

Laudatio

von

Prof. Dr. Thomas Braun

anlässlich der Verleihung des

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-

Nachwuchspreises

2023

an

Dr. Dr. Leif S. Ludwig

Paulskirche, Frankfurt am Main

14. März 2023

Anrede,

der menschliche Organismus setzt sich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen zusammen. Während der Embryonalentwicklung ändert sich das Schicksal vieler dieser Zellen, aber auch im ausgereiften Organismus ereignen sich diverse Zustandsänderungen. Der britische Entwicklungsbiologe und Philosoph Conrad Waddington (1905-1975) hat für diese Vorgänge die Metapher einer Berglandschaft gewählt, in der eine Reihe von Kugeln einen Hügel hinunterrollen. Die Kugeln orientieren sich an den Aussparungen des Hanges und kommen an den tiefsten Punkten zur Ruhe. Diese Endpunkte stehen für die Erreichung bestimmter Zellschicksale, d. h. für verschiedene Zelltypen. Ein klassisches Beispiel ist das blutbildende System, in dem aus Stamm- und Vorläuferzellen differenzierte rote und weiße Blutkörperchen entstehen. Ähnliche Prozesse laufen auch in soliden Organen ab, entweder bei kontinuierlichen Erneuerungsvorgängen, wie etwa im Darmepithel und in der Haut, oder auch in verstärktem Ausmaß nach Organschädigungen in verschiedenen Geweben, wie dem Gefäßsystem, der Leber und in Muskeln. Die umfassende Kenntnis solcher Prozesse während der Entwicklung und Regeneration von Geweben und Organen gewährt Einblicke in die molekularen Mechanismen, welche Zustandsänderungen kontrollieren. Hieraus ergeben sich Anhaltspunkte, wie Zellschicksale verändert werden können, um Regenerationsprozesse zu beschleunigen und Alterungsprozesse zu verlangsamen. Ebenso erlangen wir Einblicke in Prozesse, die krankhaften Veränderungen zu Grunde liegen, was insbesondere bei der Vorbeugung und Behandlung von Krebserkrankungen wichtig ist.

Wie kann das Schicksal von Zellen im Organismus bestimmt werden? Der Goldstandard für die Verknüpfung von Zellzuständen über Zeiträume hinweg basiert auf der Kennzeichnung einer einzelnen Zelle zu einem frühen Zeitpunkt, um den Zustand ihrer Nachkommen zu einem späteren Zeitpunkt zu verfolgen. In verschiedenen Modellorganismen werden derartige, meist auf genetischen Methoden basierende Verfahren, seit vielen Jahren sehr erfolgreich eingesetzt. Beim Menschen ist dies aus naheliegenden Gründen nicht möglich. Es müssen andere Ansätze gefunden werden. So ist es denkbar, spontane Mutationen, die in einzelnen Zellen des Menschen auftreten, als Markierung zu nutzen, um das Schicksal dieser Zellen über die Zeit hinweg zu verfolgen.

Der heutige Preisträger, Herr Dr. Leif Ludwig hat entscheidende Beiträge geleistet, diese Ideen umzusetzen und zum Durchbruch zu führen. Es ist mir daher eine große Freude und Ehre Ihnen

heute Herrn Dr. Ludwig vorzustellen, der für seine wegweisenden Arbeiten in den Bereichen der Blutbildung und Genetik mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter Early Career Award 2023 ausgezeichnet wird.

Leif hat eine für Deutschland eher ungewöhnliche Karriere gewählt. Er studierte zuerst in seiner Heimatstadt Berlin Biochemie an der Freien Universität, schloss dann aber ein Medizinstudium an der Charité Universitätsmedizin Berlin an. Während dieser Zeit schrieb er zwei Doktorarbeiten und verstand es in seiner Ausbildung zum Biochemiker und Arzt immer wieder verschiedene Fachrichtungen miteinander zu verbinden. Leif untersuchte insbesondere das Blut- und Immunsystem, einzelne Mutationen, aber auch das gesamte Genom, um dessen Regulation besser verstehen zu können. Hierbei hatte er immer fest den Blick auf die Ursachen von Erkrankungen gerichtet. Echte Durchbrüche ergeben sich an den Schnittstellen verschiedener Disziplinen. Diese Weisheit hat Leif beherzigt, was ihn in die Lage versetzt hat immer wieder neue Räume für Innovationen zu erschließen.

In seiner Doktorarbeit am Whitehead Institute of Biomedical Research in Cambridge, USA studierte er die Bildung roter Blutkörperchen. und wie diese durch Mutationen und genetische Varianten beeinflusst wird. In einer ersten wegweisenden Arbeit gewann er dabei wichtige Einsichten in die Pathologie der sogenannten Diamond-Blackfan Anämie, einer Erkrankung, welche durch genetische Defekte des Ribosoms gekennzeichnet ist. Leif entdeckte, dass bei dieser Erkrankung vor allem die Proteinsynthese eines ganz bestimmten Faktors (GATA1) empfindlich gestört ist, der die Aktivität verschiedener Gene reguliert. Für diese frühen Arbeiten wurde Leif durch gleich zwei Promotionspreise ausgezeichnet, den 'Elisabeth-Gateff-Preis,' der Gesellschaft für Genetik und den 'MINT Excellence' Preis der Manfred Lautenschläger Stiftung. Diese Arbeit bereitete auch den Weg für einen Gentherapieansatz, welcher gegenwärtig in Entwicklung ist.

Als Postdoktorand am Broad Institute of MIT and Harvard begann Leif sich dann seinem jetzigen Forschungsgebiet zu widmen, der Verfolgung von Zellschicksalen im menschlichen Körper, dem sogenannten '*cell lineage tracing*'. Wie bereits ausgeführt, hilft die genaue Kenntnis der Verwandtschaftsverhältnisse den Entstehungsort und den Entstehungszeitpunkt erkrankter Zellen zu bestimmen und dann vorbeugend einzugreifen. Theoretisch markieren spontan auftretende Mutationen in unserem Erbgut (z.B. während der Zellteilung) einzelne Zellen und erlauben so bei wiederholter Isolation über die Zeit hinweg die Bestimmung des Zellschicksals.

Jedoch ist die Detektion von Mutationen im Zellkern trotz modernster Methoden sehr teuer und fehleranfällig. Leif kam die überaus schlaue Idee, sich auf den Nachweis natürlicher Mutationen in den Mitochondrien, den Kraftwerken unserer Zellen, zu konzentrieren. Mitochondrien verfügen über ein eigenes, recht kleines Genom, was aber in vielen Kopien in einer einzelnen Zelle vorkommt. Dieser Umstand erleichtert naturgemäß die Untersuchung von Erbgutveränderungen im Vergleich zum Zellkern, wo Genmutationen lediglich in einer einzelnen Kopie vorliegen. Darüber hinaus tragen Mitochondrien sehr viele Mutationen, welche mit Hilfe modernster Einzelzell-Sequenzierungstechnologien (*Single Cell-Omics*) in einer großen Anzahl von Zellen untersucht werden können.

Die von Leif entwickelten Analyseverfahren erlauben in einer zuvor nie dagewesenen Art und Weise, die Verwandtschaftsverhältnisse von Zellen in verschiedenen Organen des Menschen, wie z. B. im Blut, zu verstehen. Leif setzt die Technik insbesondere dazu ein, um zu erkennen, wann und wo eine Krebszelle oder eine degenerative Veränderung entsteht. Weiterhin erlauben die von Leif entwickelten Methoden, Veränderungen im mitochondrialen Genom im Krankheitsgeschehen in einer nie dagewesenen Genauigkeit aufzulösen, was neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Ich persönlich hoffe, dass Leif in Zukunft auch solide Organe, wie das Herz-Kreislaufsystem und die Lunge, in seine Untersuchungen einbezieht oder andere Forscher und Forscherinnen inspiriert, dies zu tun. Der potentielle Erkenntnisgewinn solcher Untersuchungen ist atemberaubend und gibt Anlass zu größtem Optimismus.

Gegenwärtig leitet Leif am Berliner Institut für Gesundheitsforschung der Charité und dem Max-Delbrück Centrum eine durch das Emmy Noether Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Arbeitsgruppe, mit der er seine faszinierenden Methoden und Konzepte weiterentwickelt.

Mit dem Paul Ehrlich und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis zeichnen wir heute einen ohne Zweifel außergewöhnlichen Wissenschaftler und Arzt aus, der auf vielfältige und kreative Weise die biomedizinische Forschung vorantreibt. Die Vita von Leif zeigt in inspirierender Weise, dass echte Innovationen häufig durch das Beschreiten ungewöhnlicher Wege und dem Verfolgen scheinbar verrückter Ideen ermöglicht werden.

Lieber Leif, Dir und Deiner Arbeitsgruppe wünsche ich viel weiterhin viel Erfolg.

Herzlichen Glückwunsch zum Paul Ehrlich und Ludwig-Darmstaedter Early Career Award.