

Ein Schuss visionäre Verrücktheit

Der Biochemiker Andreas Plückthun ist ein Pionier der Proteinforschung. Ihm ist es gelungen, im Reagenzglas massgeschneiderte Proteine herzustellen. Nun ist er für sein Lebenswerk ausgezeichnet worden. Von Simona Ryser

Es ist fast so, als würde er danach suchen, was die Welt im Innersten zusammenhält. Nur: In diesem Innersten tut sich eine Unendlichkeit auf, die das menschliche Denken übersteigt. Doch so etwas kann Andreas Plückthun nicht vom Forschen abhalten. Der Professor für Biochemie und Direktor des Biochemischen Instituts der Universität Zürich hat immer wieder scheinbar Unmögliches geschafft. Das ist nicht unbemerkt geblieben: In diesem Jahr wurde er für seine wissenschaftlichen Leistungen mit dem Christian B. Anfinsen Award für sein Lebenswerk als «Pionier des Protein-Engineering» geehrt.

Zauberlehrling am Max-Planck-Institut

Als Plückthun vor gut 30 Jahren als frischgebakener Gruppenleiter nach seiner Postdoc-Zeit in Harvard beim Genzentrum am Max-Planck-Institut in München mit seinem Forschungsprojekt vorstellig wurde, war der damalige Institutsleiter zunächst etwas skeptisch. Was für ein Zauberlehrling ihm da ins Institut gekommen sei, mag er sich wohl gedacht haben. Plückthun hatte die Idee, Antikörper in Bakterien herzustellen und gezielt zu verändern. Antikörper konnten seit den 1970er-Jahren über Zellfusionen aus Mäusen gewonnen werden. So konnten spezifische Mäuse-Antikörper geerntet werden. Diese waren aber nicht für Therapien am Menschen verwendbar, weil sie starke Abstossungsreaktionen hervorriefen.

Andreas Plückthun muss mit seiner Idee das Vertrauen des Institutsleiters wohl doch gewonnen haben, jedenfalls liess er ihn gewähren. Im Gegensatz zu anderen Forschungsgruppen, die dasselbe schon erfolglos versucht und aufgegeben hatten, blieb Plückthun dran. Nach einiger Zeit konnten er und sein Team den Durchbruch vermelden: Erstmals gelang es, Antikörper auf rein gentechnischem Weg ohne den Einsatz von Versuchstieren zu synthetisieren. Der innovative Forscher scheint es sich geradezu zur Aufgabe

gemacht zu haben, das zu versuchen, was andere für undenkbar halten. Mit einem Schuss visionärer Verrücktheit und einem bewundernswerten Durchhaltewillen hat Plückthun schon manche biochemische Nuss geknackt.

Bei dieser Art Forschung gehe es um das Management des Unbekannten, erklärt der Biochemiker. Im Team wird diskutiert, abgewogen, eruiert. Warum geht ein Versuch schief? Was haben wir übersehen? Wo liegt der Fehler? Trial and Error, eine Mischung zwischen Kalkül und Zufall, zwischen offenem, kreativem Denken und Interpretieren und logischem Schliessen und Analysieren – so tasten sich die Wissenschaftler voran, bis sie wieder auf festen Boden kommen.

Plückthun ist in Heidelberg aufgewachsen. Man kann sich gut vorstellen, wie der Bub mit Bauklötzen gespielt und im Keller gebastelt hat.

«Das Undenkbare erreicht man nur mit viel Geduld, Durchhaltewillen – und Risikofreude.» Andreas Plückthun

Anders als seine Eltern, die Arzt und Zahnärztin waren, wollte er sich weniger mit Individuen beschäftigen als herausfinden, woraus der Mensch und die Natur gebaut sind. So entschied sich der junge Plückthun für die kleinsten Bausteine, die Moleküle, und begann 1975 mit dem Studium der Chemie an der Universität Heidelberg. Nach einigen Semestern bemerkte er, dass in Deutschland noch wenig über Proteine geforscht wurde. So reiste er in die USA nach San Diego. Dort promovierte er 1982 an der University of California im Fachgebiet Proteine. Als Postdoktorand holte er sich dann bei Jeremy Knowles an der Harvard University das Rüstzeug für den damals neuen Forschungszweig Genetic Engineering. Plückthun lächelt. Nun hatte er sein Handwerkszeug beisammen: Er wusste, wie er durch Manipulation von Genen Proteine verändern konnte – was

zu jener Zeit, in den 1980er-Jahren, überhaupt zum ersten Mal möglich wurde.

Der Biochemiker streicht sich durchs Strubbelhaar und lacht, als wäre er noch der vermeintliche Zauberlehrling am Max-Planck-Institut. Aus seinem ersten biochemischen Erfolg, der Synthetisierung von Antikörpern, ging eine riesige Bibliothek künstlicher Antikörper hervor, die heute als Basis für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen verschiedenste Krankheiten dient. Das war der erste Streich, doch der zweite folgte sogleich.

Der Traum der Biochemiker ist, im Reagenzglas massgeschneiderte Proteine herzustellen, die sich an ein bestimmtes Zielprotein binden und so dessen Funktion beeinflussen können. Allerdings ist die Berechnung, wie ein Protein aussehen muss, damit es sich präzise an ein anderes anfügt, derart komplex, dass selbst Computermodelle irgendwann mit ihrem Latein am Ende sind. Manche Forschungsgruppe hat angesichts solcher Schwierigkeiten schon kapituliert.

Nicht so Andreas Plückthun. Der Schalk blitzt in seinen Augen. Nach vielen Jahren Tüfteln und Experimentieren im Labor hat er eine Methode gefunden, die funktioniert – indem die Natur nachgeahmt wird. Ganz nach Darwins evolutio-

närem Prinzip – Variation, Selektion, plus zyklischer Wiederholung – mutieren die Moleküle im Reagenzglas, bis sich dasjenige mit den gesuchten Eigenschaften zeigt. Mitterweile hat sich diese revolutionäre Suchstrategie in den Labors etabliert.

Ein schlechter Schöpfer

Ist der Biochemiker so etwas wie ein Schöpfer? Plückthun nickt. Ja. Allerdings sei er ein schlechter Schöpfer. Je näher er mit seiner Forschung dem Innersten des Lebens komme, desto bescheidener werde er. Alles sei viel komplexer als erwartet. Selbst wenn es eines Tages gelingen sollte, die Mutation von Molekülen zum Beispiel während 300 Generationen zusammenzufassen – statt nur während vier, fünf Generationen, wie es zurzeit möglich ist –, so könne man die Natur nie erreichen, sagt Plückthun.



Woher nimmt der Professor die Kraft und das Vertrauen für die waghalsigen Experimente? «Man muss etwas riskieren, es wagen, auch mal im Dunkeln zu tappen und nicht nur im vertrauten Schein der Lampe bleiben», sagt der Biochemiker. Das Wissenschaftssystem entwickle sich in die falsche Richtung, erklärt er. Es ziele immer stärker auf schnelle Resultate und fokussiere zu stark auf das Planbare. «Das Undenkbare erreicht man aber nur mit viel Geduld, Durchhaltewillen – und Risikofreude», sagt Plückthun.

Mit Viren kranke Zellen umprogrammieren

Noch problematischer findet er die Pharmaindustrie, die wenig risikofreudig sei. Sie wolle nur Ergebnisse, die schnell, sicher und lukrativ seien, was fundamentale Neuerungen praktisch unmöglich macht. Er mache keine Auftragsforschung, sagt Plückthun vehement: «Trotzdem müssen die Erkenntnisse der Grundlagenforschung in der medizinischen Realität ankommen.» Deshalb hat er mehrere Spin-offs mitgegründet. Die beiden biotechnologischen Unternehmen Morphosys und Molecular Partners treiben die Resultate aus der universitären Forschung weiter voran und entwickeln Wirkstoffe. Zurzeit etwa ist bei Molecular Partners ein Medikament gegen Makuladegeneration, eine Augenerkrankung, in klinischer Prüfung. Zudem arbeitet die Firma an einem Wirkstoff gegen Krebs. Seine dritte Mitgründung, die Biotechfirma G7 Therapeutics, befasst sich mit stabilisierten Rezeptorproteinen, die eines Tages die gezielte Synthese von Wirkstoffen ermöglichen sollen.

Und was ist sein Zukunftsprojekt? Plückthun räuspert sich. Es sei eine zwar wahnwitzige, aber nicht hoffnungslose Idee. Der Biochemiker will versuchen, mit Hilfe von Viren kranke Zellen umzuprogrammieren. Und zwar derart, dass diese therapeutische Proteine für sich und die kranken Nachbarzellen herstellen und sekretieren. «Es wäre schon cool, wenn das funktionieren würde», Andreas Plückthun lacht verschmitzt. Seine Experimentierlust scheint unerschöpflich.

Kontakt: Prof. Andreas Plückthun, plueckthun@bioc.uzh.ch

«Das Herz wird niemals dement»

Demenzkranken werden zu Unrecht stigmatisiert. Im Gespräch mit Roger Nickl und Thomas Gull plädieren der Kulturwissenschaftler Harm-Peer Zimmermann und der Arzt Albert Wettstein für ein Umdenken.

Herr Wettstein, Herr Zimmermann, die Zahl der Menschen, die von Demenz betroffen sind, steigt stetig an. Werden wir immer dementer?

Albert Wettstein: Nein, aber wir werden immer älter. Ein immer grösserer Teil der Menschen kann die ganze Lebensspanne ausschöpfen. Das ist ein unglaublicher zivilisatorischer Fortschritt, der wie alles zwei Seiten hat. Wenn man älter wird, steigt auch das Risiko, mit gewissen Krankheiten konfrontiert zu werden – Krebs, Hirnschlag und wohl am meisten gefürchtet Demenz. Was man aber auch sagen muss: Obwohl wir immer älter werden und damit das Demenzrisiko steigt, hat sich der Anteil der Demenzkranken

kranken übertrieben schnell abläuft. Die Krankheit enthält aber auch Elemente des gesunden Alterns. Insbesondere die damit verbundene Abhängigkeit, die vielen Angst macht, ist ein völlig natürlicher Bestandteil des Alters. Sie sollte nicht nur negativ konnotiert sein.

Zimmermann: Ich sehe Demenz als eine Herausforderung für unsere Gesellschaft, die durchaus Positives bewirken kann, weil sie uns auf die Probe stellt. Demenz führt uns in eine Grenzsituation, in der wir darüber nachdenken müssen, wie wir leben wollen. Eine ganz einfache Frage, die sich jeder und jede einmal stellen sollte, lautet: Wie möchtest du leben, sollte dich eine Demenz ereilen? Demenz zu verteufeln, ist einfach. Wenn wir aber anlässlich dieser besonders stigmatisierten und problematisierten Krankheit über Gesellschaft nachzudenken beginnen, lernen wir viel über unser Zusammenleben. Aus meiner Sicht sollten wir Möglichkeiten des Aufgehobenseins und des Miteinanders schaffen – etwa demenzfreundliche Kommunen, Caring Communities, die eben nicht nur Demenzkranken zugutekommen.

Wettstein: Das ist das Stichwort. Auch in der Demenzstrategie des Bundes ist die demenzfreundliche Gemeinde ein wichtiger Punkt. Wir brauchen eine Solidarität der Gesunden, der Gemeinden, der Verantwortlichen, der Politiker, um diese Menschen mit einem Defizit als vollwertige Mitglieder aufzunehmen und uns entsprechend anzupassen.

Wie muss man sich eine solche demenzfreundliche Gemeinde vorstellen?

Wettstein: Es geht darum, dass man in einer Gemeinde toleriert und akzeptiert, dass es Leute mit bestimmten Schwächen gibt. Leute, die beispielsweise in einen Laden gehen und, weil sie verwirrt sind, sich etwas nehmen, ohne zu bezahlen. Diese Menschen muss man angemessen behandeln und darf nicht gleich die Polizei holen.

«Beim Nachdenken über Demenz lernen wir viel über unser Zusammenleben.» Harm-Peer Zimmermann

pro Altersgruppe in den letzten dreissig Jahren markant verringert.

Harm-Peer Zimmermann: Zugleich wird unsere Aufmerksamkeit für Demenz immer höher. Das liegt daran, dass wir in einer Gesellschaft leben, die stark auf individuelle Selbständigkeit und kognitive Leistungsfähigkeit bedacht ist. Der normal funktionierende Mensch in einer neoliberalen Ökonomie muss immer richtig ticken, der hat keine Probleme mit der Kognition. Er ist aufmerksam und komplett präsent. Alles, was diesem Ideal einer kognitiv hochsensiblen Gesellschaft nicht entspricht, wird zum Problem. Deshalb wird Demenz meist negativ wahrgenommen.

Das heisst, Demenz wird zu einem Gegenbild, das den Normen, die die Gesellschaft hochhält, widerspricht?

Wettstein: Ja, Demenz kann man als eine krankhafte Form der Hirnalterung verstehen. Das ist ein normaler Prozess, der allerdings bei Demenz-