



Gespräch mit Georg Friedrich (Fritz) Melchers

Berlin, 5. Juli 2013

Teil 1: Austausch mit Israel

UD: Sie haben Chemie studiert, in molekularer Genetik in Köln bei Hans Zachau promoviert, waren dann von 1965 bis 67 Postdoc am Salk Institute for Biological Studies in La Jolla, und von 1968 bis 69 am MPI für Molekulargenetik in Berlin. 1970 wurden Sie dort Senior Research Assistant. Von dort gingen Sie für einige Wochen an die Abteilung für Chemische Immunologie des Weizmann Institute. Darüber würde ich gerne mehr erfahren.

Wann und warum entschieden Sie sich für die molekulare Immunologie?

FM: Max Delbrück war ein Freund meiner Eltern. Als er in Köln war, habe ich mich entschlossen, dort zu promovieren. Nach der Promotion sprach ich mit Max, der sehr einflussreich war, darüber, was ich nach der t-RNA Strukturanalyse in Hans-Georg Zachaus Labor machen könnte. Er meinte, eine Möglichkeit sei das Salk Institute, dort suchten Mel Cohn und Ed Lennox Mitarbeiter. So habe ich mich dort beworben, und Lennox hat mich auf Delbrücks Empfehlung genommen. Er war ehemaliger Physiker, am Manhattan-Projekt beteiligt, später bei Max in Nashville, Tennessee. Ich war drei Jahre am Salk Institute, habe auf dem Gebiet der Antikörperproduktion und -sezernierung gearbeitet und dabei versucht, Mechanismen des intrazellulären Transports aufzuklären. Ich war immer auch an den Zellen hinter den Molekülen interessiert.

In Deutschland durfte ich bei Thomas Trautner am MPI für Molekularbiologie an eigenen Projekten arbeiten. Diese lagen auf dem Gebiet der B-Lymphozyten und Antikörper. Trautner schlug vor, eine Serie von Seminaren über neuere Gebiete der Immunologie zu machen. Deren Motto war: Warum ist die Immunologie interessant? Mein Problem war, dass ich Immunologie nicht kannte. Aber ich erhielt durch diese Seminare einen starken "boost", der noch vertieft wurde, als Trautner vorschlug, dass ich Kollegen dazu einlade. So organisierte ich ein Symposium über Immunologie mit Rajewsky, Jerne, Diamantstein, Klaus Hartmann und vielen anderen. Dadurch wurde Jerne, der damals Direktor des Basel Instituts für Immunologie war, auf mich aufmerksam und lud mich dorthin ein.

Ich bin zwei oder drei mal nach Basel gefahren, war schockiert davon, wie er das Institut geplant hat, nämlich chaotisch, wurde dann aber überzeugt, dass das ein wunderbarer Weg, ein Institut zu leiten und arbeiten zu lassen. Es muss eine Offenheit bestehen hinsichtlich verschiedener Fragestellungen und Forschungsrichtungen, man kann nicht nur eine einzige Forschungsart vorgeben.

UD: Wie kam es zu Ihrem Besuch am Weizmann Institute?

FM: Ich hatte von der MPG einen Fünfjahresvertrag bekommen, um am MPI für Molekularbiologie zu arbeiten. Dann kam das Angebot einer permanenten Stelle am Basler Institut für Immunologie, so permanent wie solch ein Institut planbar war, nämlich von Roche versprochene 10 Jahre, das ich annahm. Ich habe dann die letzte Zeit in Berlin benutzt, nach Israel zu gehen. Der Kontakt kam durch Michael Sela zustande, den ich auf mehreren "meetings" in Deutschland kennenlernte. Sela hat mich dann als Gastforscher an sein Department for Chemical Immunology eingeladen.

UD: Was erhofften Sie sich von dem Aufenthalt?

FM: Ich wollte dort Antikörper gegen Kohlenhydratgruppen von Antikörpern, die Glykoproteine sind, machen. Meine Hypothese war, dass Antikörper durch stufenweise Anhängung von Kohlenhydraten durch intrazelluläre Membrane zur Oberfläche der Zelle transportiert werden können. Daraus ist aber nichts geworden, Es waren ebenso unerfolgreiche Experimente wie die, den T-Zellrezeptor zu finden, was ich später in Stanford versuchte. Dieser Rezeptor wurde erst später molekularbiologisch gefunden. Diese Arbeiten am T-Zellrezeptor von vielen Arbeitsgruppen führten übrigens zu einer Krise in der Immunologie. Ende der 1970er Jahre wollte jeder den Rezeptor gefunden haben, aber alles war falsch.

The new technologies: cloning and expression and sequencing of genes, cloning of lymphocytes and hybridomas, monoclonal antibodies and fluorescence-activated cell sorting (FACS) put immunology on a new, very improved basis for experimentation.

Um zum Weizmann Institute zurückzukommen: Durch Sela erhielt ich ein Gentner Stipendium, und ich verbrachte etwa vier Monate dort. Der Kommentar meines Vaters zu meiner Entscheidung nach Israel zu gehen, war nur: "Dass Du Dich traust nach Israel zu fahren, ich würde mich zu Tode schämen." Er hat während des Krieges, als er Schriftleiter der Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre war, ein Manuskript von Mengele über seine "humangenetische" Forschung zur Veröffentlichung geschickt bekommen. Mein Vater hat es liegen gelassen, nichts damit gemacht. Das war fast lebensgefährlich.

UD: D.h. er wusste was passierte; viele seiner Kollegen gaben vor, es nicht zu wissen.

FM: Ja, er wusste es. Er sagte oft: "Das einzige, was ich mir vorwerfen kann, ist, dass ich noch lebe."

UD: Hat Ihr Vater je eine Einladung nach Israel erhalten?

FM: Ich weiß es nicht. Vermutlich nicht, denn seine Forschungsgebiete waren dort nicht verbreitet.

Sela war mit Westphal befreundet, einem früheren SS Obersturmbannführer. Ich habe ihn danach gefragt, seine Antwort aber nicht verstanden. Sie waren gute Freunde, trafen sich auf sehr vielen meetings. 1969 wurde die Gesellschaft für Immunologie in Freiburg unter Anwesenheit von Sela und Westphal gegründet. Meine Beziehung zu Freiburg bestand darin, dass ich mit Galanos und Lüderitz die Wirkungen von LPS auf B-Zellen untersucht habe.

In Rehovot hat sich Israel Pecht um mich gekümmert. Ich hatte eine wunderbare Zeit in Israel. bin mit dem Bus überall hingefahren. Es entstand eine gemeinsame Publikation mit Sela (in Immunochemistry 7, 1970), in der wir unsere vergebliche Suche nach Antikörpern gegen Glykoproteine beschrieben. Mit Sela verbindet mich eine lange Freundschaft, und ich bin auch mehrfach in Israel gewesen.

UD: Wie schätzen Sie die wissenschaftliche Fruchtbarkeit des Austauschs in der Immunologie mit Deutschland für das Weizmann Institute ein?

FM: Meine wissenschaftlichen Interessen wurden immer zellulärer, dazu gehören die Arbeiten an B-Zellen und Stammzellen. Da gab es am Sela'schen Teil des Weizmann Instituts niemanden, der sich dafür interessierte. Die Immunologie von Sela und seinen Mitarbeitern und auch die am Freiburger Institut, deren Schwerpunkt Endotoxinforschung war, waren stark von der Frage bestimmt: Was ist ein Antigen? Noch Jahre später war dort nicht klar, wie wichtig auch der zelluläre Teil war. Gründe sehe ich, abgesehen von fehlendem Interesse, in der Frage des Geldes. Die zelluläre Immunologie, für die sehr viele Geräte benötigt werden, ist erheblich teurer.

UD: Könnte es auch eine Rolle gespielt haben, dass Sela (wie auch Westphal) ursprünglich Chemiker waren? Aber Sie waren auch Chemiker.

FM: Es mag sein. Ich war Chemiker, erhielt aber massiven Einfluss von Biologen und Genetikern. Chemiker waren üblicherweise nicht an allgemein biologischen Fragen interessiert.

UD: Wie unterschieden sich Standard und Forschungsthemen am Weizmann Institute von der in Berlin und Deutschland allgemein?

FM: Die Israelis waren sehr gut im Bereich Computerwissenschaften, Mathematik, im Grunde in allem, was wenig Infrastruktur braucht. In Deutschland war dieser Teil der Forschung sehr unterentwickelt. Aber die zelluläre, biologische Immunologie war dort stärker. Eine Ausnahme war Yossi Haimovich. Er kam von Sela für einige Jahre an's Basel Institut für Immunologie. Sonst gab es kaum wissenschaftlichen Kontakt zwischen dem BII und dem Weizmann Institute, was aber auch damit zusammenhing, dass das Minervaprogramm fast ausschließlich auf Kooperation mit Deutschland zielte. Ein anderer Unterschied lag darin, dass die Mitarbeiter Selas viele Jahre in seinem Department blieben, während sich in Basel der Wechsel der Mitarbeiter viel schneller vollzog.

UD: Was war Selas Motivation, sich für die deutsche Forschung einzusetzen? Er sagte mir, dass er den Deutschen helfen wollte.

FM: Ich kann Ihnen sagen, was mir geholfen hat. Wir wussten, dass wir Deutsche international ein Problem hatten; überall war die Reserviertheit gegen Deutsche zu spüren. Helfen bedeutete, der jungen Generation zu helfen, wieder international akzeptiert zu werden. Hier hat Michael Sela gesagt, das muss geändert werden, und sein großes Verdienst liegt darin, dass er das systematisch gemacht hat.

Ich sehe die Verarmung in Deutschland, nachdem die Juden hinausgeworfen und ermordet wurden, bis heute. z.B: der Humor,

die Selbstkritik, die die deutschen Juden hatten, ist nicht mehr da. Eine solche Umgebung in Deutschland für die junge Generation zu schaffen, wäre gut. Aber wie?

Am Kölner Institut waren viele internationale Gäste, darunter auch jüdische Wissenschaftler, weil Delbrück ein großer Anziehungspunkt war. Dort habe ich die internationale Atmosphäre kennengelernt. Dann in Israel wurde eher das deutsch-israelische als das deutsch-jüdische Verhältnis betont.

Teil 2: Entwicklung der Immunologie

UD: Sie haben fundamentale Entdeckungen in der Entwicklung der B-Zellen und bestimmter Stammzellen gemacht. Ich würde gerne mehr über die Geschichte der Immunologie, und Ihre eigenen Beiträge darin erfahren. Zum Beispiel interessiert mich, ob es eine Parallele zur Entwicklungsbiologie gibt. Dieses Gebiet hat sich lange außerhalb der klassischen und molekularen Genetik bewegt. Durch die Synthese von Genetik und Entwicklungsbiologie gab es eine sprunghafte Entwicklung dieser Forschung (z.B. mit Entdeckung der developmental gene regulatory networks durch E. Davidson). Gab es einen ähnlichen Anstoß durch die Genetik in der Immunologie?

FM: Die Genetik und die Entdeckung der DNA Struktur hatten einen enormen Einfluss auf die Immunologie. Um ein Beispiel zu geben: Vor der Entdeckung der Vererblichkeit der Antikörper war ihre endlose Variabilität nicht erklärbar. Über Jahrzehnte gab es ratlose Publikationen. Dies änderte sich erst mit der Entdeckung des Aufbaus der Antikörper aus variablen und konstanten Teilen durch Hilschmann 1967 und der somatischen Rearrangements der Immunglobulingene, die für diese konstanten und variablen Regionen kodieren, durch Hozumi und Tonegawa 1975. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Antikörpergene als Segmente vererbt werden.

Die Immunologie hat allerdings auch die Molekularbiologie durcheinandergebracht. Die Vorstellung "ein Gen - ein Polypeptid" wurde gekippt, der Übermut der Molekularbiologen gedämpft. Jedenfalls war die ursprüngliche Interaktion zwischen Molekularbiologie und Immunologie sehr spannend.

Im Immunsystem geht es im Grunde darum, Individualität zu unterdrücken. Es gibt ein gigantisches System von Genen und Antikörpern, das darauf ausgerichtet ist, das Schlimmste zu verhüten.

UD: Damit sind Sie bei der Philosophie angelangt. Ich würde gerne noch einmal auf die Sackgassen in der Forschung zurückkommen, von denen Sie vorher sprachen, d.h., Ansätze, die sich als falsch oder nicht machbar erwiesen. Welche Rolle spielte hier die "lamarckistische" Vorstellung von Pauling, nach der Antikörper ihre Spezifität durch räumliche Anpassung an das Antigen erhalten? Dan Tawfik am Weizmann Institute hat sich in seiner Forschung über "conformational diversity" von Proteinen und deren Bedeutung für die Evolution darauf bezogen.

FM: Die Plastizität von Antikörpern war eine Vorstellung, die auch Sela und Westphal beeinflusst hat. Obwohl diese Plastizität nie gezeigt wurde, geistert die Idee in der Biologie bis heute herum. Bei guten, spezifischen Antikörpern spielt die Plastizität sicher keine Rolle. Aber es gibt ein Niveau im Immunsystem, wo wir es nicht so genau wissen, z.B. bei Antikörpern gegen bestimmte Bakterien im Magen-Darm-Trakt. Da gibt es viele schwach bindende Antikörper. Vielleicht hat diese Schlampigkeit des Immunsystems in diesem Bereich einen Sinn. Aber die Klebrigkeit bleibt schlampig, es gibt keine lamarckistische Anpassung. Inwieweit in der Biologie die Plastizität von Proteinen, d.h. ihre Konformationsänderung, eine Rolle spielt, ist nicht überzeugend gezeigt worden. Bei der Enzym-Substrat-Bindung oder Signal-Interaktionen würde es unsere Vorstellung auf den Kopf stellen. Aber vielleicht spielt sie bei

anderen Systemen eine Rolle. Ich würde nie nie sagen. Leider fehlen in Deutschland diese unorthodoxen Gedanken.

Allerdings sind Vorstellungen von Leuten, die Hypothesen ablehnen, weil sie meinen, dass sich Strukturen von selber verstehen, inakzeptabel. Vieles von dem, was sich proteomics, genomics usw nennt, ist kompletter Blödsinn, eine unglaubliche Sammlung von Daten, die sehr viel kostet. All dies dominiert heute die Journale, sogar hoch angesehene wie Nature. Modelling ist wichtig, aber nur, wenn es vernünftig eingesetzt wird.

UD: Welche Rolle spielt die Genomforschung?

FM: Als ein Beispiel: Sie ist wichtig bei der Suche nach Ursachen von Immundefizienzen, d.h., wenn Infektionen nicht verschwinden. Die Immundefizienzgene gehen heute schon in die 100. Auf diesem Niveau ist Gentypisierung sehr hilfreich. z.B. Polio verschwindet vielleicht deshalb nicht, weil es sich in Menschen versteckt, die teilweise immunschwach sind. Da hilft genomisches Screening von Populationen sehr. Das gilt vielleicht auch für andere Infekte, die sich in Menschen verstecken, die nicht damit fertig werden. Diese Forschung kann helfen, die Reaktionen des Immunsystems zu verstehen.

UD: Meine letzte Frage: Warum hat Roche das Institut in Basel vor einigen Jahren geschlossen?

FM: Ich weiß es letztlich nicht und habe mich mit Händen und Füßen dagegen gewehrt. Das Institut wurde 1969 von Hoffmann La Roche als Forschungsinstitut für Immunologie mit Jerne als Direktor gegründet. Vermutlich durch den Einfluss von Paul Sacher, einem schweizer Dirigenten, und Ehemann der Witwe von Fritz Hoffmann, der zusammen mit seinem Bruder die Firma im Jahre 1930 besaß, Maja Sacher-Staehelin, erhielt das Institut etwa 25 Millionen Dollar pro Jahr für Forschung ohne irgendwelche Auflagen. Ich wurde 1980 Nachfolger von Jerne. Die Schließung war während der ganzen 20 Jahre, in denen ich das Institut leitete, im Gespräch. Ich

vermute, dass sie letztlich mit dem Tod Paul Sachers im Jahre 1999 zu tun hat.

Bei Sacher handelte es sich um einen der seltenen Fälle, in denen Geld und Intellekt zusammentrafen und sich in großartigen Initiativen ausdrückte. Sacher hat seine Gewinne aus den Aktien für Musik und seine Musik-Stiftung ausgegeben, mit deren Hilfe er das Basler Kammerorchester für moderne Musik gegründet hat. Seine Frau, die zeit ihres Lebens die Nutznießung der Aktien (Dividenden) von Roche hatte, hat ähnlich viel Geld für die bildende Kunst gestiftet hat (z.B. das Basler Museum für Gegenwartskunst). Sicher haben die beiden den Roche Präsidenten Gerber ermutigt, für gute (und freie) Forschung Geld auszugeben, das dank Valium und Librium stark sprudelte. Sacher gehörte zu den Menschen, die wirklich neugierig, nicht von anderen abhängig waren. Das Basler Institut war eine große Seltenheit auch deshalb, weil seine ganze Familie dahinterstand.

UD: Ganz herzlichen Dank für das Gespräch.