zu dem Gewebe geführt, das den Wachstumsfaktor aussendet. Damit ist der erste Schritt getan für die Bildung eines Blutgefäßes. So können Gewebe nach Verletzung wieder durchblutet werden. Denselben Mechanismus nutzen allerdings auch Tumore, um ihre Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherzustellen. Ein derzeit intensiv verfolgter therapeutischer Ansatz ist die Verhinderung der Einsprossung von Blutgefäßen in Tumore.

EphrinB-Rezeptoren regeln hier die Empfindlichkeit der Gefäßzellen für den Gefäßwachstumsfaktor wie auch die Bewegung oder Stillstand der Frontzelle, ähnlich wie wir dies bei den Axonen kennen gelernt haben. Damit hat Frau Acker-Palmer erneut ein weiteres spannendes Gebiet zeitgemäßer biomedizinischer Forschung betreten, Paul Ehrlich hätte daran sicher seine Freude gehabt.

Ich hoffe, auch Sie meine Damen und Herren des Kuratoriums, schätzen diese wissenschaftlichen Arbeiten, die hier mit dem Paul-Ehrlich und Ludwig-Darmstaedter- Nachwuchspreis geehrt werden. Für diese Möglichkeit möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken.

Zum Schluss noch eine kritische Bemerkung. Die bisherigen Preisträgerinnen und Preisträger arbeiteten an Universitäten, an Max-Planck-Instituten und am Deutschen Krebsforschungszentrum. Leider konnte bisher keine Nomination aus der unmittelbar klinischen Forschung diesen Preis erlangen. Der enge Kontakt zu Patienten ist sicherlich für viele Ärzte eine starke Motivation, sich den erlebten Problemen auch in der Forschung zu widmen. Dies auf einem Niveau zu tun, das Exzellenzkriterien standhält, ist leider nur in Ausnahmefällen möglich, da auch in Universitätskliniken wirtschaftliche Kriterien vor der Möglichkeit zu wissenschaftlicher Durchdringung stehen. Hierin liegt ein gesamtgesellschaftliches Problem, vor dem wir nicht die Augen verschließen dürfen.

Doch nun zurück zu Frau Prof. Acker-Palmer.

Liebe Amparo, Du hast Deinen beruflichen Weg mit spannenden Fragestellungen gepflastert und mit sicherem Gespür am möglichen Erfolg orientiert. Dies führte Dich im Rahmen einer zeitlich befristeten Professur zur Gruppe exzellenter junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Exzellenzcluster "Macromolecular Complexes" an die Goethe-Universität und nun auch hierher in die Frankfurter Paulskirche als Preisträgerin des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter-Nachwuchspreises. Ich wünsche Dir für die weitere Arbeit viele großartige Forschungsergebnisse und eine dauerhafte Bindung an unsere Universität. Herzlichen Glückwunsch!