

Laudatio
von
Prof. Dr. Andreas Radbruch

anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-
Nachwuchspreises 2012

an
Prof. Dr. Kathrin Maedler

Paulskirche, Frankfurt am Main
14. März 2012

Es gilt das gesprochene Wort.

Meine sehr verehrten Damen und Herren,
es ist mir ein ganz besonderes Vergnügen, Ihnen Frau Professor Kathrin Maedler vorzustellen, ausgezeichnet mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2012.

Diabetes mellitus, eine Krankheit, die allein in Deutschland rund 10% der Bevölkerung betrifft, weltweit 285 Millionen Menschen, Tendenz rasant steigend. Unheilbar. Eine der ganz großen Herausforderungen der biomedizinischen Forschung. Dieser Forschung hat sich Kathrin Maedler verschrieben.

Nach dem Studium der Pharmazie in Wien und einem Intermezzo als Apothekerin in Hannover, hatte sie das Glück, von Marc Donath in Zürich als Doktorandin angenommen zu werden. Von 2000 bis 2003 arbeitete sie in einer der besten Arbeitsgruppen der Diabetes-Forschung weltweit. Und sie trug selbst in bemerkenswerter Weise zum Renommee dieser Gruppe bei, bevor sie ihre eigene Forschungsgruppe gründete, zunächst, von 2005 bis 2008 an der Universität von Kalifornien in Los Angeles, am Larry-Hillblom-Forschungszentrum, dann, seit 2008, an der Universität Bremen, am Zentrum für biomolekulare Interaktionen. Seit 2008 gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Emmy-Noether-Programms, seit 2010 durch den Europäischen Forschungsrat, eine hohe Auszeichnung. Was ist so beeindruckend an der Forschung von Kathrin Maedler? Um das zu verstehen, gestatten Sie mir eine kurze Einführung in ihr Forschungsgebiet, die Zuckerkrankheit, den Diabetes mellitus.

Diabetes mellitus, „honigsüßer Durchfluss“: Der Name deutet an, woran man die Krankheit erkennt. Der Urin der Patienten schmeckt süß. Irgendwas ist also mit dem Zuckerstoffwechsel nicht in Ordnung. Der Zuckerstoffwechsel wird von dem Hormon Insulin kontrolliert und dieses Hormon wird von den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet. Insulin fordert die Zellen des Körpers auf, Zucker (Glukose) aus dem Blut aufzunehmen und daraus Energie zu machen, oder ihn als Stärke (Glykogen) zu speichern. Es hemmt die Rückwandlung der körpereigenen Reservestärke in Zucker. Es ist offensichtlich, dass die Produktion von Insulin genau geregelt sein muss, um den Stoffwechsel an das Nahrungsangebot und den Energiebedarf anzupassen. Läuft hier etwas schief, kann das drastische Konsequenzen haben, eben Diabetes mellitus. Wie man sich leicht vorstellen kann, haben Störungen des Zuckerstoffwechsels eine Vielzahl von direkten und indirekten pathologischen Konsequenzen, von Bluthochdruck, Herzinfarkt und Schlaganfall, über Gefäßerkrankungen bis zum diabetischen Koma. Rund die Hälfte aller Amputationen in Deutschland geht auf Diabetes-assoziierte Durchblutungsstörungen zurück.

Heilen kann man Diabetes nicht. Behandelt werden die Patienten durch Gabe von Insulin, lebenslang. Man kann sich leicht vorstellen, dass die therapeutische Gabe von Insulin langfristig nie so genau an den wechselnden Bedarf angepasst werden kann, wie es die gesunde, körpereigene Regelung leisten kann. Das zentrale Ziel der Forschung muss es sein, die Ursache des Insulinmangels zu erkennen. Erst dann kann man an neue Therapien denken, die die Krankheit vielleicht sogar einmal heilen können. Hier setzt Kathrin Maedler an. Sie hat die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse ins Visier genommen.

Den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse kommt bei Diabetes eine Schlüsselrolle zu. Sie liegen dort in kleinen Gruppen vor, den „Langerhans’schen Inseln“. Sie produzieren das Insulin. Werden sie von Lymphozyten angegriffen, kommt es zur Autoimmunerkrankung „Diabetes vom Typ 1“. Diese Form ist eher nicht so häufig, weniger als 10% der Diabetespatienten leiden daran. Aber was ist mit den anderen 90% der Diabetespatienten, die an Diabetes vom Typ 2 leiden? Früher nahm man an, dass diese Patienten unempfindlich gegen Insulin werden, ihre Zellen können die Signale des Insulinrezeptors nicht mehr effektiv verarbeiten. Doch in den letzten Jahren zeigte sich, dass das nicht alles sein kann. Auch beim Diabetes vom Typ 2 ist die Beta-Zelle der Bauchspeicheldrüse betroffen.

Kathrin Maedler hat an dieser neuen Sicht auf die Ursachen des Diabetes entscheidenden Anteil. Bereits im Rahmen ihrer Doktorarbeit konnte sie zeigen, dass sowohl Fette als auch Zucker, wenn sie ständig im Überfluss vorhanden sind, die Beta-Zellen in den Selbstmord treiben können. „Too much of a good thing“ ist eben nicht immer „just wonderful“, wie Mae West es einmal formulierte. Unser Körper ist nicht dafür gebaut, dauernd Nahrung im Überfluss zur Verfügung zu haben.

Beeindruckend an dieser ersten Arbeit, und kennzeichnend für die weitere Entwicklung von Kathrin Maedler ist es, dass sie nicht bei der Beschreibung des Phänomens stehen bleibt, sondern den molekularen Mechanismus aufdeckt. In diesem Fall konnte sie zeigen, dass chronischer Zuckerüberschuss in den Beta-Zellen die Expression des Fas-Rezeptors induziert, der durch den Fas-Liganden benachbarter Zellen aktiviert wird und dann den programmierten Zelltod der Beta-Zellen einleitet. Wie beim Typ 1 könnte also auch beim Typ 2 Diabetes der Verlust von Beta-Zellen zur Krankheit führen. Gibt es vielleicht noch mehr Gemeinsamkeiten? Induziert ein chronischer Zuckerüberschuss den Zelltod der Beta-Zellen direkt oder indirekt? Ist vielleicht das Immunsystem auch an der Pathogenese der Typ 2 Diabetes beteiligt? Tatsächlich fand Kathrin Maedler bereits während ihrer Doktorarbeit erste Hinweise darauf. Sie konnte zeigen, dass chronischer Zuckerüberschuss Beta-Zellen dazu bringt, den Botenstoff Interleukin-1 β zu produzieren, der seinerseits die Expression des *fas* Gens induziert. Wie der Name schon sagt, war Interleukin-1 der erste Botenstoff des Immunsystems, dessen Gen identifiziert wurde, das erste Interleukin. Interleukin-1 β signalisiert dem Immunsystem „Stress“. Interleukin-1 β Signale aktivieren den Transkriptionsfaktor NF κ B und erlauben so der Zelle, auf den Stress zu reagieren. Zellen des Immunsystems werden aktiviert, sie beginnen eine Entzündungsreaktion, mit dem Ziel, die Ursache des Stresses zu beseitigen, vielleicht ein pathogenes Bakterium oder auch einfach nur die vielen toten Zellen einer Verletzung. Andere Zellen des Körpers versuchen zunächst einmal, sich der Stresssituation anzupassen. Völlig unerwartet war die Beobachtung von Kathrin Maedler, dass Beta-Zellen auf den Stress eines ständigen Überangebots an Blutzucker mit dem Stresshormon Interleukin-1 β reagieren und dadurch in den programmierten Zelltod getrieben werden. Natürlich kann die Beta-Zelle auch durch Interleukin-1 β von anderen Zellen, zum Beispiel von Zellen des Immunsystems, in den programmierten Zelltod getrieben werden. So könnte auch Stress von Infektionen zu einem Absterben der Beta-Zellen führen, und damit zum Diabetes. In vorbildlicher Weise hat Kathrin Maedler dieses Konzept in den vergangenen Jahren ausgearbeitet, hat gezeigt, dass isolierte humane Beta-Zellen so reagieren, und Beta-Zellen im Mausmodell, hat die Signalwege genau untersucht und gezeigt, unter welchen Umständen in der Bauchspeicheldrüse von welchen Zellen Interleukin-1 β gemacht

werden kann, aber auch andere Entzündungsmoleküle, so das Chemokin CXCL10. Jetzt wird die therapeutische Rettung der Beta-Zelle möglich, durch Blockade der Entzündung, durch Blockade von Interleukin-1 β . Die Natur hat uns bereits eine Möglichkeit aufgezeigt, den Interleukin-1 β Antagonisten, der bei der Regulierung der Aktivität von Interleukin-1 β im Körper eine zentrale Rolle spielt. Es gibt ihn in rekombinanter Form als sogenanntes „Biologisches Medikament“ oder „Biologikum“, er heisst Anakinra, Handelsname Kineret (der Firma AMGEN), und er wird seit Jahren erfolgreich bei der Behandlung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis eingesetzt. Aufbauend auf den Arbeiten von Kathrin Maedler, in denen sie gezeigt hat, dass Typ 2 Diabetes auch eine Entzündungskrankheit ist, wird Anakinra jetzt auch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eingesetzt. Mit Erfolg. Natürlich kann diese Therapie langfristig nur Erfolg haben, wenn sie begleitet wird von einer Änderung der Ernährung, die das ständige Überangebot an Zucker und damit den Stress für die Beta-Zellen abbaut. Weniger ist eben manchmal mehr! Auch dieser Rat ergibt sich aus den Arbeiten von Kathrin Maedler.

Eine beeindruckende Leistung! Ich gratuliere der Preisträgerin!