

*Automatische Synthese von
Kohlenhydratimpfstoffen gegen Tropenkrankheiten*

*Automated Synthesis of Carbohydrate Vaccinations
against Tropical Diseases*





Körper-Preis für die Europäische Wissenschaft 2007

Körper European Science Award 2007

Inhalt:	04	<i>Vorwort Preface</i>
	08	<i>Das Projekt The Project</i>
	40	<i>Das Porträt The Profile</i>
	46	<i>Interview</i>
	54	<i>Search Committee</i>
	56	<i>Das Kuratorium The Trustee Committee</i>
	58	<i>Forschungsprojekte Research Projects</i>
	60	<i>Die Körper-Stiftung The Körper Foundation</i>

Wissenschaft für die Gesellschaft

Science for Society

Wissenschaft ist für viele Menschen ein Teil der Gesellschaft, über den sie wenig wissen. Laboratorien, Forschungspraxis und Theorieentwicklung, hinter all dem verbergen sich eher geheimnisvolle Akteure, deren fachspezifische Errungenschaften oft nicht verstanden, mitunter gar als Bedrohung menschlicher Sicherheit empfunden werden. Andererseits wird mit Wissenschaft aber auch jener Fortschritt assoziiert, der zur Lösung gesellschaftlicher Probleme beiträgt. Etwa drei Viertel der deutschen Bevölkerung glauben, dass von der Wissenschaft die wichtigsten Impulse für unsere Zukunft ausgehen.

Doch wie steht es um diese Wechselwirkung zwischen Wissenschaft und Gesellschaft? Es gibt Stimmen, die sagen, dass der Beitrag des Wissenschaftssystems zur Lösung von Problemen in Wirtschaft, Gesellschaft und Politik noch zu gering ist. Dabei steht außer Frage, dass die Nutzung wissenschaftlicher Erkenntnisse für die Gestaltung des gesellschaftlichen Lebens heute eine Notwendigkeit ist. Und umgekehrt ist auch Wissenschaft für ihre Entwicklung auf den regelmäßigen Kontakt mit der gesellschaftlichen Praxis angewiesen. Nur so lassen sich Anforderungen an die Forschung und die Akzeptanz ihrer Ergebnisse, und damit letztlich die Akzeptanz von Wissenschaft überhaupt, kommunizieren.

Der Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft regt diesen Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft an, seit er verliehen wird. Dahinter steckt auch Kurt A. Körbers Philosophie für sein stifterisches Wirken. »Mein Tun und Denken war und ist darauf gerichtet«, so sagte er, »die Welt zu verändern, mit dem Ziel, die Lebensumstände für viele Menschen zu verbessern, wenn möglich: humaner zu gestalten.« Die in seinem Namen ausgezeichneten Forschungsprojekte zeichnen sich durch zwei Kriterien aus: Sie lassen für die Zukunft neue wissenschaftliche Lösungen erkennen, und sie verfolgen mit ihrem Forschungsziel zugleich nützliche Zwecke.

In jahrelanger Feinarbeit hat unser Preisträger, der Chemiker Professor Dr. Peter Seeberger, eine automatische Synthese-Maschine für Kohlenhydrate entwickelt, die dabei hilft, neuartige synthetische Impfstoffe auf Zuckerbasis herzustellen. Es ist zu erwarten, dass sich mit der Auszeichnung und Förderung dieser technischen Ent-

For many people, science is a part of society that they know little about. Hiding behind laboratories, research, and theoretical work are rather obscure actors whose achievements in their specialties are not often understood, and sometimes even felt to be a threat to human safety. On the other hand, science is also associated with progress that contributes to solving social problems. Some three quarters of the German population believes that science is the source for the most important impulses of our future.

Yet, what is the situation regarding the interaction between science and society? Some claim that science still does not contribute enough to solving economic, social, and political problems. The necessity today to apply scientific knowledge to organize social life is unquestioned. Vice versa, science depends on regular contact with social reality for its development. This is the only way that the demands placed on research can be communicated. This is also true for the acceptance of its results, and ultimately, the acceptance of science itself.

The Körber European Science Award has been a stimulus to this dialogue between science and society since it was first awarded. One important factor behind this was the philosophy underlying Kurt A. Körber's activities for his foundation. »My actions and thoughts have always been directed at changing the world, with the goal of improving the quality of life for many people, in order to make it, wherever possible, a more humane place.« The research projects that have been honored in his name are characterized by two qualities: They help us recognize the new scientific answers that the future is bringing, and at the same time, they themselves serve a useful purpose by pursuing the specific goals of their research.

In his many years of hard work, the prize winner, Peter Seeberger, a chemist, developed a machine that automatically synthesized carbohydrates, which assisted in the production of novel synthetic, carbohydrate-based vaccines. The award of the prize to this technical development, together with the accompanying financial

Es gibt eine grundlegende Problematik im Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft: Beide Bereiche müssen eine gemeinsame Sprache finden, damit verständlich kommuniziert werden kann. Auch darauf legt der Körber-Preis großen Wert.

There is a fundamental issue in the dialogue between science and society: Both spheres have to find a common language for communication to take place in a manner that can be comprehended. This is another factor to which the Körber Prize attaches a high value.

wicklung die Lebensumstände für viele Menschen tatsächlich verbessern werden. Die Forscher sind jetzt in der Lage, Zuckerketten in großer Reinheit und Menge zur Entwicklung bestimmter Impfstoffe herzustellen. Bislang mussten sie diese Zucker einzeln aus natürlichen Quellen extrahieren, was oft Monate dauerte.

»Neben der Sprache der Eiweiße und der Gene ist die Zuckerchemie etwas extrem Wichtiges«, betont der Preisträger. Denn: Komplexe Zucker steuern nicht nur Wechselwirkungen zwischen Zellen. Auch Bakterien, Viren und Pilze erkennen anhand des Zuckerpelzes, sogenannter Glykane, bestimmte Körperzellen, die sie dann befallen. Für die Entwicklung eines Impfstoffs auf Zuckerbasis müssen Forscher nun herausfinden, welche typischen Glykane auf den Erregerzellen sitzen. Dann werden die Glykane extrahiert oder künstlich hergestellt und mit einem harmlosen Protein »verschweißt«. Diese Kombination wird bei der Impfung gespritzt. Als Folge entwickelt das Immunsystem Antikörper gegen diese Glykane, die später auch dann schützen, wenn der natürliche Erreger in den Körper eindringt.

Das alles klingt trotz umgangssprachlicher Terminologie noch immer kompliziert. Es kennzeichnet eine grundlegende Problematik im Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft: Beide Bereiche müssen eine gemeinsame Sprache finden, damit verständlich kommuniziert werden kann. Auch darauf legt der Körber-Preis großen Wert. »Down to earth«, pragmatisch und anschaulich sollen unsere Preisträger ihre Ergebnisse der Öffentlichkeit vorstellen. Die Präsentation der Forschungen unserer letzten Preisträger im Rahmen des Hamburger Wissenschaftsforums hat gezeigt, dass eine gemeinsame Sprache mit einer interes-

support, is expected to truly improve the conditions in which many people live. The researchers are now in a position to produce large numbers of pure carbohydrate chains for the development of specific vaccines. Until now, researchers had to extract these carbohydrates from natural sources, which often took months.

The prize winner emphasized that »Carbohydrate chemistry is, just like the language of proteins and genes, something extremely important.« The reason is that complex carbohydrates do more than just control the interaction between cells. Bacteria, viruses, and fungi also use the extra-cellular matrix (glycans), to locate specific cells in the body in order to attack them. In order to develop a carbohydrate-based vaccine, researchers first have to determine which glycans are typically found on the pathogens. The glycans are subsequently extracted or produced artificially, and then »sealed« with a harmless protein. This combination is later injected for vaccination. The immune system then develops antibodies to these glycans, which also provide protection when a natural pathogen later enters the body.

This procedure sounds complicated despite the everyday terminology, striking a fundamental issue in the dialogue between science and society: Both spheres have to find a common language for communication to take place in a comprehensive manner. This is another factor to which the Körber Prize attaches a high value. The prize winners are supposed to present their results to the public in a down to earth, pragmatic, and illustrative manner. The presentation of the research conducted by the previous prize winners in the context of

Postulierte Gegensätze zwischen Grundlagenforschung und Anwendungsorientierung sind ebenso zu überwinden wie nationale Grenzen für den Aufbau internationaler Netzwerke.

It is necessary to overcome the commonly postulated opposition between basic and applied research, as well as national boundaries, in order to set up international networks.



sierten Öffentlichkeit zu finden ist. Für die Wissenschaftler ohnehin immer mehr eine Notwendigkeit, um ihre Ideen für weitere Mitteleinwerbungen zu präsentieren.

Gesprächsbedarf zwischen Wissenschaft und Gesellschaft sieht auch die Europäische Union. Im Rahmen des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms gibt es zahlreiche Initiativen, diese Wechselwirkungen zwischen Wissenschaft und Gesellschaft zu festigen. Dabei soll nicht nur die Rolle von Wissenschaft und Technologie in der Gesellschaft hinterfragt werden. Die Stärkung und Verbesserung des europäischen Wissenschaftssystems wird ebenso gefordert wie eine intensivere Kommunikation.

Anstehende gesellschaftliche Probleme sind in der Regel komplexer Natur. Sie mit Hilfe wissenschaftlicher Erkenntnisse zu analysieren, ja möglicherweise sogar zu lösen, bedeutet auch, praxisorientiert und interdisziplinär vorzugehen. Dafür sind oft postulierte Gegensätze zwischen Grundlagenforschung und Anwendungsorientierung ebenso zu überwinden wie nationale Grenzen für den Aufbau internationaler Netzwerke. Letzteres war immer auch ein Ziel unseres Stifters, das wir noch nicht vollends erreicht haben, für die Zukunft aber weiterhin anstreben werden.

Über die Exzellenz der Forschung, die mit dem Körber-Preis ausgezeichnet wird, gibt es keine zwei Meinungen. Uns ist es gelungen, dass Renommee des Preises dank der hervorragenden Arbeit unseres Kuratoriums und unserer Search Committees zu erhöhen. Wir sind über die Mitglieder dieser Gremien tief in der europäischen Wissen-

the Hamburg Science Forum demonstrated that it is possible to find a common language within public interests. Such communication is increasingly becoming a necessity for scientists who have to present their ideas to attract further support.

The European Union also sees the necessity for communication between science and society. Within the EU's 7th Framework Programme, there are numerous initiatives to strengthen these interactions between science and society. While the intention here is not only to analyze the role of science and technology in society, we are also promoting the strengthening and improvement of Europe's scientific and communicative systems.

Pending societal problems are complex in nature. To utilize scientific knowledge requires an approach that is oriented around practical needs, and is interdisciplinary. To achieve this, it is necessary to overcome the commonly postulated opposition between basic and applied research, as well as national boundaries, in order to set up international networks. The latter has always been one of the aims of our founder, which we have not yet completely achieved, but will continue to strive for in the future.

Opinion is unanimous that the research honored with the Körber Prize is of the highest standard. We have succeeded in increasing the prize's prestige thanks to the outstanding work of our Trustee and Search Committees. Via the members of these committees, we are

schaftswelt vernetzt. Auf diese Weise sind wir immer ›dicht dran‹ an den innovativen Ideen, die in den Think Tanks, Universitäten und Laboratorien entwickelt werden. Auf dem Weg zur Preisvergabe legen wir großen Wert auf die Trennung zwischen vorschlagendem und auswählendem Gremium. Dieses Vorgehen zur Ermittlung des Preisträgers bietet nicht nur auf dem Vorwege eine detaillierte inhaltliche Auseinandersetzung mit den vorgeschlagenen Projekten, es garantiert auch eine größere Transparenz bei der Entscheidungsfindung.

deeply embedded in the network of the European world of science. In this way, we are always close to the innovative ideas that are developed in the think tanks, universities, and laboratories. On our way to awarding the prize, we greatly emphasize the separation of the nominating and selecting committees. This approach to finding our prize winner not only offers the early opportunity for detailed analysis of the proposed projects, but it also guarantees greater transparency in decision making.

Wir sind über die Mitglieder dieser Gremien tief in der europäischen Wissenschaftswelt vernetzt. Auf diese Weise sind wir immer ›dicht dran‹ an den innovativen Ideen, die in den Think Tanks, Universitäten und Laboratorien entwickelt werden.

Via the members of these committees, we are deeply embedded in the network of the European world of science. In this way, we are always close to the innovative ideas that are developed in the think tanks, universities, and laboratories.

›Internationalisierung‹ und ›Anwendungsorientierung‹ gehören zu den Stichwörtern der Diskussion über das Wissenschaftssystem in Deutschland. Beides sind auch wichtige Kriterien, mit denen der Körber-Preis Impulse für den Forschungsraum Europa setzen will. Hinzu kommt ›Zukunftsfähigkeit‹. In einem rohstoffarmen Industrieland wie Deutschland gewinnen Wissen und angewandte Forschung immer mehr an Bedeutung für den Wohlstand des Landes und damit auch für die Gestaltung des gesellschaftlichen Lebens. Mit der Förderung exzellenter Forschung durch den Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft möchten wir nicht nur im Sinne unseres Stifters ›die Lebensumstände vieler Menschen verbessern‹, wir möchten auch den Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft intensivieren.

›Internationalization‹ and ›practical orientation‹ are keywords in the discussion of the German scientific system. Both are also important criteria for which the Körber Prize wants to provide impulses for Europe as an area for conducting research. Another keyword is ›future potential.‹ In an industrialized country with few natural resources, such as Germany, knowledge and applied research has become increasingly important for the country's prosperity, and thus, for shaping society. Our intention in promoting excellent research through the Körber European Science Award is not just reflected in our founder's wish ›to improve the lives of many people,‹ but also to intensify the dialog between science and society.



Dr. Klaus Wehmeier

Stellv. Vorsitzender des Vorstandes der Körber-Stiftung | Vice Chairman of the Executive Board of the Körber Foundation

Ausgangslage / At the Beginning

Bislang waren sämtliche Bemühungen der Mediziner, einen wirksamen Impfstoff gegen Malaria zu entwickeln, vergebens. Denn der einzellige Erreger Plasmodium falciparum, den die Stechmücke Anopheles mit ihrem Speichel in das Blut der Opfer spritzt, verändert sich ständig. Bestehende Medikamente töten bei rechtzeitiger Einnahme zwar die Erreger ab und unterbinden die Fieberschübe, sind in Afrika jedoch nur für die wenigen Wohlhabenden erschwinglich.

All the previous efforts of physicians to develop an effective malaria vaccine have been in vain. The reason is that the single-celled pathogen Plasmodium falciparum, which the Anopheles mosquito injects into the victim's blood with its saliva, is constantly changing. Although existing medicines kill off the pathogens if taken promptly, only the few affluent in Africa can afford them.

*Prüfender Forscherblick: Peter Seeberger begutachtet das Kalottenmodell einer Zuckerkette des Malaria-Toxins GPI.
The decisive look of a scientist: Peter Seeberger examines a calotte (or CPK) model of a carbohydrate chain from the malaria toxin GPI.*

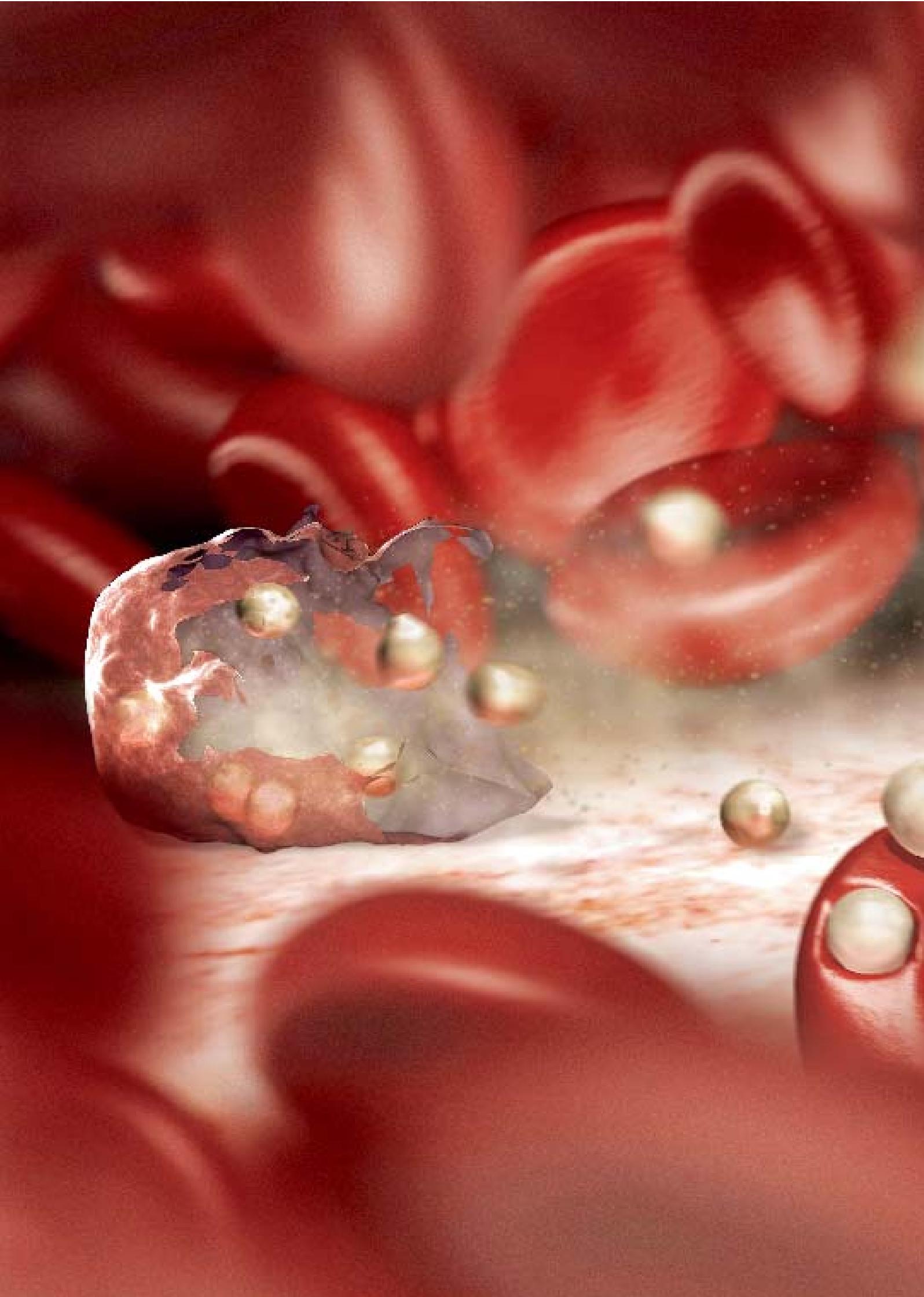


Motivation/Motivation

In Afrika hingegen fehlt für solche Medikamente das Geld. Gerade Kinder unter fünf Jahren, die besonders anfällig sind, sterben häufig an Malaria – insgesamt über zwei Millionen pro Jahr. Das ideale Gegenmittel wäre daher ein kostengünstiger Impfstoff, den afrikanische Säuglinge bei Routineimpfungen erhalten und der sie lebenslang immun gegen Malaria macht.

In Africa, on the other hand, there is little money for these drugs. Consequently, children under 5, who are particularly susceptible to disease, frequently die of malaria – overall, more than 2 million children per year. Thus, the ideal antidote would be a low-cost vaccine that African infants could receive with routine vaccinations, which would help them win the fight against malaria.

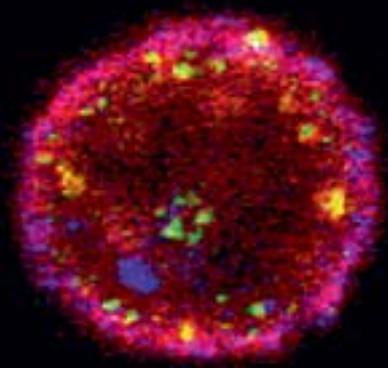
*Giftschwemme: Nach dem Aufplatzen des von ihnen infizierten roten Blutkörperchens gelangen Merozoiten ins Blut.
Poisonous glut: Merozoites enter the blood after the red blood cells that they have infected rupture.*



Entdeckung/Discovery

»Viele Forscher haben in der DNA und Eiweißen des Malaria-Erregers einen Angriffspunkt gesucht«, sagt Faustin Kamena, Post-Doc in Seebergers Zürcher Labor. »Zucker hingegen wurden kaum erforscht, weil man sie bislang kaum bekommen konnte. Sie aus dem Erreger zu gewinnen ist so gut wie unmöglich, also müssen wir sie uns selber bauen, dann ist es viel einfacher.«

»Many researchers have searched for a target to attack the malaria pathogen's DNA and proteins,« says Faustin Kamena, postdoc in Seeberger's Zurich laboratory. »But carbohydrates have been the subject of very little research because up until now, you could hardly obtain them. Since it is practically impossible to isolate them from the pathogen, we have to make them ourselves, and then it's much easier.«



*Viele Zellen sind mit einem für sie typischen
»Pelz« aus Zuckerketten und -ästen umhüllt.
Many cells are wrapped in a typical coating
of polysaccharide chains and branches.*

Durchbruch / Breakthrough

Prof. Dr. Peter Seeberger vermutet schon lange, dass nicht Eiweiße, sondern Zuckermoleküle der Schlüssel zum Erfolg sind. So experimentierte er schon seit einiger Zeit mit dem ersten Prototypen seines völlig neuartigen Zucker-Synthesizers. Die Maschine konnte aus einer Handvoll von Standard-Bausteinen nahezu beliebige Zuckerketten synthetisieren – auch komplizierte verzweigte – und war somit genau das, was Seebergers Labor brauchte, um die Hypothesen des australischen Immunologen Louis Schofield zu testen.

Prof. Peter Seeberger had long assumed that carbohydrates, not proteins, hold the key to success. For some time he had been experimenting with the first prototype of a completely novel carbohydrate synthesizer. The machine was able to synthesize almost any carbohydrate chain, even complicated branched ones, from a handful of standard ingredients. It was precisely what Seeberger's laboratory needed to test the hypothesis of Louis Schofield, an Australian immunologist.



*Kartuschen mit Einfachzuckern im Synthesizer: Ihre Reihenfolge legt die Abfolge der Bausteine in der Mehrfachzucker-Kette fest.
Cartridges of simple sugars in the synthesizer. The sequence in which they are added determines the sequence of sugars in the oligosaccharide chain.*

Verantwortung/Responsibility

»Was aber zählen würde«, so Seeberger, »ist, dass nach einer Impfung jedes Jahr mehr als zwei Millionen kleiner Afrikaner überleben könnten.« Für die Malaria-Impfung reicht pro Kopf eine Zuckermenge von einigen Millionstel Gramm. »Wir brauchten daher, wenn wir afrikanische Kleinkinder impfen wollten, insgesamt nur etwa vier Kilo pro Jahr«, sagt Seeberger.

»What would count,« according to Seeberger, »is that, once vaccinated, more than 2 million small African children could survive every year.« The quantity of malaria vaccine needed per capita would be a few millionth of a gram. »If we want to vaccinate small African children, we only need a total of some 4 kg per year,« says Seeberger.

*Potenzielles Malaria-Opfer: Oft werden afrikanische Kleinkinder im Schlaf gestochen.
Potential malaria victim: small African children are often bitten while they sleep.*



Der Zucker-Synthesizer

Peter Seebergers computergesteuerter Zucker-Synthesizer ist ein umgebauter Peptid-Synthesizer. Die braunen Flaschen enthalten Reagenzien, mit denen die Zuckerketten in der Reaktionskammer (kleiner Glaskolben rechte Seite oben) zusammengefügt werden.

Peter Seeberger's computer guided carbohydrate synthesizer is a remodeled peptide synthesizer. The brown bottles contain reagents with which the carbohydrate chains are combined in the reaction chamber (the small glass retort at the top right).





Start
Stop

Bottle 1

Bottle 2

Bottle 3

Bottle 4

Stop/Start

Der süße Tod der Parasiten

The Sweet Death of Parasites



Trotz intensiver Bemühungen ist es Medizinern bislang noch nicht gelungen, Impfstoffe gegen Malaria und Aids zu entwickeln – die weltweit größten ›Killer‹ unter den Infektionskrankheiten. Nun jedoch bahnt sich eine Wende an. Prof. Dr. Peter Seeberger von der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich hat eine Maschine entwickelt, die Krankheitserreger auf neuartige Weise attackiert: Der vollautomatische ›Zucker-Synthesizer‹ stellt aus einzelnen Bausteinen synthetische Zuckerketten her, die denen auf den Erregern gleichen und sich bei Versuchen mit Mäusen bereits als wirksame Impfstoff-Kandidaten erwiesen haben. Für seine bahnbrechenden Forschungsarbeiten erhielt der Chemiker – ein gebürtiger Nürnberger – den diesjährigen Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft.

Despite intense efforts, doctors have been unsuccessful in developing vaccines against malaria and AIDS – worldwide the biggest killers among infectious diseases, together with tuberculosis. But now, a change is in sight. Professor Peter Seeberger from the Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), Zurich, has developed a machine that attacks pathogens in a new way. From individual building blocks, the fully automated ›carbohydrate synthesizer‹ produces synthetic carbohydrate chains that are identical to those of the pathogens, and when used in experiments on mice, they have already proven to be effective vaccine candidates. For his pioneering research work, the chemist – originally from Nuremberg – has been awarded this year's Körber European Science Award.

Wenn ein deutscher Tourist bei einem Afrika-Urlaub an tropischer Malaria erkrankt – nicht selten bemerkt er die Infektion wegen der knapp zweiwöchigen Inkubationszeit erst nach der Rückkehr –, ist das für ihn kein Todesurteil: Tropenmediziner verabreichen Arzneien, die den Parasiten bei rechtzeitiger Einnahme wirksam abtöten und auch die gefürchteten Fieberschübe, die chronisch Infizierte ihr Leben lang plagen, unterbinden.

In Afrika hingegen fehlt das Geld für solche Medikamente. Folge: Kinder unter fünf Jahren, die besonders anfällig sind, sterben häufig an Malaria – insgesamt über zwei Millionen pro Jahr. »Malaria ist ein Problem der Armut«, sagt Peter Seeberger, Professor für Organische Chemie an der ETH Zürich. »Während US-Amerikaner 6000 Dollar pro Jahr und Kopf für Medikamente ausgeben können, stehen in Afrika gerade mal jährlich 13 Dollar bereit.« Das ideale Gegenmittel wäre daher ein kostengünstiger Impfstoff, den afrikanische Säuglinge bei Routineimpfungen erhalten und der sie lebenslang immun gegen Malaria macht. Und genau den zu entwickeln hat Seeberger, 40, sich zum vorläufigen Lebensziel gesetzt.

Malaria ist auch ein Problem der Armut

Keine leichte Aufgabe. Bislang waren sämtliche Bemühungen der Mediziner, einen wirksamen Impfstoff gegen Malaria zu entwickeln, vergebens. Denn der einzellige Erreger *Plasmodium falciparum*, den die Stechmücke Anopheles mit ihrem Speichel in das Blut der Opfer spritzt, verändert ständig sein »Gesicht«: Mutationen bewirken, dass sich die biochemischen Substanzen an seiner Oberfläche, an denen das menschliche Immunsystem den Eindringling erkennt, laufend verändern. So kann sich der Erreger stets aufs Neue vor der Immunabwehr verbergen – wie ein Narr, der ständig neue Masken aufsetzt. Dank dieses genetischen Wechselspiels entwickelt er auch relativ schnell Resistenzen gegen Mittel zur Malaria-Prophylaxe, die dadurch an Wirkung verlieren.

Ein Impfstoff nach klassischem Vorbild hilft in solchen Fällen wenig. Das erste Vakzin entdeckte Edward Jenner Ende des 18. Jahrhunderts. Dem englischen Landarzt war aufgefallen, dass Melkmägde, die an Kuhpocken erkrankt waren, später nicht von den damals in England grassierenden Pocken infiziert wurden. Ab 1796 »impfte« Jenner Menschen, indem er sie vorsätzlich mit den für sie harm-

When a German tourist contracts tropical malaria during an African holiday, he does not often notice the infection until after returning home, since the incubation period is about two weeks. Yet this is not a death sentence for him. Specialists in tropical medicine administer drugs, which effectively kill off the parasites if taken promptly, and also prevent the dreaded fever attacks which plague chronic sufferers their entire lives.

In Africa, on the other hand, there is little money for these drugs. Consequently, children under 5, who are particularly susceptible to disease, frequently die of malaria – overall, more than 2 million children each year. »Malaria is a poverty-related problem,« says Peter Seeberger, Professor of Organic Chemistry at the ETH Zurich. »While Americans can pay \$6000 per person per year for medication, only \$13 a year are available in Africa.« Thus, the ideal antidote would be a low-cost vaccine that African infants could receive with routine vaccinations, which would help them win the fight against malaria. And, it is precisely this vaccine that Seeberger, 40, wants to develop.

Malaria is partly a problem of poverty

This is no easy task. Until now, all efforts by physicians to develop an effective vaccine against malaria have been in vain. The single-celled pathogen, *Plasmodium falciparum*, which the Anopheles mosquito injects into the victim's blood with its saliva, constantly changes its form: mutations cause the biochemical substances on its surface, which the human immune system uses to recognize an intruder, to continually change. In this way, the pathogen can hide from the immune defence over and over again – like a clown continually putting on new costumes. Thanks to this genetic interplay, the pathogen can also develop resistance to drugs for malaria prophylaxis quickly, which later lose their effect.

A vaccine in the classical sense is of little use in such cases. The first vaccine was discovered by Edward Jenner at the end of the 18th century. The English country doctor noticed that milkmaids who had cowpox were later not infected by smallpox, which was prevalent in England at that time. From 1796 on, Jenner »vaccinated« patients by infecting them deliberately with cowpox, which was harmless to them. The more exact cause –



»Malaria ist ein Problem der Armut«, sagt Peter Seeberger. »Während US-Amerikaner 6000 Dollar pro Jahr und Kopf für Medikamente ausgeben können, stehen in Afrika gerade mal jährlich 13 Dollar bereit.«

»Malaria is a poverty problem« says Peter Seeberger, Professor of Organic Chemistry at the ETH Zurich. »While Americans can pay \$6000 per person per year for medical expenses, only \$13 a year are available in Africa.«

losen Kuhpocken ansteckte. Die genaueren Ursachen – krankheitserregende Mikroben – fand Mitte des 19. Jahrhunderts der französische Arzt Louis Pasteur. Er entwickelte ab 1881 erste Lebend-Impfstoffe gegen Cholera, Milzbrand und Tollwut, die den jeweiligen Original-Krankheitserreger in einer stark abgeschwächten Form enthielten. Damit kann das Immunsystem Antikörper gegen die Eindringlinge bilden, ohne dass die Geimpften erkranken. Und da die Immunabwehr über ein natürliches »Gedächtnis« verfügt, hält der Impfschutz oft lebenslang an: Einmal auf die Eindringlinge »dressiert«, kann das Immunsystem später im Ernstfall auch ungeschwächte Erreger lahmlegen. Pasteurs Lebend-Vakzine werden bis heute verwandt, etwa bei Impfungen gegen Tuberkulose, Polio (Kinderlähmung), Masern und Mumps. Die früher ebenfalls verbreiteten Totimpfstoffe, die abgetötete Erreger enthalten, spielen wegen ihrer zuweilen starken Nebenwirkungen heute keine große Rolle mehr.

Doch wenn ein Erreger wie der von Malaria ständig mutiert, nützt der Immunabwehr ihr Gedächtnis herzlich wenig – egal ob sie zuvor mit Lebend- oder Totimpfstoffen stimuliert wurde. Das tückische Versteckspiel versuchen Impfstoffforscher seit einigen Jahrzehnten zu umgehen, indem sie biochemische Substanzen auf oder in den Erregern zu finden versuchen, die bei all den Gesichtswechseln möglichst unverändert bleiben – gleichwohl aber »typisch« genug sind, dass das Immunsystem sie erfolgreich auf seine »Fahndungsliste« setzen kann.

Aber auch mit solchen Tricks konnten Forscher den Malaria-Erreger selbst bislang nicht überlisten. Chancen sehen sie zurzeit nur in Attacken auf die Zwischenformen, die *Plasmodium falciparum* im Laufe seines Lebenszyklus im menschlichen Körper bildet: Nach dem Stich der Anopheles-Mücke wandern die unreifen Sporen, sogenannte *Sporozoiten*, zunächst in die Leber und vermehren sich dort stark. Nach rund vier Wochen Reifung teilen sie

microbes causing the disease – were discovered in the middle of the 19th century by the French doctor Louis Pasteur. Starting in 1881, he developed the first live vaccines against cholera, anthrax, and rabies, which in each case, contained the original pathogens in an extremely weakened form. This enabled the immune system to create antibodies to fight off intruders without the vaccinated patients falling ill. And since the immune defence system has a natural »memory«, the vaccine often lasts a lifetime. Once it has been trained to recognize the intruders, the immune system can later neutralize full-strength pathogens. Pasteur's live vaccines are still used today, for vaccinations against tuberculosis, polio, measles, and mumps. The dead vaccines, which were widely used, are no longer playing an important role today due to their potentially strong side effects.

When a pathogen constantly mutates, as is the case for malaria, the immune defence's memory is of no help – regardless of whether it had previously been stimulated with live or dead vaccines. Learning how to win this crafty game of hide and seek has been the focus of vaccine researchers for decades. Scientists have tried to find biochemical substances within the pathogens, which remained unchanged over the years.

However, even using such methods, it has so far proved impossible for researchers to outwit the malaria pathogen. Currently, most scientists are focusing their attack strategy on the *Plasmodium falciparum*, an intermediate stage of the malaria pathogen's life cycle in the human body. After the bite by the Anopheles mosquito, the immature spores (*sporozoites*) first travel to the liver, where they multiply. After maturing there for about 4 weeks, they divide asexually, forming merozoites, which enter the red blood cells



Seeberger vermutet schon lange, dass nicht Eiweiße, sondern Zuckermoleküle auf den Merozoiten die Eingangspforte der roten Blutkörperchen öffnen.

Seeberger long believed that carbohydrates on the merozoites, and not proteins, open the door to the red blood cells.

sich ungeschlechtlich in *Merozoiten*, die in die roten Blutkörperchen eindringen und sich dort weiter vermehren. Haben sich darin 18 bis 36 dieser Invasoren gebildet, platzen die roten Blutkörperchen auf. Da immer mehr befallen werden, kommt es zu gefährlicher Blutarmut. Die leeren Hüllen der geplatzen Blutkörperchen bleiben an den Gefäßwänden kleben und verstopfen diese. Dies bewirkt Durchblutungsstörungen, die sich besonders im Gehirn fatal auswirken können – am häufigsten sterben kleine Kinder an dieser ›zerebralen Malaria‹. Nach vier bis fünf Vermehrungszyklen wandeln sich die Merozoiten dann in geschlechtliche *Gametozysten*, die von den Mücken beim Blutsaugen wieder aufgenommen werden. Die eigentliche geschlechtliche Vermehrung der Erreger findet im Darm der Mücke statt, was den Lebenszyklus abschließt. Der Mensch dient nur als ›Zwischenwirt‹.

Süßer Schlüssel für Zell-Türen

Als schwächstes Glied in der Kette sehen Malaria-Forscher seit zwei Jahrzehnten die Merozoiten, die sich weit weniger verändern als die Sporozoiten. Insbesondere interessiert sie der Mechanismus, wie die Merozoiten in die recht gut geschützten roten Blutkörperchen eindringen können. Bis heute vermuten die meisten Wissenschaftler, es gebe Eiweißstoffe auf der Erregerhülle, die sich mit entsprechenden ›Gegenstücken‹ auf den roten Blutkörperchen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip verbinden und dabei gleichzeitig als ›Türöffner‹ fungieren. Doch trotz intensiver Suche konnten bislang keine in Frage kommenden Eiweißstoffe gefunden werden.

Seeberger wundert das nicht. Er vermutet schon lange, dass nicht Eiweiße, sondern Zuckermoleküle auf den Merozoiten die Eingangspforte der roten Blutkörperchen öffnen. Zucker spielen im menschlichen Körper eine wichtige Rolle: Fast alle Zellen sind mit einem für sie typischen ›Pelz‹ aus Zuckerketten und -ästen umhüllt. An

and continue to multiply. Once 18–36 of these invaders have formed, the red blood cells burst. Since more and more cells are invaded, it consequently develops into dangerous anemia. The empty shells of the burst blood cells stick to the vessel walls and cause precious life lines to congest. Frequently, this leads to circulation disorders that can be fatal, particularly in the brain, where small children are the most common victims of this fatal ›cerebral malaria‹. After four to five cycles in which they multiply, the merozoites transform themselves into sexual *gametocytes*, of which mosquitoes reabsorb when they suck blood. The pathogen's actual sexual reproduction takes place in the intestines of the mosquito, which concludes its life cycle. Humans are only used as an intermediate host.

A sweet key to the door of cells

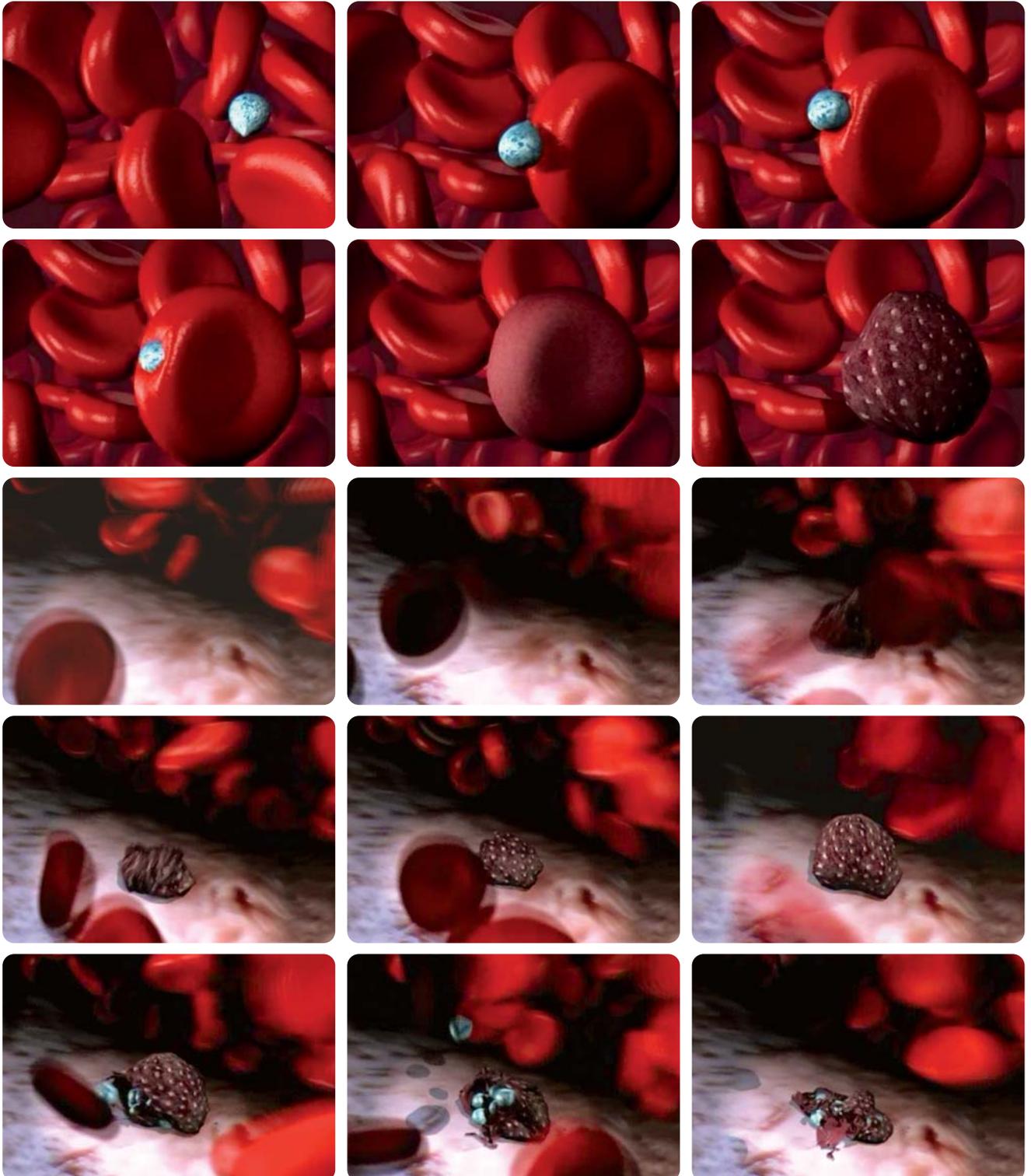
Malaria researchers have considered the merozoites to be the weakest link in this chain for two decades. Merozoites undergo far fewer modifications than sporozoites. Scientists are particularly interested in the mechanism by which the merozoites penetrate the well-protected red blood cells. Even today, most scientists still assume there are proteins on the surface of the pathogen which have corresponding counterparts on the red blood cells which interact like a lock and a key. But despite intense efforts, no suitable proteins have yet been found.

This is no surprise to Seeberger. He has long believed that carbohydrates on the merozoites, and not proteins, opened the door to red blood cells. Carbohydrates play an important role in the human body. Almost all cells are wrapped in a typical coating, or extracellular matrix, of polysaccharide chains and branches. By means of these so-called glycans, cells (e.g., egg and sperm cells) recognize each other and

Malaria-Erreger

Ein Merozoit (blau) dringt mittels seines ›Zucker-Türöffners‹ in ein rotes Blutkörperchen ein und vermehrt sich darin. Beim Aufplatzen gelangen weitere Merozoiten ins Blut. Die leeren Hüllen der infizierten roten Blutkörperchen verkleben die Adern, was – vor allem im Gehirn – zu tödlichen Durchblutungsstörungen führen kann.

A merozoite (blue) uses its ›sugar key‹ to invade a red blood cell, where it multiplies. When the cell ruptures, more merozoites enter the blood. The empty shells of the infected red blood cells stick to the veins, which can lead to fatal circulatory problems, especially in the brain.



GPI – Glykolipid

Molekülmodell des Malaria-Toxins GPI. Den oberen Teil bilden Zucker, die drei grauen ›Schwänze‹ sind Fettverbindungen. Die grauen Kügelchen symbolisieren Kohlenstoff, die weißen Wasserstoff, die roten Sauerstoff und die blauen Stickstoff.

A model of the molecule of the malaria toxin GPI. The upper portion is formed by sugars, and the three gray tails are fat compounds. The gray balls symbolize carbon, the white ones hydrogen, the red ones oxygen, and the blue ones nitrogen.

hand dieser sogenannten Glykane erkennen Zellen einander – beispielsweise Eizelle und Spermium – und tauschen Signale aus. Auch Bakterien, Viren und Pilze nutzen den Zuckerpelz, um die von ihnen bevorzugten Körperzellen aufzuspüren: Grippe-Viren etwa binden sich an Glykane auf Lungenzellen.

Die Zucker-Hypothese postulierte bereits 1993 der australische Immunologe Louis Schofield. Er schlug vor, statt auf die Malaria-Erreger selbst auf ihren Giftstoff zu setzen, der die Fieberschübe auslöst. Dieses auf der Oberfläche der Merozoiten sitzende Toxin sei kein Eiweiß, sondern ein Molekül namens GPI – eine komplizierte Zucker-Fett-Verbindung (Glykolipid). Wenn es gelänge, das Immunsystem dazu zu bringen, dieses Toxin auszuschalten, hätte man die Seuche im Griff, mutmaßte Schofield.

In 18-monatiger Fleißarbeit isolierte der Immunologe das GPI, bis er genug von dem Stoff zusammenhatte, um ihn experimentell Mäusen einzuspritzen. Die Nager erkrankten und zeigten ähnliche Symptome wie afrikanische Kleinkinder. Nach vier bis sieben Tagen starben sämtliche Mäuse, meist an zerebraler Malaria. Damit hatte Schofield erste Indizien, dass GPI der Übeltäter sein könnte. Mediziner blieben jedoch sehr skeptisch, da unklar blieb, wodurch genau die Mäuse infiziert wurden: Auf der Zelloberfläche des Erregers befinden sich auch noch viele andere Moleküle – Eiweiße, Zucker und Lipide (Fette) –, die ebenfalls in das Präparat gelangt sein konnten. Um die toxische Wirkung des GPI zweifelsfrei nachzuweisen, brauchte Schofield hochreines GPI oder zumindest Teile davon – im Idealfall synthetisch hergestellt.

Im Jahr 2000 lernte Schofield über einen gemeinsamen Bekannten Seeberger kennen, der seit 1998 als Chemie-Professor am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge bei Boston tätig war und mit dem ersten Prototypen seiner völlig neuartigen Zucker-Synthesizer experimentierte. Die Maschine konnte aus einer Handvoll von Standard-Bausteinen nahezu beliebige Zuckerketten synthetisieren – auch komplizierte verzweigte – und war somit ideal, um Schofields Hypothesen zu testen.

Gift-Zucker aktiviert die Immunabwehr

Die beiden Forscher taten sich zusammen. Schofield gab Seeberger die vermutete Strukturformel des GPI. Seeberger baute 2001 den Zuckeranteil des Moleküls, den Vorstellun-

exchange signals. Bacteria, viruses, and fungi also use the extracellular matrix to track down their preferred body cells, when, for example, influenza viruses bind to the glycans on pulmonary cells.

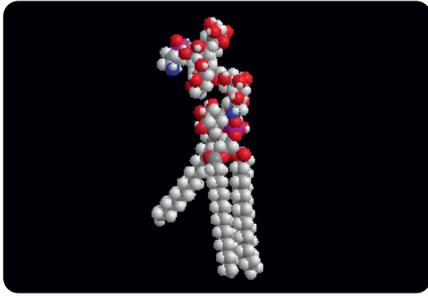
The carbohydrate hypothesis was postulated in 1993 by the Australian immunologist Louis Schofield. He suggested that instead of targeting the malaria pathogen itself, one should target its toxic substance which triggers the fever attacks. This toxin, which is found on the surface of merozoites, is not a protein but a glycolipid (a carbohydrate-attached lipid). Schofield hypothesized that the disease would be under control if one could get the immune system to switch off this toxin.

In 18 months of hard work, the immunologist isolated the Glycosylphosphatidylinositol (GPI) until he had enough to inject it into mice for experiments. The rodents became ill and showed symptoms similar to those of young African children. After 4–7 days, all the mice died, mostly from cerebral malaria. This gave Schofield the first clues that GPI could be the culprit. However, physicians remained sceptical since it was unclear what the mice had been infected with. On the cell surface of the pathogen, there are many other molecules – proteins, carbohydrates, and lipids – which could just as easily find their way into the preparation. To definitively prove the toxic effect of the GPI, Schofield needed pure GPI or at least parts of it – ideally produced synthetically.

In 2000, through a common friend, Schofield met Seeberger, who had been a chemistry professor at the Massachusetts Institute of Technology in the Cambridge area of Boston since 1998. It was there he experimented with the first prototypes of his revolutionary carbohydrate synthesizer. The machine was able to synthesize almost any polysaccharide chain from a handful of standard components – even complex branching ones – and thus, was ideal for testing Schofield's hypothesis.

A sugar poison activates the immune system

The two researchers combined their efforts. Schofield gave Seeberger the presumed structural formula of GPI. In 2001, Seeberger used his machine to artificially



Die Maschine konnte aus einer Handvoll von Standard-Bausteinen nahezu beliebige Zuckerketten synthetisieren – auch komplizierte verzweigte – und war somit genau das, was Schofield zum Beweis seiner Hypothesen benötigte.

The machine was able to synthesize almost any polysaccharide chain from a handful of standard components – even complex branching ones – and was exactly what Schofield needed to prove his hypothesis.

gen Schofields entsprechend, in seiner Maschine künstlich nach. Da der Fettanteil des natürlichen GPI fehlte, war das Syntheseprodukt nicht mehr toxisch – und mithin ein idealer Impfstoffkandidat, da es immer noch deutliche ‚Gesichtszüge‘ des Toxins aufwies. Seeberger verband den synthetischen GPI-Zucker mit einem unschädlichen Träger-Eiweiß, um eine Immunreaktion auszulösen (reiner Zucker kann das nur bedingt), und spritzte die Kombination einer Gruppe von Mäusen ein. Eine Kontrollgruppe wurde nicht geimpft. Als er die Mäuse danach mit Malaria infizierte, erlebte er eine freudige Überraschung: Während in der Kontrollgruppe sämtliche Nager verendeten, überlebten in der geimpften Gruppe fast 80 Prozent der Tiere.

Seeberger erkannte sogleich das große Potenzial seiner Entdeckung. Bereits zuvor hatte er in Cambridge, US-Staat Massachusetts, eine Firma gegründet, um marktreife Versionen seines Zucker-Synthesizers zu produzieren und an interessierte Wissenschaftler zu vertreiben. 2002 nahm er Schofield als Minderheitspartner mit in die Firma auf und gab ihr den neuen Namen Ancora. Seitdem führt Ancora vor-klinische Studien mit dem Zuckerimpfstoff durch, der ab 2008 auch an Menschen erprobt werden soll.

Strickmaschine für Zuckerketten

Heute steht der erste Prototyp des Zucker-Synthesizers im Labor für Organische Chemie der ETH Zürich, wo Seeberger seit 2003 als Professor tätig ist. Wer schillern-de Hightech erwartet, wird zunächst enttäuscht: »Die Maschine hab ich 1999 gebraucht in USA gekauft«, sagt Seeberger mit seinem typischen, verschmitzten Lächeln. »Es handelt sich um einen sogenannten Peptid-Synthesizer – ein Standardwerkzeug zur Herstellung von Eiweißketten. Ich hab ihn so umgebaut, dass er jetzt Zuckerketten stricken kann.« Dafür war ein älteres

create the carbohydrate portion of the molecule according to Schofield's ideas. With the lipid portion of natural GPI removed, the synthetic product was no longer toxic – and therefore, was an ideal vaccine candidate, since it still showed clear features of the toxin. Seeberger combined the synthetic GPI carbohydrate with a harmless carrier protein to elicit an immune reaction (pure sugar can only do this to a limited extent), and injected the combination into a group of mice. A control group was not injected, and all the mice were subsequently infected with malaria. Seeberger was pleasantly surprised, whereas all the rodents in the control group died, and almost 80% of the vaccinated group survived.

Seeberger immediately recognized the great potential of his discovery. Previously, he had founded a company in Cambridge, Mass., to produce marketable versions of his carbohydrate synthesizer and sell it to interested groups. In 2002, he took Schofield on as a partial shareholder in the company, and renamed it Ancora. Since then, Ancora has been conducting preclinical studies with the carbohydrate vaccine, which is expected to be tested on humans starting in 2008.

A knitting machine for chains of carbohydrates

Today, the first prototype of the carbohydrate synthesizer sits in the Laboratory for Organic Chemistry at the ETH Zurich, where Seeberger has been professor since 2003. Anyone expecting something shiny and high-tech will be disappointed: »I bought the machine used in the USA in 1999,« says Seeberger with his customary impish smile. »It's a so-called peptide synthesizer – a standard tool for producing protein chains. I remodelled it so that it can now build oligosaccharide chains.« An older machine was much better suited to

»Es handelt sich um einen sogenannten Peptid-Synthesizer – ein Standardwerkzeug zur Herstellung von Eiweißketten. Ich hab ihn so umgebaut, dass er jetzt Zuckerketten stricken kann.«

»It's a so-called peptide synthesizer – a standard tool for producing protein chains. I remodeled it so that it can now build oligosaccharide chains.«

Gerät viel besser geeignet als die meist vollautomatischen modernen. »Bei dem hier kommen wir noch an alles ran und können alles von Hand umbauen«, erklärt der Chemiker. 1992 stand er – als Doktorand der University of Colorado – selber an einer solchen Maschine und hatte lange Ketten der Erbsubstanz DNA zusammengefügt. »Schon damals kam mir die Idee, dass man das doch eigentlich auch mit Zuckern hinbekommen müsste.«

Wenn Seeberger einem Laienpublikum erklären soll, wie seine Zuckersynthese funktioniert, holt er gern einen aufgeblasenen Wasserball mit einem Haken und bunte Holzbauklötze hervor, die ihrerseits Haken und Ösen haben. Damit ist das Zusammenfügen einer Zuckerkette ein wahres Kinderspiel: Die Öse des ersten, blauen Bausteins kommt in den Haken am Wasserball, dann folgt ein roter Baustein, dessen Öse in den Haken am Ende des blauen gehängt wird. Das dritte Glied kann beispielsweise ein grüner Baustein mit einer Öse und zwei Haken sein: Hier verzweigt sich die Zuckerkette in zwei Nebenarme, die jeweils wieder aus einfachen Bausteinen mit nur einem Haken am Ende bestehen.

Diese Veranschaulichung hilft ungemein, die komplizierte Technik zu verstehen. »Wozu braucht man eigentlich den Wasserball?«, fragen Laien meist als Erstes. Tatsächlich sprießen auch die winzigen Zuckerketten im Synthesizer von einer Vielzahl kleiner Bälle weg. Diese sogenannten Festphasen-Kügelchen bestehen aus dem Kunststoff Polystyrol und haben an ihrer Oberfläche mehrere biochemische Anker (vergleichbar dem Haken am Wasserball), an die sukzessive, wie im Modell, die winzigen Zuckerbausteine angehängt werden. Die Kügelchen gewährleisten zum einen, dass sich die Zuckermoleküle in einer Kette ausrichten. Zum anderen sorgen sie dafür, dass die Zucker bei den zahlreichen Waschgängen zwischen den »Anhäng-Schritten« nicht

this purpose than modern ones that are fully automated. »In this machine, we can get to all the parts and remodel everything by hand,« the chemist explains. In 1992, as a doctoral candidate at the University of Colorado, he stood in front of one of these machines and put together long chains of DNA, our genetic substance. »Back then, I already had the idea that it should be possible to do the same thing with carbohydrates too.«

When Seeberger is supposed to explain to a public audience how his carbohydrate synthesizer functions, he likes to display an inflated beach ball that has a hook attached to it and some colorful wooden blocks, which themselves, have hooks and eyes. Making a carbohydrate chain is then truly child's play. The eye of the first, blue block goes over the beach ball's hook. It is followed by a red block, whose eye is placed over the hook at the end of the blue block. The third block can, for example, be a green one with an eye and two hooks, from which the carbohydrate chain branches into two side arms, where each of these consist of simple blocks with only one hook at the end.

This visual display is a great help in making the complicated technology comprehensible. »Why do you need the beach ball?« is usually one of the first questions asked by such an audience. And, indeed, the tiny carbohydrate chains in the synthesizer sprout from a large number of small balls. These so-called solid phase pellets are made up of polystyrene, a synthetic material. On their surface are numerous biochemical anchors (similar to the hook on the beach ball), onto which the tiny carbohydrate blocks are successively attached. The pellets guarantee that the carbohydrate molecules form a chain. Also, the carbohydrates are not washed away with the solvent during one of the numerous purification steps between the



Seebergers Spezialgebiet sind Mehrfachzucker, die Oligosaccharide oder Glykane genannt werden. Das sind – oft verzweigte – Ketten aus bis zu 15 Einfachzuckern, die Chemiker als Monosaccharide bezeichnen.

Seeberger's specialty are oligosaccharides, which are also called glycans. These chains – often with branches – consist of up to 15 simple carbohydrates that chemists refer to as monosaccharides.

mit den Lösungsmitteln fortgespült werden: Ein Filter hält die im Vergleich recht großen Kügelchen zurück – und die daran hängenden Zuckerketten ebenfalls.

Seebergers Spezialgebiet sind Mehrfachzucker, die Oligosaccharide oder Glykane genannt werden. Das sind – oft verzweigte – Ketten aus bis zu 15 Einfachzuckern, die Chemiker als Monosaccharide bezeichnen. Einfachzucker wiederum gibt es in vielen Varianten: Sie unterscheiden sich unter anderem in der Zahl der enthaltenen Kohlenstoff-Atome (drei bis neun). Die übrigen Moleküle in den Einfachzuckern sind Sauerstoff und Wasserstoff – daher zählen Zucker zu den Kohlenhydraten. Und was kommt morgens in den Kaffee? »Das ist ein Doppelzucker oder Disaccharid«, sagt Seeberger, »sozusagen eine Mini-Kette aus zwei unterschiedlichen Einfachzuckern.«

Im Synthesizer geht es komplizierter zu. Da es schon viele Varianten von Einfachzuckern gibt, können daraus – bei ›bunter Mischung‹ in teils verzweigten Ketten – eine riesige Zahl unterschiedlicher Mehrfachzucker erzeugt werden. Dies macht sich Seeberger zunutze: Er benötigt – gleichsam als Grundzutaten – vermutlich nicht mehr als 50 Einfachzucker, um daraus fast alle im menschlichen Körper vorkommenden Mehrfachzucker zu synthetisieren.

Das Know-how steckt in Kartuschen

Der gut einen Meter breite Synthesizer erinnert auf den ersten Blick an eine Hausbar – freilich in sachlichem Laborgeräte-Beige. An einer Längsverstrebung in der Mitte hängen neun große braune Flaschen mit Chemikalien wie Säuren und Laugen, die dazu dienen, die Haken und Ösen der Zuckerbausteine chemisch ein- oder auszuschalten. Oben auf der Verstrebung ist eine Schiene, in die Seeberger und seine Laborkollegen zigaretenschachtelgroße

successive attachments. A filter catches the ›relatively large pellets, and the carbohydrate chains attached to them.

Seeberger's specialty is oligosaccharides, which also called glycans. These are chains – often with branches – that consist of up to 15 simple carbohydrates, which chemists refer to as monosaccharides. There are many variants of monosaccharides, and one of the differences between them is the number of carbon atoms they contain (three to nine).

Since the remaining atoms in monosaccharides are oxygen and hydrogen, all of the saccharides are carbohydrates. And what goes into coffee in the morning? »That is disaccharide,« says Seeberger, »a mini-chain that consists of two different monosaccharides.«

In the synthesizer, it is more complicated. Since there are numerous variants of monosaccharides, a good assortment of them can be combined to form a huge number of different oligosaccharides, sometimes in branched chains. Seeberger takes advantage of this. For his core ingredients, he does not need more than 50 monosaccharides to synthesize most estimated 100,000 oligosaccharides that can be found in the human body.

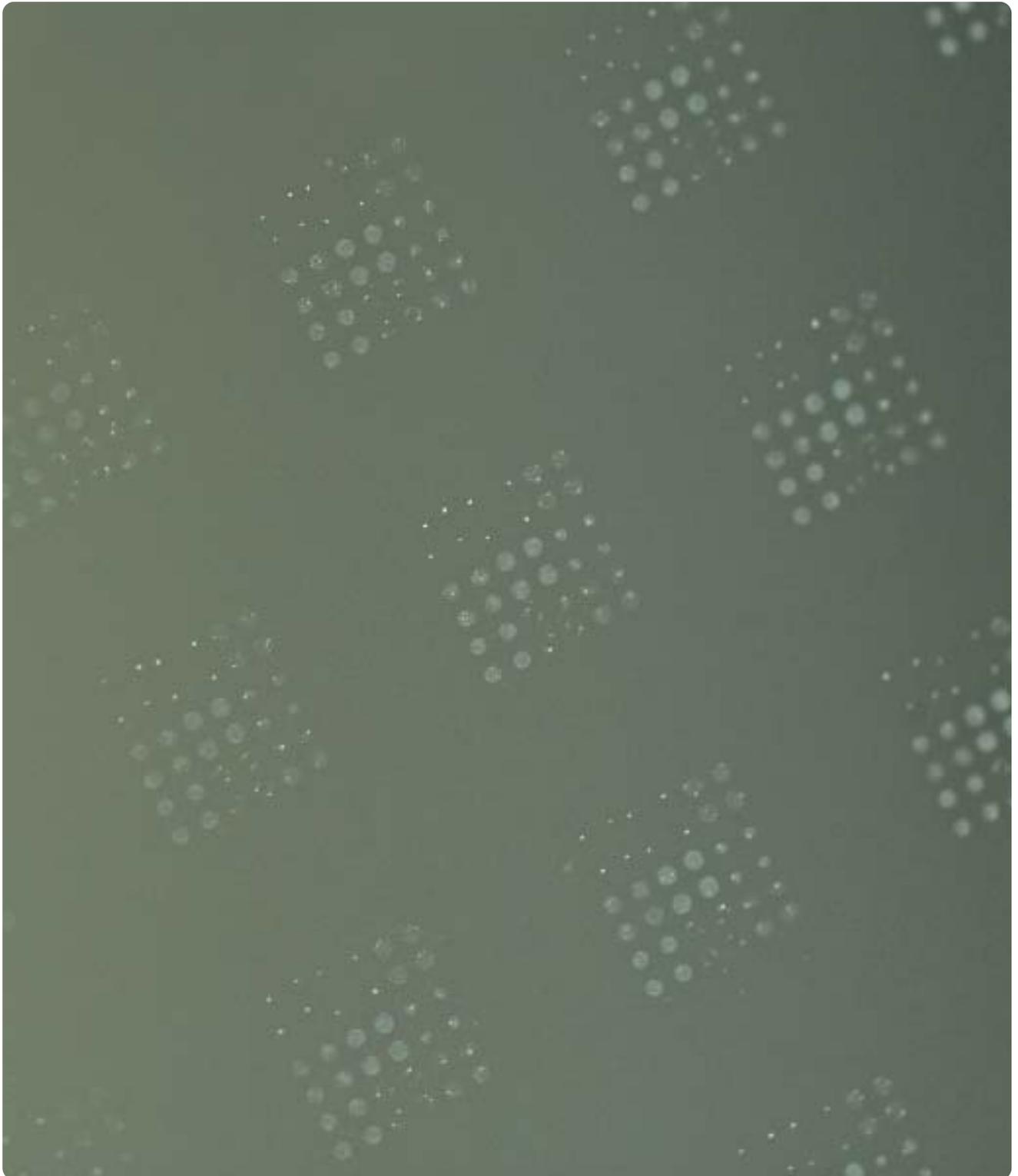
His know-how is in the cartridges

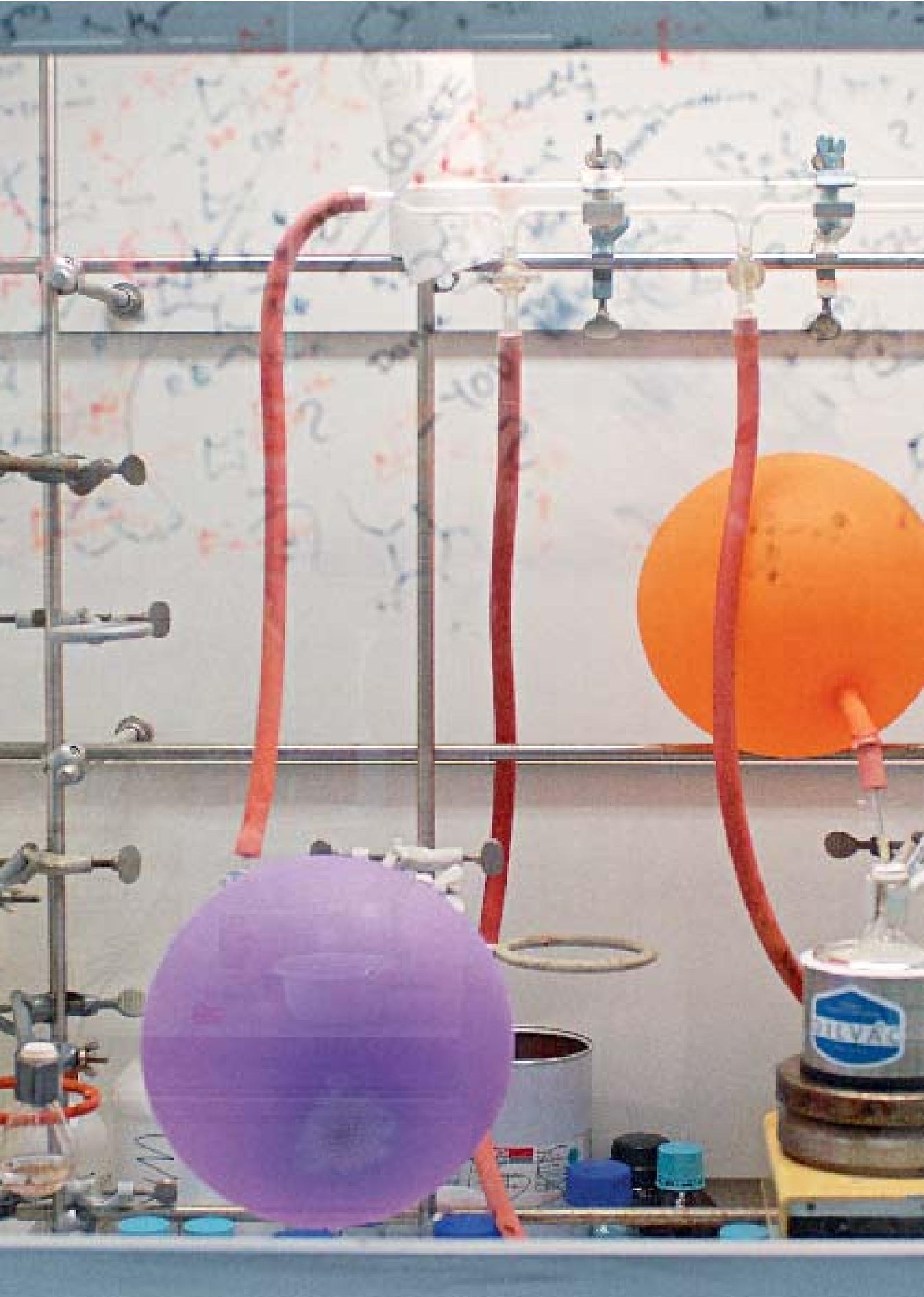
The synthesizer is about one meter (3'4") wide and at first sight, it may remind one of a large cappuccino maker. Nine large brown bottles with acidic and alkaline solutions hang lengthwise on struts in the middle. They serve to turn the hooks and eyes of the sugar blocks on and off. On the struts is a track in which Seeberger and his colleagues can clamp plastic cartridges

Synthetischer Zucker

Dieses Kohlenhydrat-Microarray besteht aus einem Glaträger (ähnlich dem in einem Mikroskop), auf den mit einem Tintenstrahldrucker Zucker aufgebracht wurde. Die Zucker – in Gruppen zu je 36 angeordnet – sind danach fest an den Träger gebunden. Mit solchen Arrays können Forscher schnell und effektiv testen, wie gut sich beispielsweise Blutserum an die jeweiligen Zucker bindet.

This carbohydrate microarray consists of a glass plate, similar to one used in a microscope, on which sugar has been applied by an inkjet printer. The sugars, arranged in groups numbering up to 36, are firmly attached to the plate. Such arrays make it possible for researchers to test quickly and effectively how well, for example, blood serum binds to a specific sugar





Damals im Nasslabor

Herkömmlicher Arbeitsplatz eines ›synthetisch-organischen‹ Chemikers. Der lila Ballon enthält Argon oder Stickstoff zum Schutz der erzeugten Moleküle vor Sauerstoff und Feuchtigkeit.

Conventional work place of a synthetic organic chemist. The lilac-colored balloon contains argon or nitrogen to protect the new molecules from oxygen and dampness.

Kunststoff-Kartuschen einspannen können. Sie enthalten in kristalliner Form jeweils einen Einfachzucker. Wird der Synthesizer eingeschaltet, rückt die Kartuschen-Kette – deren Reihenfolge die zu erzeugenden Mehrfachzucker-Kette festlegt – nach rechts. Dort wird die Membran oben auf der ersten Kartusche automatisch von einer Nadel durchstoßen; Lösungsmittel strömt herein. Eine weitere Nadel befördert die nun gebrauchsfertige Zuckerlösung in den Reaktor – ein zylinderförmiges, rund zehn Zentimeter hohes Glasgefäß rechts oben im Synthesizer. In dieses Gefäß wurden bereits zuvor die Kügelchen zum Anheften der Zucker eingebracht. Ist der erste Zucker angehängt, rückt die Kartuschen-Kette eine Position weiter nach rechts; nun wird der zweite Zucker verarbeitet. Wenn alle Kartuschen durchgelaufen sind, ist der Mehrfachzucker fertig. Meist braucht die Maschine dazu weniger als einen Tag.

Ein erheblicher Teil von Seebergers Know-how steckt in den Zuckern in diesen Kartuschen. Zucker haben oft mehrere chemische Haken und Ösen, an denen sie Verbindungen eingehen können. »Nehmen wir mal diesen Einfachzucker hier«, sagt Seeberger und bekritzelt in wenigen Sekunden ein Papier mit verästelten Strukturformeln. »Er hat im Prinzip fünf Stellen – oder genauer: chemische Gruppen –, an denen er sich chemisch binden kann. Wir wollen aber, dass er sich genau hier oben, an der Öse, bindet.« Dazu müssen in diesem Beispiel die anderen vier potenziellen Anknüpfungspunkte chemisch deaktiviert werden – drei davon permanent und eine, der spätere Haken für den nächsten Zucker, nur vorübergehend. »Wir erreichen dies, indem wir die Zucker in den Kartuschen vorher mit Standardverfahren chemisch behandeln«, erklärt Seeberger.

Beim Anhängen des Zuckerbausteins hilft eine Säure aus den braunen Flaschen unten im Synthesizer: Sie bewirkt, dass die nunmehr einzige freie Öse des Zuckers – Chemiker bezeichnen sie als »Abgangsgruppe« – exakt an den Haken des Kügelchens gehängt wird. Für diese Reaktion muss das Reaktorgefäß auf etwa minus 20 Grad abgekühlt werden, weil sonst zu viele unerwünschte Nebenprodukte entstehen. Ist der Zucker dann drangehängt, wird gespült und gewaschen.

Anschließend wird mit einer Lauge aus den braunen Flaschen der Haken am Ende dieses Zuckerbausteins aktiviert – jene zuvor temporär lahmgelegte Gruppe. Dies

the size of a pack of cigarettes. Each cartridge contains a different monosaccharide in crystalline form, and the sequence of the cartridges determines which oligosaccharide chain is to be produced. When the synthesizer is turned on, the chain of cartridges moves to the right, where the membrane on the top of the first cartridge is automatically punctured by a needle, thereby allowing solvent to stream in. Another needle then moves the ready-to-use sugar solution into the reactor, a cylinder-shaped glass container about 10 cm high at the top right of the synthesizer. The container already contains the pellets to which the sugars will attach themselves. Once the first sugar is attached, the chain of cartridges moves one position to the right, and the next sugar is processed. When all of the cartridges have been used, the oligosaccharide is finished. The machine usually needs less than one day for this.

A considerable portion of Seeberger's know-how is found in the carbohydrates in these cartridges. Often, carbohydrates have more chemical hooks and eyes, which they use to make connections. »Let's take this simple sugar,« says Seeberger, and in a few seconds covers a piece of paper with branching structural formulas. »In principle, it has five positions – or to be more precise, chemical groups – to which it can chemically bind. But we want it to bind up here, on this hook.« To achieve this, in this example, the other four potential binding points must be chemically deactivated – three of them permanently and one – the later hook for the next sugar – only provisionally. »We can achieve this by chemically treating the sugar in the cartridges beforehand with standard procedures,« Seeberger explains.

When the sugar building block is being attached, an acid from the brown bottles deep in the synthesizer is used to help. It ensures that the only free eye left on the sugar – chemists call them »leaving groups« – is hung exactly on the hook of the pellet. For this reaction, the reactor vessel must be cooled to approximately –20° C as otherwise there would be too many undesired by-products. When the sugar has been attached, rinsing and washing follows.

In the next step, an alkali solution from the brown bottles activates the hook at the end of this sugar building block – the previous group is temporarily put out of

Das Forscher-Team

*Peter Seeberger und sein Team der ETH Zürich:
»Jeder Einzelne ist immens wichtig und trägt zum
Gesamterfolg bei.«*

*Peter Seeberger and his team at the ETH Zurich.
»Each individual is immensely important and con-
tributes to our overall success.«*

»Wir wollten aber eine vollautomatische Synthese«, sagt Seeberger. Deshalb haben er und sein Team 2007 eine neue Version der Maschine gebaut, die kleiner ist und die Prozesstemperaturen mit Hilfe eines Computers selber genau einstellt.

»We wanted the synthesis to be fully automated,« says Seeberger. For this reason, he and his team built a new version of the machine in 2007 which is smaller and uses a computer to precisely set the temperature by itself.

erfolgt bei Raumtemperatur. Beim nächsten Schritt kann sich dann der folgende Zucker an exakt diesen Haken seines Vorgängers hängen. Soll eine Verzweigung in die Zuckerkette eingebaut werden, wird eine Kartusche mit einem Zucker verwandt, der zwei Haken hat. Die werden dann nacheinander chemisch freigelegt.

All dies erledigte schon Seebergers erster Synthesizer-Prototyp – bis auf das Einstellen der jeweils benötigten Prozesstemperatur. »Dazu musste immer noch jemand nach jedem Anhängschritt vorbeikommen und das Reaktorgefäß erwärmen oder abkühlen. Wir wollten aber eine vollautomatische Synthese«, sagt Seeberger. Deshalb haben er und sein Team 2007 eine neue Version der Maschine gebaut – sie steht im Nebenraum –, die kleiner ist und die Prozesstemperaturen mit Hilfe eines Computers selber genau einstellt. Sie kann komplizierte Mehrfachzucker ohne jegliche menschliche Aufsicht »erbrüten«, zum Beispiel über das Wochenende. Diese Version der Maschine will Seeberger demnächst auch über seine Firma Ancora interessierten Wissenschaftlern anbieten.

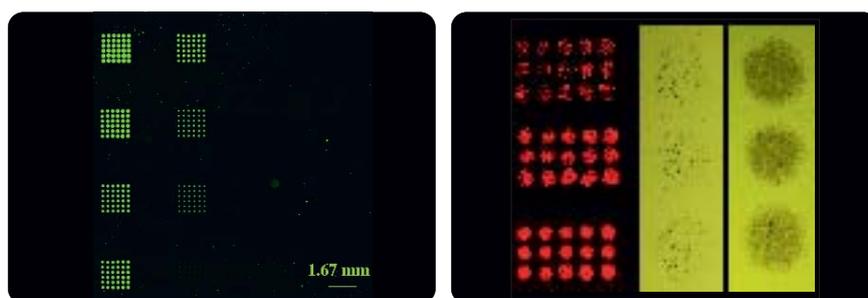
Wenn Forscher in der Zeit vor Seebergers Erfindung einen bestimmten Zucker haben wollten, mussten sie ihn meist vom Erreger isolieren. Das ist nicht nur äußerst schwierig – wegen vieler ähnlicher Substanzen im Zuckerpelz gibt es oft Verunreinigungen –, sondern kostet auch sehr viel Zeit. Denn isolierte Zuckermoleküle lassen sich nicht, wie Eiweiße oder die Erbsubstanz DNA, mit biochemischen Tricks in der Petrischale vermehren. Zwar können manche Mehrfachzucker auch mit herkömmlicher Chemie – also ohne die Festphasenkügelchen – hergestellt werden. Doch dies dauert oft mehrere Monate und funktioniert zudem nur für Mehrfachzucker aus bis zu sechs Bausteinen problemlos.

action. This is done at room temperature. Then, the next sugar can attach itself precisely to the hook of its predecessor. When branching is included in the sugar chain, a cartridge is used with a sugar that has two hooks. One after the other, they are then made chemically accessible.

Seeberger's first prototype synthesizer could do all of this – apart from setting the necessary process temperature. »To set the temperature, it was still necessary for someone to come by after every step when a building block was attached, and warm up or cool down the reactor vessel. We wanted the synthesis to be fully automated,« says Seeberger. For this reason, he and his team built a new version of the machine in 2007 – it sits in the next room – which is smaller and uses a computer to precisely set the temperature by itself. For example, it can »hatch« complex oligosaccharides, over the weekend. Seeberger also wants his company, Ancora, to offer this version of the machine to groups of scientists in the near future.

Before Seeberger's discovery, if a researcher wanted a particular sugar, they usually had to isolate it from a pathogen. This is not only extremely difficult – contamination is frequent due to the multitude of similar substances in the extra-cellular matrix – but also takes a long time. This is because isolated carbohydrate molecules cannot be replicated using biochemical tricks in a petri dish in the same manner as proteins or DNA. Although it is true that some oligosaccharides can be produced with traditional chemistry – i.e., without solid-phase pellets – but this often takes several months, and moreover, only functions without problems for oligosaccharides containing up to six building blocks.





»Viele Forscher haben in der DNA und Eiweißen des Malaria-Erregers einen Angriffspunkt gesucht«, sagt Kamena. »Zucker hingegen wurden kaum erforscht, weil man sie bislang kaum bekommen konnte.«

»Many researchers have tried to attack the malaria pathogen via its DNA and proteins,« says Kamena. »But carbohydrates have been the subject of very little research since they are hard to come by.«

Fahndung in Blutseren

So lange kann Faustin Kamena, Post-Doc in Seebergers Zürcher Labor, nicht warten. Der Schwarzafrikaner aus Kamerun benötigt ständig – und schnell – neue Zucker, um damit unter anderem in Blutseren systematisch nach Antikörpern gegen Malaria zu fahnden. Kamena kam unter anderem deshalb nach Zürich, weil Seebergers Synthesizer ihm ein weltweit einmaliges – und äußerst effizientes – Werkzeug an die Hand gibt: »Viele Forscher haben in der DNA und Eiweißen des Malaria-Erregers einen Angriffspunkt gesucht«, sagt Kamena. »Zucker hingegen wurden kaum erforscht, weil man sie bislang kaum bekommen konnte. Sie aus dem Erreger zu gewinnen ist so gut wie unmöglich, also müssen wir sie uns selber bauen, dann ist es viel einfacher.«

Kamena erforscht natürliche Resistenzen gegen Malaria und molekulare Mechanismen der Erkrankung. Bei seinen Studien verwendet er ein bereits in anderen Bereichen der Molekularbiologie bewährtes Werkzeug, das sozusagen Tausende Fliegen mit einer Klappe schlägt: den Micro-Array. Das ist ein schmales, fingerlanges Glasplättchen, auf das ein spezieller Tintenstrahldrucker Tausende winzige Zuckerpünktchen aufgespritzt hat – mit jeweils unterschiedlichen Zuckern aus Seebergers Synthesizer. Auf dieses Array gibt Kamena nun Blutserum von Afrikanern, die mit Malaria infiziert und teils immun gegen die Krankheit geworden sind. Im Serum enthaltene Antikörper binden sich an einige der Testzucker in den Pünktchen, was Kamena durch Fluoreszenz mit einem molekularbiologischen Standardverfahren sichtbar macht. Je stärker die Pünktchen leuchten, desto stärker haben sich vorhandene Antikörper im Blut an die jeweiligen Zucker gebunden. Auch zur schnellen Diagnose – zum Nachweis vorhandener Malaria-Antikörper in Seren – taugt das Verfahren.

Screening blood serum

Faustin Kamena, a postdoc in Seeberger's Zurich laboratory, cannot wait that long. A native African from Cameroon, he constantly – and quickly – needs new sugars in his quest to systematically track down antibodies against malaria in, for example, blood serum. One of the reasons why Kamena came to Zurich was that Seeberger's synthesizer provided him with a unique and extremely efficient tool. »Many researchers have tried to attack the malaria pathogen via its DNA and proteins,« says Kamena. »But carbohydrates have been the subject of very little research, because up until now, you could hardly obtain them. Since it is practically impossible to isolate them from the pathogen, we have to make them ourselves, and then it's much easier.«

Currently, Kamena is conducting research into the natural resistance to malaria and the molecular mechanisms of the disease. In his studies, he uses a tool that has proven its worth in other areas of molecular biology, one which, so to speak, kills a thousand flies with one swat: the micro-array. This is a slender, finger-length glass plate which has been sprayed with thousands of tiny sugar dots by a special inkjet printer – containing lots of different sugars from Seeberger's synthesizer. Kamena then adds to this array blood serum from Africans who have been infected with malaria and are partly immune to the disease. Antibodies in the serum bind to some of the test sugars in the dots, which Kamena can visualize using fluorescence in a standard molecular biological procedure. The stronger the dots illuminate, the greater the number of antibodies present in the blood that have bound to the particular sugar. The procedure can also be used for a rapid diagnosis – to show that malaria antibodies are present in the serum. These experiments have brought some very interesting results. Physicians have known for some time that most malaria

Micro-Array

Auf die Micro-Arrays aufgebrachte Eiweiße erzeugen Leuchtreaktionen (Fluoreszenz), die den Forschern die Bindungsstärke der getesteten Zucker zeigen. Die gelben Streifen sind Mikroskopieaufnahmen von je drei dieser Punkte.

Proteins added to the microarrays fluoresce, indicating the strength with which the tested sugars have been bound. Each of the yellow strips is a microscopic image of three of these points

Diese Untersuchungen brachten einige sehr interessante Ergebnisse. Medizinern war schon länger bekannt, dass die meisten Malaria-Opfer in Afrika Kleinkinder zwischen drei Monaten und zwei Jahren sind. Seebergers Team fand bei den Antikörper-Tests nun die genauen Gründe: »In den ersten drei Monaten haben die Kinder noch Antikörper von der Mutter«, sagt Seeberger. »Aber erst mit zwei Jahren ist ihr Immunsystem stark genug, dass sie selber Antikörper gegen Malaria bilden können.« In der Zeit dazwischen sterben viele von ihnen nach Infektionen – meist an zerebraler Malaria.

Sollten sich die ab 2008 an Menschen getesteten Malaria-Impfstoff-Kandidaten als wirksam erweisen, beginnt ein aufwendiges Zulassungsverfahren für den Impfstoff, das »mehrere Jahre dauert und 300 bis 500 Millionen Dollar kostet«, sagt Seeberger. »Wir müssen bei Ancora daher mit einem finanzstarken Partner zusammenarbeiten.«

Erst nach der Zulassung würde der Malaria-Impfstoffzucker in die Massenproduktion gehen. Während der Synthesizer nur kleine Zuckermengen von bis zu 50 Milligramm für Forschungszwecke zusammenbaut – dafür aber sehr schnell –, fertigt Ancora Zucker für Impfstoffe in herkömmlichen Chemielabors, also ohne die Festphasen-Kügelchen. Dies ist jedoch sehr schwierig und erfordert wegen der komplizierten Strukturen der Zucker eine oft mehrjährige Prozess-Optimierung. Riesige Mengen des Zuckerimpfstoffs würde Ancora aber ohnehin nicht herstellen müssen: Für die Malaria-Impfung reicht pro Kopf eine Zuckermenge von einigen Millionstel Gramm. »Wir brauchten daher, wenn wir afrikanische Kleinkinder impfen wollten, insgesamt nur etwa vier Kilo pro Jahr«, sagt Seeberger.

2008 beginnen Impftests an Menschen

Einer der wichtigsten Durchbrüche gelang Seeberger in diesem Frühjahr – erst nach der Verleihung des Körber-Preises: Er fand bei seinen Studien nun endlich den Mehrfachzucker, den Merozoiten zum Eindringen in rote Blutkörperchen benutzen. Damit ist auch die alte Streitfrage vom Tisch, ob nicht doch ein Eiweiß der »Türöffner« ist.

Ein Impfstoff auf Zuckerbasis kann den Malaria-Erreger trotz dessen hoher Mutationsrate in Schach halten: »Der Parasit verändert zwar laufend seine DNA und die Enzyme, die den Zucker auf seiner Hülle herstellen. Den Zucker selbst aber kann er, wie wir auch bei unseren

victims in Africa are young children aged 3 months to 2 years. In the anti-body tests, Seeberger's team found the precise reasons for this. »In the first 3 months, children still have their mother's antibodies,« says Seeberger, »but their own immune system is not strong enough to form antibodies to malaria until the children are 2 years old.« In the mean time, many of them die after an infection – mostly from cerebral malaria.

Starting in 2008, if the tested candidates for the malaria vaccine prove to be effective, an elaborate licensing procedure begins for the vaccine that would »take several years and cost 300 to 500 million dollars,« says Seeberger. »At Ancora, we therefore have to cooperate with a strong financial partner.«

The malaria vaccine sugar would only go into mass production after licensing. While the synthesizer can create small amounts of sugar very quickly – up to 50 mg for research purposes – Ancora produces sugar for vaccines in traditional chemistry laboratories (i.e., without the solid phase pellets). Yet this process is very difficult and, because of the complicated structures of the sugar, requires an optimization process that often lasts several years. Ancora would not, however, have to produce enormous amounts of the carbohydrate-based vaccine. For a malaria vaccination, the amount of sugar needed per person would be a few millionths of a gram. »Thus, if we want to vaccinate young African children, we would only need about 4 kilograms a year,« says Seeberger.

Vaccination tests on humans will begin in 2008

Seeberger succeeded in making one of the most important breakthroughs this spring – after having been named the recipient of the Körber Award. In his studies he finally found the oligosaccharide that merozoites use to enter red blood cells. This put an end to the old discussion of whether it might not be a protein that »opens the doors« after all.

A sugar-based vaccine can keep the malaria pathogen in check despite its high rate of mutation. »Although the parasite constantly changes its DNA and the enzymes which produce the sugar on its skin, it cannot, as we also found in our laboratory studies, change the sugar itself since it would otherwise lock itself out of

Laborstudien fanden, nicht verändern, da er sich sonst gleichsam selber die Tür zu den roten Blutkörperchen zusperrt«, sagt Seeberger. Würde das Immunsystem gegen diesen Zucker mobilisiert, könnte es die Toxizität der Merozoiten im Blut eindämmen. Geimpfte überleben die Krankheit dann mit hoher Sicherheit. Allerdings sterben die Parasiten dadurch nicht aus: Der Erreger-Kreislauf mit den Mücken bleibt – in verminderter Form – bestehen: »Was aber zählen würde«, so Seeberger, »ist, dass nach einer Impfung jedes Jahr mehr als zwei Millionen kleiner Afrikaner überleben könnten.«

Zuckerbasierte Impfstoffe gegen Aids lassen sich indes nicht so einfach herstellen, da Aids ein Virus ist. Viren dringen in körpereigene Zellen ein und programmieren diese gleichsam um. Dabei entstehende Zucker kann das menschliche Immunsystem dann nicht mehr ohne weiteres als »körperfremd« erkennen wie den Zucker auf den Malaria-Parasiten – was für eine Immunreaktion unverzichtbar ist. Hinzu kommt, dass das Aids-Virus sich auch noch in den Helferzellen des Immunsystems selber versteckt und damit sozusagen die körpereigene Polizei unterwandert. »Wegen dieser Schwierigkeiten haben wir uns zunächst auf den Malaria-Impfstoff konzentriert«, sagt Seeberger. Nichtsdestotrotz haben sich seine Zuckerimpfstoffe in Tierversuchen auch schon gegen andere Krankheitserreger – von Parasiten über Bakterien bis zu Viren – bewährt: unter anderem gegen Leishmaniose, Anthrax und Vogelgrippe.

Als Berichte über seine Malaria-Impfstoff-Kandidaten im Schweizer Fernsehen erschienen, meldeten sich bei Seeberger einige Interessenten, die die Verbreitung des Impfstoffes in Afrika fördern wollen. Der Impfstoff steht jedoch frühestens 2013 zur Verfügung. Um bereits jetzt etwas zu tun, finanziert die Tesfa-Ilg-Stiftung, die Seeberger mitgegründet hat, unter anderem Projekte zur Fertigung kostengünstiger Moskitonetze in Afrika. »Denn der beste Schutz gegen Malaria«, weiß der Forscher, »ist bislang die Prävention.«

the door to the red blood cells,« says Seeberger. If the immune system were mobilized against this carbohydrate, it could block the toxicity of the merozoites in the blood. Vaccinated persons would then have a high chance of survival. However, the parasites would not die from this. The pathogen cycle with the mosquitoes remains – in a reduced form: »But what counts,« says Seeberger, »is that after a vaccination, more than a million African children would survive each year, who would have otherwise died.«

Sugar-based vaccines against AIDS cannot be produced as easily since HIV is a virus. Viruses penetrate the body's own cells and reprogram these. As a result, sugars are created that the human immune system cannot easily recognize, as »alien«, as it does with sugars on the malaria parasites – a process that is absolutely necessary for an immune reaction. In addition, the HIV virus also hides in the helper cells, infiltrating as it were the body's own police system. »Due to these difficulties, we have only concentrated so far on the malaria vaccine. These sugar vaccines have nevertheless already proven their worth against other pathogens – from parasites, to bacteria, and viruses, such as leishmaniasis, anthrax, and bird flu.

When reports of his malaria vaccine candidates were aired on Swiss television, several interested parties contacted Seeberger to indicate their interest in promoting distribution of the vaccine in Africa. But the vaccine will not be readily available until at least 2013. In order to do something now, the Tesfa-Ilg Foundation, co-founded by Seeberger, finances, among other things, projects for the manufacture of cheap mosquito nets in Africa. »The best protection from malaria,« the researcher knows, »is so far prevention.«





Forscherdrang und Teamgeist

Thirst for Knowledge and Team Spirit

Dank seiner freundlichen, lässigen und kollegialen Art ist Peter Seeberger bei seinen Studenten und Kollegen sehr beliebt. Dennoch stellt er an seine Team-Mitarbeiter höchste Ansprüche: Am liebsten mag er »Leute mit Ideen, bei denen der Druck, etwas leisten zu wollen, von innen kommt«. Da er sie auch nach diesen Kriterien auswählt, gelang es ihm, an der ETH ein Team von »internationalen Spitzenspielern« um sich zu scharen.

Thanks to his friendly, relaxed, and collegial manner, Peter Seeberger is well liked by his students and colleagues. Yet he places very high demands on the members of his team. He particularly likes »people with ideas, for whom the pressure to deliver comes from within.« Since he selects the members of his team according to these criteria, he has succeeded in gathering a team of »world-class players« around him at the ETH.

*Sanft ertastet die Hand von Seebergers Tochter Lilly sein Gesicht. Frau und Tochter wohnen in Berlin.
The hand of Seeberger's daughter Lilly gently feeling his face. His wife and daughter live in Berlin.*

Die vielen Jahre in den USA haben ihn geprägt. Peter Seeberger, 1966 in Nürnberg geboren, ging nach sechs Semestern Chemiestudium in seiner Heimatstadt als Fulbright-Stipendiat an die University of Colorado, wo er 1995 in Biochemie promovierte. Als »Postdoc« arbeitete er am Sloan-Kettering Institute for Cancer Research in New York City. 1998 wurde er Chemie-Professor am renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge bei Boston. Und wie viele erfolgreiche MIT-Wissenschaftler hat er, ebenfalls in Cambridge, als »Spin-off« eine eigene Firma gegründet – Ancora Pharmaceuticals. Damit lieferte er zugleich den Beweis, dass seine mit vielen Auszeichnungen bedachte Forschungsarbeit auch unter ökonomischen Aspekten Wert verspricht.

Ein perfekter Team-Player

»Ich hab den Willen, was zu schaffen«, sagt Seeberger, seinen Ehrgeiz unterstreichend. Dies macht den schlaksigen Zwei-Meter-Mann, der in seiner knappen Freizeit gern Ski fährt, aber keinesfalls verbissen. Im Gegenteil: Er ist im besten Sinne »amerikanisch locker«, offen und umgänglich, »easy« und »cool«.

Und er ist ein perfekter Team-Player, auch in seiner neuen Position als Professor für Organische Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich, die er seit 2003 innehat. Gern vergleicht er das sorgsam ausgewählte Wissenschaftler-Team um ihn herum mit einer »Fußballmannschaft, die ich zusammengestellt habe«. Diese Equipe spielt nicht in der Regionalliga, sondern »es sind internationale Spitzenspieler«, wie Seeberger betont: »Spitzenforschung und Spitzensport haben eins gemein. Es kommt darauf an, Exzellenz an bestimmten Orten zu konzentrieren.«

Seeberger stellt entsprechend hohe Ansprüche an seine Mitarbeiter und ist sehr ergebnisorientiert: »Leute mit Ideen sind bei mir in bester Hand. Ich mag es, wenn der Druck, etwas leisten zu wollen, von innen kommt, sodass ich ihn nicht von außen ausüben muss.« Dabei versucht er, stets selber Vorbild zu sein und nichts von seinen Mitarbeitern zu verlangen, das er nicht auch selber erfüllen könnte.

He has been shaped by the many years he spent in the United States. After studying chemistry for six semesters in his home town of Nuremberg, where he was born in 1966, Peter Seeberger went to the University of Colorado as a Fulbright Scholar. There, he received his doctorate in biochemistry in 1995. He then worked as a postdoc at the Sloan-Kettering Institute for Cancer Research in New York City. In 1998 he was appointed professor of chemistry at the renowned Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge area of Boston. Like many other successful MIT scientists, he also founded a company of his own, a spin-off named Ancora Pharmaceuticals, also located in Cambridge. In doing so, he delivered proof that the research from which he had received so many distinctions, was also economically invaluable.

A perfect team player

»I want to get results,« Seeberger says, emphasizing his ambition. This does not make the 6'8" man, who likes to go skiing in his limited free time, in any way grim. On the contrary, he is in the best sense of the words relaxed, open, and easy going.

And he is a perfect team player, even in his new position as Professor of Organic Chemistry at the Swiss Federal Technical High School (Eidgenössische Technische Hochschule, ETH) in Zurich, to which he was appointed in 2003. He likes to compare the scientific team that he has carefully assembled around him with a »football team that I have brought together.« This team is made up of »world-class players« and does not play in the minor leagues, Seeberger emphasizes. »Outstanding science and world-class sports have one thing in common: there must be a focus on excellence in certain locations.«

Seeberger places high demands on his staff and is very results oriented. »People with ideas are in good hands with me. I like it when the pressure to deliver comes from within, so that I don't have to exert it from the outside.« He always strives to be a role model, not demanding anything from his co-workers that he is not willing to do himself.



Die Glykomik wird explodieren wie einst die Genetik

Sein größtes Ziel ist, »mit einem Impfstoff gegen Malaria etwas Bleibendes zu schaffen«. Und er setzt alles daran, dieses Ziel auch zu erreichen. »Ich hab jahrelang nur Wissenschaft gemacht und nichts anderes. Jetzt versuche ich, am Wochenende auch mal einen Tag nichts zu tun.« Diesen freien Tag verbringt er, so oft es geht, in Berlin – bei seiner dort lebenden Frau und kleinen Tochter.

Mit seiner Maschine, dem Oligosaccharid-Synthesizer, will Seeberger der biochemischen Forschung neue Wege weisen. »Dass Zucker wichtig sind, wissen Biochemiker schon lange, aber ihnen fehlten bislang die Werkzeuge, um in diesem Bereich zu arbeiten. Dieses Werkzeug will ich ihnen nun an die Hand geben.« Wenn alles klappt, könnte Seeberger als einer der Ziehväter der neuen Forschungsrichtung ›Glycomics‹ (Zuckerforschung) in die Wissenschaftsgeschichte eingehen: »Ich glaube, das Gebiet wird in den nächsten Jahren explodieren – so wie die Genetik in den 1970er Jahren.«

Glycomics will explode, just like genetics did

His greatest goal is »to achieve something lasting by developing a vaccination against malaria.« As he has set everything on achieving this goal. »For years, I did science, and nothing but science. Now, I sometimes try to do nothing for a day during the weekend.« As often as possible, he spends his days off with his wife and young daughter, who both live in Berlin.

Seeberger would like his machine, an oligosaccharide synthesizer, to push research in biochemistry at a new level. »Biochemists have long known that sugars are important, but they did not have the tools to work with them. Now, I want to give them this tool.« If everything goes as planned, Seeberger could go down in the history of science as one of the founding fathers of a new field of research called ›glycomics‹ (sugar research). »I believe this field will explode in the next few years, just as genetics did in the 1970s.«

»Spitzenforschung und Spitzensport haben eins gemein. Es kommt darauf an, Exzellenz an bestimmten Orten zu konzentrieren.« Sein größtes Ziel ist, »mit einem Impfstoff gegen Malaria etwas Bleibendes zu schaffen«. Und er setzt alles daran, dieses Ziel auch zu erreichen.

»Outstanding science and world-class sports have one thing in common: there must be a focus on excellence in certain locations.« His greatest goal is »to achieve something lasting by developing a vaccination against malaria.« And he has set everything on achieving this goal.



Voller Einsatz
für den Nachwuchs

Seeberger in seiner Vorlesung ›Organische Chemie 2‹ für Chemiker und Biologen im 4. Semester, die im Hörsaal J7 des Hönggerberger Campus der ETH Zürich stattfindet.

Seeberger in his lecture ›Organic Chemistry 2‹ for fourth-semester students of chemistry and biology at the Hönggerberger campus of the ETH Zurich.



*Prof. Dr. Olaf Kübler, Kuratoriumsmitglied und Ehemaliger
Präsident der ETH Zürich; Society in Science, Zürich
Member of the Trustee Committee, Former President Swiss Federal
Institute of Technology (ETH), Zurich; Society in Science, Zurich*



Pionierleistung für die Menschheit

Pioneering Achievement for Mankind

Wie wurde die Körber-Stiftung auf Prof. Dr. Peter Seeberger, den diesjährigen Preisträger, aufmerksam?

Jeder Preis bekommt seinen Wert und Bekanntheitsgrad durch die Ausgezeichneten selbst – ihre Leistungen und ihre Persönlichkeit. Dies zeigt für den Bereich Wissenschaft am besten der Nobelpreis. Von ihm lässt sich lernen, wie umfassend und gewissenhaft die Suche sein muss und welche Verantwortung das Preisgericht übernimmt.

Die Körber-Stiftung verleiht den Förderpreis für die Europäische Wissenschaft seit 2005 an herausragende, in Europa wirkende Einzelpersonen; zuvor wurde er an transnationale europäische Forschungsteams vergeben. Bei der Suche nach geeigneten Kandidatinnen und Kandidaten gelten hohe Standards. Sie wird von zwei Search Committees durchgeführt – einem für die Technischen Wissenschaften und einem für die Lebenswissenschaften –, wobei der Preisträger jährlich wechselnd aus einem dieser beiden übergeordneten Fachgebiete stammt. Im Kuratorium erwarten wir jedes Jahr mit großer Spannung und Erwartung den Bericht des jeweiligen Search Committees – und konnten uns bislang jedes Mal an faszinierenden Kandidaten begeistern, um uns dann gemäß Reglement für den einen und einzigen Preisträger zu entscheiden.

Peter Seeberger ist in der jüngsten Geschichte des Körber-Preises ein ganz besonderer Fall. Ihn kann man einfach nicht übersehen: Er arbeitet gemeinsam mit seinem Forscher-Team an der Entwicklung von Impfstoffen gegen Malaria und andere Krankheiten. Damit könnte man ihn – zumindest auf den ersten Blick – den Lebenswissenschaften zuordnen. Tatsächlich jedoch basiert seine Arbeit im Wesentlichen auf einer technischen Errungenschaft – einer Maschine zur Oligosaccharid-Synthese, die er in famoser Ingenieurskunst entwickelt hat. Ohne diesen Zucker-Synthesizer wäre die Entwicklung der Impfstoffe, die auf Zucker basieren, kaum möglich.

How did the Körber Foundation become aware of Professor Peter Seeberger, the winner of this year's Award?

The value and renown of all awards are determined by the recipients – their achievements and their personalities. In science, the best example of this is the Nobel Prize. By observing the Nobel Prize, one can learn how comprehensive and diligent the search has to be and what great responsibility is borne by the jury.

Since 2005, the Körber Foundation has presented the Körber European Science Award to outstanding individuals who are active in Europe. Previously it had been awarded to transnational European research teams. High standards apply to the search for suitable candidates, which is carried out by two Search Committees – one for the technical sciences and another for the life sciences. The winner of the annual Award is selected alternately from one of these two general fields of science. Each year, the members of the Trustee Committee impatiently await the report of the relevant Search Committee. So far we have been enthusiastic about each of the fantastic candidates presented to us from which, as laid down in the statutes, we have to select one single Award winner.

In the recent history of the Körber Prize, Peter Seeberger is a very special case. He is very hard to overlook. Together with his team of researchers, he is working to develop vaccines against malaria and other diseases. At first sight at least, this might lead one to assign him to the life sciences. However, his work is actually based primarily on a technical achievement, namely the development of a machine for the synthesis of oligosaccharides, an outstanding feat of engineering. Without this oligosaccharide synthesizer, the development of carbohydrate-based vaccines would hardly be possible.



Seeberger sucht nicht nur erfolgreich Antworten auf komplexe Fragen, sondern versteht es auch, Lösungen zu präsentieren, die versprechen, als bleibende Beiträge unsere Zivilisation und Kultur zu bereichern.

Seeberger not only looks for successful answers to complex questions, but also manages to present solutions that promise to be lasting achievements that will enrich our civilization and culture.

Deshalb haben Sie Peter Seeberger auch als Ingenieur ausgezeichnet?

So ist es. Er verkörpert exemplarisch die Technischen Wissenschaften, wie sie im Idealfall sein sollten. Seeberger sucht nicht nur erfolgreich Antworten auf komplexe Fragen, sondern versteht es auch, Lösungen zu präsentieren, die versprechen, als bleibende Beiträge unsere Zivilisation und Kultur zu bereichern.

Was bewog Sie 2003 als Präsident der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETH), Seeberger vom renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA, abzuwerben und in die Schweiz zu holen?

Wir hatten besonders hohe Ansprüche und Erwartungen. In den letzten 30 Jahren ging der Nobelpreis für Chemie dreimal an Kollegen der ETH Zürich: 1976 an Vladimir Prelog, 1991 an Richard Ernst und 2002 an Kurt Wüthrich. Ich habe das aus unterschiedlichen Perspektiven – als Postdoktorand, Fakultätsmitglied und schließlich als Präsident – und aus nächster Nähe miterlebt. Eine derartige Serie höchster Auszeichnungen macht den hohen Standard und das Selbstverständnis eines akademischen Bereiches für wirklich alle erfahrbar.

Die ETH Zürich hat Berufungen immer allerhöchsten Wert beigemessen und sie daher zur Verantwortung und Kernaufgabe des Präsidenten gemacht. Wir holen traditionsgemäß Bewerbungen ein, suchen aber auch selber proaktiv und weltweit. Im letzten Jahrzehnt kamen weit mehr als die Hälfte aller neuen Professorinnen und Professoren durch direkte Ansprache und von außerhalb der Schweiz an die ETH. Dies verdanken wir auch unseren sehr engagierten Such-Komitees, die fachübergreifend und international zusammengesetzt sind und von verantwortungsbewussten, urteilsstarken Delegierten des Präsidenten geleitet werden.

Is this the reason that you decided to present the Award to the engineer Peter Seeberger?

Precisely. He embodies in an exemplary fashion the technical sciences as they are ideally supposed to be. Seeberger not only looks for successful answers to complex questions, but also manages to present solutions that promise to be lasting achievements that will enrich our civilization and culture.

What was your motivation in 2003 when, as President of the ETH Zurich, you headhunted Seeberger from the renowned Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA, and brought him to Switzerland?

We had particularly high demands and expectations. In the past 30 years, the Nobel Prize for Chemistry has been awarded to colleagues from the ETH Zurich three times: to Vladimir Prelog in 1976, to Richard Ernst in 1991, and to Kurt Wüthrich in 2002. I experienced this close up from various perspectives, namely as a postdoc, a faculty member, and finally as president. A series of the highest awards such as this makes the high standard and self-image of an academic field really visible to everybody.

The ETH Zurich has always placed the greatest value on appointments and thus made them the responsibility and central task of the president. We accept traditional applications but we are also proactive ourselves in looking around all over the world. In the past decade, far more than half of our new professors have come to the ETH via this direct approach from outside Switzerland. This is also thanks to our very committed search committees, which are composed of members from different fields and different countries and are guided by responsible and decisive Presidential Delegates.



2003 suchten wir einen besonders fähigen Professor für Organische Chemie – der Bereich, in dem Peter Seeberger forscht. Unsere Organischen Chemiker unterhalten weltweite Forschungsnetzwerke und suchen ständig nach außergewöhnlichen Talenten. Dabei halten sie auch Ausschau nach neuen Trends in der Forschung, die besonders hohe Wertschöpfung versprechen – von der wissenschaftlichen Erkenntnis und Wirkung über Entfaltungsmöglichkeiten für mutige, ehrgeizige Talente bis zu ökonomischen Aspekten. Dank dieses Netzwerks ging die Kandidatensuche sehr zielsicher und rasch vonstatten. Schon bald schlug mein Delegierter mir begeistert Peter Seeberger vor.

Waren nicht auch viele andere Forschungseinrichtungen an Herrn Seeberger interessiert?

Es war in der Tat nicht leicht, ihn zu bekommen. Peter Seeberger hatte am MIT eine unbefristete Professorenstelle inne, und wir wussten, dass man ihn dort nicht so leicht gehen lassen würde. Und natürlich sind Forscher seines Kalibers in akademischen Kreisen stark umworben. Als ich ihn dann zum Kandidaten-Interview nach Zürich einlud – diese Interviews zählen nach Bekunden aller ETH-Präsidenten zu den tiefsten und besten Erfahrungen des Amtes –, hatte ich hohe Erwartungen an das Gespräch und hörte Herrn Seeberger bereits nach seinen ersten drei Sätzen atemlos zu: »Es gibt drei Gruppen von Biopolymeren: Nukleinsäuren, Polypeptide und Zucker. Der Großteil der Forschung konzentriert sich auf die ersten beiden Bereiche. Ich hingegen arbeite an Oligosacchariden und habe dafür eine automatische Synthesemaschine gebaut. Damit kann ...« Ich begriff, welche riesige Bedeutung den Oligosacchariden in allen Bereichen der Molekularbiologie zukommt und dass sie bislang nur sehr umständlich und mühselig künstlich hergestellt werden konnten. Ich ahnte, dass sich mit dieser Maschine bedeutende Forschungs- und Anwendungsgebiete erschließen ließen. Zudem erkannte ich, wie schnell und nachhaltig Peter Seeberger sich Kenntnisse aus unterschiedlichen Fachgebieten angeeignet hatte – was eine notwendige Voraussetzung dafür war, dass er seine Erfindung überhaupt erst angehen und realisieren konnte. Und ich sah, wie groß sein Wunsch war, einen Impfstoff gegen Malaria zu schaffen, der das Überleben von Millionen Kleinkindern in Afrika verspricht, die sonst sterben müssten. Seine Maschine war daher kein Selbstzweck für die eigene Karriere, sondern großartige Ingenieursleistung im Dienste der Menschheit.

In 2003, we were looking for a particularly talented professor for organic chemistry – the area in which Peter Seeberger conducts his research. Our organic chemists maintain research networks worldwide and are constantly searching for exceptional talents. In so doing, they are particularly on the look-out for new trends in research that show particular promise for creative growth – ranging from scientific discovery and its consequences, through opportunities for courageous, ambitious talents to develop, to economic potential. Thanks to this network, the search for a candidate was very specific and quick. It was not long before my Delegate excitedly suggested Peter Seeberger to me.

Many other research institutions must have been interested in Seeberger, too?

Yes, it wasn't easy to get him. Peter Seeberger was a professor with lifetime tenure at MIT, and we knew that they would not sit back and simply let him go. And, of course, researchers of his caliber are highly sought after in academic circles. When I invited him to a candidate's interview in Zurich – and all ETH presidents say that these interviews are among the office's most rewarding experiences – I had high expectations of the interview and found myself hanging on his every word after only the first three sentences: »There are three groups of biopolymers: nucleic acids, polypeptides, and carbohydrates. Most research concentrates on the first two. But I work on oligosaccharides and have constructed an automatic synthesis machine. With it, we can ...« I realized the enormous significance that is accorded to oligosaccharides in all fields of molecular biology and that they previously could only be synthetically produced in an arduous and circuitous way. I had a feeling that this machine would permit important areas of research and application to be opened. In addition, I recognized how quickly and lastingly Peter Seeberger had acquired knowledge from various disciplines – which was a necessary prerequisite for tackling and carrying out his invention in the first place. And I saw how much he wanted to create a malaria vaccine which promised survival for millions of small children in Africa who would otherwise die. His machine was thus not an end in itself for his own career but a marvelous feat of engineering in the service of mankind.



Und wie überzeugten Sie Herrn Seeberger vom Forschungsstandort Zürich?

Da musste ich gar nicht so viel Überzeugungsarbeit leisten. Peter Seeberger schätzt das hohe wissenschaftliche Renommee der ETH, das seiner Ansicht nach im Fachbereich Organische Chemie auf Weltklasse-Niveau liegt, sowie die gute personelle, arbeitstechnische und finanzielle Ausstattung. So trat Peter Seeberger im Juni 2003 mit deutlich unter 40 Jahren seine ordentliche Professur an der ETH Zürich an.

Wie schätzen Sie die Relevanz der neuen biochemischen Forschungsrichtung Glykomik, die sich mit Zuckern befasst, ein?

Die Wissenschaft geht in unregelmäßigen, nicht vorhersehbaren Schritten durch ›Points of Passage‹, wie sie der Wissenschaftshistoriker Hans-Jörg Rheinberger nennt. Danach hat sie eine andere Qualität als zuvor. Die Erfindung der Infinitesimal-Rechnung etwa durch Leibniz und Newton hat der Physik ein grundlegend neues Gesicht gegeben. Die Entdeckung der Restriktions-Enzyme hat die Molekularbiologie und die Gentechnik hervorgebracht. Wusste man seit den Versuchen von Mendel um Gene und Genetik, so kann man sie jetzt gezielt verändern, konstruieren und von einem Organismus auf den anderen übertragen, also ›Genetic Engineering‹ betreiben. Inzwischen ahnt man, bis zu welchem Grad Gene unsere Entwicklung kausal bestimmen und inwieweit sie lediglich eine Prädisposition darstellen. So befasst sich die Forschung zunehmend mit der Epigenetik – der Möglichkeit unterschiedlicher Entwicklung bei identischen Genen. Die moderne Biologie wendet sich nach der Genomik immer neuen ›xxx-omik‹-Bereichen zu, darunter der Proteomik, der weniger bekannten Metabolomik und neuerdings nun auch der Glykomik.

Die Glykomik hat wegen ihrer inhärenten Komplexität, die weit größer ist als in anderen Gebieten der angewandten Biologie, bisher eher ein Schattendasein geführt. Weil man damit nicht zurechtkam, hat man das riesige Gebiet einfach links liegen lassen. Noch vor 15 Jahren schrieben Biologen den Zuckern in lebenden Organismen hauptsächlich die Funktion von Energiespeichern zu, betrachteten sie als Strukturmaterial wie etwa die Zellulose oder sogar nur als eine Art ›Dekoration‹ von Zelloberflächen. In jüngster Zeit jedoch hat sich herausgestellt, dass

And how did you convince Mr. Seeberger of Zurich's qualities as a center of research?

I didn't have to do that much convincing. Peter Seeberger values the ETH's reputation in science, its high quality staff, its technical infrastructure, and its solid financial foundation. In his opinion, the field of organic chemistry at the ETH is world class. Peter Seeberger took up his chair as professor at the ETH Zurich in June 2003, aged well below 40.

How do you gauge the relevance of glycomics, the new field of biochemical research that deals with carbohydrates?

Science proceeds in irregular, unpredictable steps through ›points of passage‹ as the science historian Hans-Jörg Rheinberger calls them. After passing these points, it has gained a different quality. The invention of infinitesimal calculus by Leibniz and Newton for instance changed the whole face of physics. The discovery of restriction enzymes led directly to molecular biology and genetic engineering. Even though we have known about genes and genetics since Mendel conducted his experiments, we can now specifically change, construct, or transfer them from one organism to another, i.e., pursue genetic engineering. In the meantime, we have some idea of the degree to which genes causally determine our development and how far they merely represent a predisposition. Research is increasingly concentrating on epigenetics – the possibility of identical genes developing differently. Since genomics, modern biology has been constantly addressing new ›-omics‹ areas, including proteomics, the lesser well-known metabolomics, and recently also glycomics.

Glycomics has led a rather obscure existence up to now because of its inherent complexity, which is far greater than in other areas of applied biology. Because it was impossible to come to grips with this, this enormous area was simply ignored. As recently as 15 years ago, biologists mainly regarded carbohydrates in living organisms as having the function of energy stores, and regarded them as structural material such as cellulose or even as a kind of ›decoration‹ on cell surfaces. Recently, however, it has been shown that carbohydrates play a very important role in almost all biological



Das Verständnis von Zuckern steht zwar erst am Anfang, aber bereits jetzt ist klar, dass lang geglaubte Theorien, wie das Leben funktioniert, neu überdacht werden müssen.

Although our understanding of carbohydrates is still in its infancy, it is already clear that long-established theories of how life works have to be reconsidered.

Zucker in fast allen biologischen Prozessen eine sehr wichtige Rolle spielen – vom Erkennen eines Pathogens über die Blutgerinnung bis hin zum Eindringen eines Spermiums in die Eizelle. Auch bei der Hormonregulation im Blut, der Embryonalentwicklung sowie der zielgerichteten Verteilung von Zellen und Proteinen im ganzen Körper sind sie maßgeblich beteiligt.

Herr Seeberger sagte mir, die ›Zuckerwissenschaft‹ Glykomik könnte eines Tages so wichtig werden wie heute die Genomik – die Lehre von den Genen ...

Das sehe ich auch so. Viele Forscher sprechen der Glykomik ein ähnliches Potenzial zu – sofern es gelingt, diesen neuen Bereich technisch zu beherrschen. Zwar steht das Verständnis von Zuckern erst am Anfang, aber bereits jetzt ist klar, dass lang geglaubte Theorien, wie das Leben funktioniert, neu überdacht werden müssen. Laufend etwa werden neue Erkenntnisse darüber gewonnen, wie Zucker bei der Entstehung und Ausbreitung von Krankheiten ursächlich mitwirken. Die Relevanz der Glykomik ist unverkennbar, bisher konnte man allerdings mangels geeigneter Werkzeuge kaum in diesem Bereich forschen.

Und dieses Werkzeug hat Peter Seeberger nun mit seinem Zucker-Synthesizer geliefert?

Ja, genau. Ich kann mir sogar vorstellen, dass sein automatischer Zucker-Synthesizer zu einem ›Point of Passage‹ der Glykomik wird. Die Maschine schließt ein riesiges Gebiet auf. Nach Seebergers Pionierleistung erwarte ich einen Zustrom inspirierter und begabter Forscher, die das neue Feld der Glykobiologie tiefer ergründen wollen. Das wird eine Menge neuer Erkenntnisse und weiterer methodischer und apparativer Entwicklungen mit sich bringen, mit deren Hilfe die Glykomik trotz ihrer hohen Komplexität in nicht allzu ferner Zukunft ebenso gut verstanden und beherrschbar sein könnte wie heute die Genomik. Peter Seeberger hat mit seiner Maschine den Keim dazu gelegt.

processes – from recognition of a pathogen, to blood clotting, to the penetration of an ovum by a sperm. They also play a decisive role in regulating hormones in blood, in embryonic development, and in the targeted distribution of cells and proteins throughout the body.

Mr. Seeberger told me that glycomics could one day be as important as genomics – the study of genes – is today.

That's my opinion as well. Many researchers accord glycomics a similar potential – provided that scientists succeed in technically controlling this new field. Although our understanding of carbohydrates is still in its infancy, it is already clear that long-established theories of how life works have to be reconsidered. We are constantly getting new information on how carbohydrates are causally involved in the development and spread of disease. The relevance of glycomics cannot be denied, but up to now the lack of suitable tools has made it difficult for research to be conducted in this area.

And Peter Seeberger's carbohydrate synthesizer is the tool?

Precisely. I can well imagine that Peter Seeberger's automatic oligosaccharide synthesizer will become a point of passage in glycomics. The machine opens an enormous area. After Seeberger's pioneering work, I expect an influx of inspired and talented researchers who want to investigate the new field of glycobiology more deeply. That will entail a host of new information and further developments in methods and apparatus, with the aid of which glycomics – despite its great complexity – could in the not so distant future become just as well understood and managed as genomics is today. Peter Seeberger has sown the seed for this with this machine.

Werkzeuge und Ziele der Zuck erforschung

Tools and Goals of Research in Carbohydrates

Wie alle Preis-Kandidaten hat Peter Seeberger der Körber-Stiftung ein Projekt vorgelegt. Darin nennt er vier übergeordnete Zielsetzungen, die er in den nächsten drei Jahren mit seiner Forschungsgruppe – die an der Schnittstelle von Chemie, Ingenieurwesen, Biologie, Immunologie und Medizin arbeitet – erreichen will.

Like all Award candidates, Peter Seeberger presented the Körber Foundation with a project. In it, he cites four primary goals that he wishes to achieve in the next three years together with his research group, which works at the interface of chemistry, engineering, biology, immunology, and medicine.

Automatisierte Oligosaccharid-Synthese als Standard-Technologie

Das künstliche Zusammenfügen von Monosaccharid-Bausteinen zu langen Zuckerketten mittels des Synthesizers und alle damit verbundenen Prozesse sollen so optimiert werden, dass auch Nicht-Spezialisten Oligosaccharide zusammenbauen können – und zwar ebenso einfach, wie sie heute Peptide und Oligonukleotide herstellen. Zu synthetisierende Zielstrukturen sind Oligosaccharide, wie sie auf den Oberflächen verschiedener Parasiten, Bakterien und parasitischer Würmer vorkommen. Später werden spezielle Synthese-Dienstleister auch synthetische Kohlehydrate für Forschungszwecke liefern. Im Idealfall gelingt es, den Zucker-Synthesizer und die für den Bau langer Zuckerketten benötigten Einfachzucker-Bausteine kommerziell anzubieten und damit umfassende Wirkungen zu erzielen.

Kohlehydrat-Arrays als Werkzeuge für die Diagnostik

Deren routinemäßige Produktion wird möglich durch beschleunigten Zugang zu synthetischen Strukturen und verbesserte Kohlenhydrat-Micro-Array-Präparationen. Diese Oligosaccharid-Arrays sind gedacht als Diagnosewerkzeuge für Forschungslabors, die Wechselwirkungen zwischen Kohlenhydraten und anderen Biomolekülen – einschließlich Antikörpern – untersuchen wollen. Die Entdeckung neuer Wirkstoffe soll erleichtert werden durch standardisierte labormedizinische Reaktionsabläufe (Assays) mit hohem Durchsatz, wobei auch Heparin-Arrays eingesetzt werden sollen. Die Nachweismoleküle, die im Arbeitsprogramm des Seeberger-Teams entstehen, sollen in Arrays für das Screening auf Antikörper, die bei Infektions- und Autoimmunkrankheiten gebil-

Automated oligosaccharide synthesis as a standard technology

The artificial linking of monosaccharide building blocks to make long sugar chains using the synthesizer and all the related processes should be optimized to such an extent that nonspecialists are also in a position to put oligosaccharides together – just as simply as they put peptides and oligonucleotides together today. Target structures for synthesis are oligosaccharides as they occur on the surfaces of various parasites, bacteria, and parasitic worms. Later, specialized synthesis service providers will also provide synthetic carbohydrates for research purposes. In an ideal case it would be possible to provide the oligosaccharide synthesizer and the simple sugar building blocks required to construct long sugar chains on a commercial basis and thus achieve comprehensive effects.

Carbohydrate Arrays as a Diagnostic Tool

The routine production of carbohydrate arrays is made possible by rapid access to synthetic structures and improved carbohydrate microarray preparations. These oligosaccharide arrays are conceived as diagnostic tools for research laboratories that are investigating the interactions between carbohydrates and other biomolecules, including antibodies. The discovery of new active substances should be facilitated by standardized, high-volume medical lab assays, including heparin arrays. The detection molecules created by the Seeberger team's work are intended for use in arrays for screening for antibodies formed in infectious and autoimmune

det werden, eingesetzt werden. Bereits entwickelte Kohlenhydrat-Anthrax-Antikörper lassen sich zum Nachweis von Bio-Terror-Anschlägen einsetzen.

Kohlenhydrat-basierte Impfstoffe in die Klinik

Die Impfstoff-Entwicklung auf der Basis von Kohlenhydraten wird energisch vorangetrieben. Der Malaria-Impfstoff befindet sich bereits in klinischen Tests. Das Leishmaniose-Antigen soll bis ins Teststadium weiterentwickelt werden – zunächst als Impfstoff für Hunde. Ein potenzielles Anthrax-Vakzin erfordert noch weitere Forschung, ist aber in Arbeit. Tuberkulose-Antigene stehen kurz vor der künstlichen Synthese und sollen in Experimenten an Mäusen getestet werden. Der allgemeine Immun-Status einer Person sollte sich im Idealfall mit Kohlenhydrat-Chips feststellen lassen.

Synthetische Helminthen-Oligosaccharide als Therapie für Autoimmunkrankheiten

Spezifische Zucker parasitischer Würmer scheinen eine Remission von Autoimmunerkrankungen herbeiführen zu können. Gelingt es, das genaue Effektor-Molekül zu identifizieren, sollten ganz neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (vor allem Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) möglich werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Zucker und andere Kohlenhydrate den nächsten großen Schub in der Biotechnologie auszulösen versprechen. Der Bau wohldefinierter Oligosaccharide mit Seebergers Synthesizer ermöglicht, Hypothesen zu testen und neue therapeutische Ansätze zu erkunden. In Kohlenhydrat-Arrays eingesetzt, dürften diese Mehrfachzucker die Glykomik entscheidend voranbringen. Peter Seeberger und seine Kollegen möchten in den nächsten drei Jahren auf zweierlei Weise dazu beitragen, unsere Gesundheits-Systeme zu entlasten: durch Präventivmedizin mit Kohlenhydratbasierten Impfstoffen und durch neuartige Behandlungen von Autoimmunkrankheiten mit synthetischen Kohlenhydraten. Hinzu kommt eine Fülle weiterer denkbarer Entwicklungen – von der Diagnostik über Arzneien bis zur funktionellen Ernährung. Peter Seeberger und seine Gruppe haben immer mehr geliefert als versprochen; der Körber-Preis wird sie auf ihrem Weg weiter voranbringen.

Prof. Dr. Olaf Kübler

diseases. The carbohydrate-anthrax antibodies that have already been developed can be employed to provide evidence of bioterror attacks.

Carbohydrate-Based Vaccines in Hospitals

The development of vaccines on the basis of carbohydrates is being advanced very strongly. The malaria vaccine is already at the stage of clinical testing. The leishmaniasis antigen is to be developed to the testing stage, initially as a vaccine for dogs. More research is necessary for a potential anthrax vaccine, which is still being worked on. The artificial synthesis of tuberculosis antigens is expected very soon, and the antigens will be tested on mice in immunization experiments. Ideally, it should be possible to use carbohydrate chips to determine a person's general immune status.

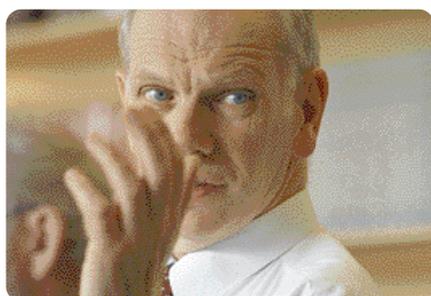
Synthetic Helminth Oligosaccharides as Therapy for Autoimmune Diseases

It seems that specific sugars of parasitic worms are able to induce a remission in autoimmune diseases. If we are successful in identifying the precise causative molecule, it should be possible to develop completely new therapeutic approaches to treating chronically inflammatory intestinal diseases, especially ulcerative colitis and Crohn's disease.

In summary, sugars and other carbohydrates promise to trigger the next big advance in biotechnology. The construction of well-defined oligosaccharides using Seeberger's synthesizer will make it possible to test hypotheses and pursue new therapeutic approaches. These oligosaccharides, used in carbohydrate arrays, may well provide a decisive impetus to the field of glycomics. Peter Seeberger and his colleagues would like to contribute to easing the burden on health systems in the next three years in two ways: in preventive medicine by using carbohydrate-based vaccines, and in novel therapies for autoimmune diseases by using synthetic carbohydrates that influence the immune system. There is also a wealth of other conceivable developments – from diagnosis, via medicines, to functional nutrition. Peter Seeberger and his group have always delivered more than they had promised. The Körber Award will help them on their way.

Die Auswahl

The Selection

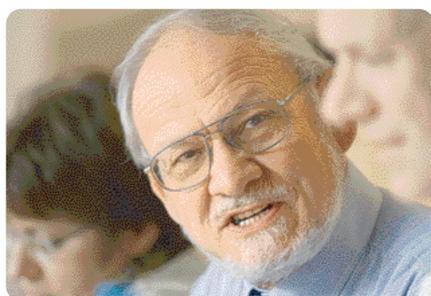


Das Ziel des Körber-Preises ist es, herausragende und in Europa arbeitende Wissenschaftler auf den Gebieten der Technischen Wissenschaften und der Lebenswissenschaften auszuzeichnen. Wie dieser Entscheidungsprozess abläuft, sei im Folgenden erläutert:

The aim of the Körber Prize is to honor outstanding scientists working in Europe in the fields of Technical Sciences and Life Sciences. The decision-making process is described in the following:

Die in Europa richtungweisenden wissenschaftlichen Köpfe zu finden und auszuwählen, kann nicht allein Aufgabe eines einzelnen Gremiums sein. Zu breit gefächert sind die Forschungsgebiete, die europaweit zu sichten sind, zu begrenzt ist naturgemäß die wissenschaftliche Kenntnis des Einzelnen. Um möglichst umfassend die jeweiligen Gebiete auf geeignete Preisträger hin zu beobachten und gleichzeitig die europäische Komponente des Preises zu stärken, hat die Körber-Stiftung im Jahr 2004 in den Fachgebieten Technische Wissenschaften und Lebenswissenschaften zwei Search Committees eingerichtet. Hier wählen renommierte Wissenschaftler aus ganz Europa vielversprechende Kandidaten aus und präsentieren sie diesen Gremien. Die dann von den Kandidaten eingereichten Forschungsprojekte werden in zwei Diskussionsrunden von den Kollegen des zuständigen Search Committees bewertet. Darüber hinaus geben unabhängige Gutachter ihr Urteil über die Kandidaten und ihre Projekte ab.

The task of finding and selecting Europe's trend-setting scientists cannot be performed by one selection body alone. The research areas to be viewed across Europe are too wide-ranging, and the scientific knowledge of one individual is, by the nature of things, too limited. In order to monitor the respective areas as comprehensively as possible for suitable prize-winners, and at the same time strengthen the European component of the award, the Körber Foundation set up two Search Committees in the specialist areas Technical Sciences and Life Sciences in 2004. Renowned scientists from all over Europe select promising candidates and present them to these committees. The research projects then submitted by the candidates are assessed in two rounds of discussion by the members of the Search Committee responsible. In addition, independent experts give their opinions on the candidates and their projects.





Die Mitglieder des Search Committee Technical Sciences | The Members of the Search Committee Technical Sciences

Prof. Dr. Henry Baltes, ETH Zurich, Micro and Nanosystems | **Prof. Dr. Ákos Detreköi**, University of Technology and Economics, Budapest | **Prof. Dr. Gerhart Eigenberger** (Vorsitzender bis September 2007), Ordinarius und Leiter des Instituts für Chemische Verfahrenstechnik der Universität Stuttgart | **Dr. Leo J. Halvers**, Oosterbeek | **Prof. Dr. Alessandro de Luca**, Dipartimento di Informatica e Sistemistica «A. Ruberti» Università di Roma «La Sapienza», Rom | **Prof. Dr. John O'Reilly** (Chairman from September 2007), Vice Chancellor, Cranfield University, Cranfield | **Prof. Dr. Jens Rostrup-Nielsen**, Director R & D Division and Member of the Executive Board, Lyngby | **Prof. Dr. Angelika Steger**, Institut für Theoretische Informatik, ETH Zentrum, Zürich | **Prof. Dr. Martin Wegener**, Leiter des Instituts für Angewandte Physik, Universität Karlsruhe | **Prof. Dr. Alexander Wokaun**, Leiter des Forschungsbereichs Allgemeine Energie, PSI Paul Scherrer Institut, Villigen



Die Entscheidung

The Decision



Maximal fünf Kandidaten werden nach dem etwa ein Jahr dauernden Auswahlverfahren der Search Committees dem Kuratorium des Körber-Preises zur Entscheidung vorgelegt. In zwei Sitzungen pro Jahr diskutiert das Kuratorium die für preiswürdig gehaltenen Wissenschaftler und deren Forschungsprojekte. Grundlage für die Entscheidung des Kuratoriums sind die Berichte über die Ergebnisse der in den Search Committees geführten Diskussionen, die Projektunterlagen der Kandidaten, deren Lebensläufe und Publikationslisten sowie darüber hinaus eingeholte Gutachten von Wissenschaftlern aus der ganzen Welt.

Die Mitglieder des Kuratoriums, die allein und unabhängig von der Körber-Stiftung über den Preisträger entscheiden, sind bei ihrer Entscheidung nicht an etwaige Voten der Mitglieder der Search Committees gebunden.

Following the exhaustive one year process a maximum of five candidates are subsequently submitted to the Trustee Committee of the Körber Prize for decision-making. The Trustee Committee discusses the scientists considered to be worthy award candidates and their research projects at two meetings each year. The decision of the Trustee Committee is based on the results reported from the discussions held in the Search Committee, the candidates' project documents, their CVs and publication lists, and any expert opinions obtained from scientists throughout the world.

The members of the Trustee Committee, who decide solely and independently on the award-winner, are not bound in their decision by any votes of the Search Committee members.





Die Mitglieder des Kuratoriums | The Members of the Trustee Committee

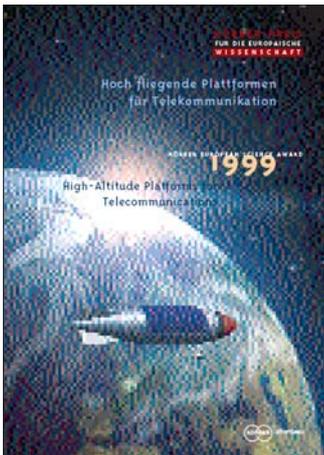
Prof. Dr. Peter Gruss, Vors. (Chairman), München; Präsident der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, München; Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen – President of the Max Planck Society for the Promotion of Science, Munich; Director at the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen | **Prof. Dr. Bertil Andersson**, Singapore, Provost of the Nanyang Technological University, Singapore | **Prof. Dr. Heidi Diggelmann**, Lausanne, Ehemalige Präsidentin des Forschungsrates Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung – Former President of the Research Council of the Swiss National Science Foundation | **Prof. Dr. Olaf Kübler**, Zürich, Ehemaliger Präsident der ETH Zürich; Society in Science, Zürich – Former President Swiss Federal Institute of Technology, Zurich; Society in Science, Zurich | **Prof. Dr. Volker ter Meulen**, Halle, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle; Professor an der Universität Würzburg – President of the German Academy of Natural Scientists Leopoldina, Halle; Professor of the University of Würzburg | **Prof. Dr. David N. Reinhoudt**, Enschede, MESA+ Research Institute, Faculty of Chemical Technology, University of Twente, Enschede | **Prof. Dr. Jan-Eric Sundgren**, Göteborg, Senior Vice President AB Volvo, Public and Environmental Affairs, Göteborg | **Prof. Dr. Sigmar Wittig**, Köln, Vorsitzender des Vorstandes des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt e. V., Köln; Professor an der Universität Karlsruhe – Chairman Executive Board of the German Aerospace Center, Cologne; Professor of the University of Karlsruhe

Ausgezeichnete Forschungsprojekte

The Award-Winning Research Projects

- | | | | |
|------|---|------|--|
| 1985 | Stoßwellen-Anwendungen in der Medizin Gegendruck-Gieß-Technologie | 1985 | Applications of Shock Waves in Medicine Back Pressure Casting Technology |
| 1986 | Retrovirus-Forschung (AIDS) | 1986 | Retrovirus Research (AIDS) |
| 1987 | Weiterentwicklung der Elektronenholographie Erzeugung von Ultratieftemperaturen | 1987 | Further Development of Electron Holography Creating Ultralow Temperatures |
| 1988 | Erweiterung des Hamburger Pyrolyseverfahrens zur Vernichtung auch toxischer Abfallstoffe | 1988 | Extending the Hamburg Pyrolytic Technique to Destroy Toxic Wastes |
| 1989 | Wirkstoffe pflanzlicher Zellkulturen | 1989 | Active Substances from Plant Cell Cultures |
| 1990 | Vorhersage kurzfristiger Klimaveränderungen | 1990 | Forecasting Short-Term Changes in Climate |
| 1991 | Erkennung und Verhütung von Krebserkrankungen durch Umweltchemikalien | 1991 | Recognizing and Preventing Cancer Caused by Environmental Chemicals |
| 1992 | Ausbreitung und Wandlung von Verunreinigungen im Grundwasser | 1992 | The Spread and Transformation of Contaminants in Ground Water |
| 1993 | Bionik des Laufens – Technische Umsetzung biologischen Wissens | 1993 | Bionics of Walking: The Technical Application of Biological Knowledge |
| 1994 | Moderne Pflanzenzüchtung – Von der Zelle zur Pflanze | 1994 | Modern Plant Breeding: From the Cell to the Plant |
| 1995 | Gensonden in Umweltforschung und Medizin | 1995 | Genetic Probes in Environmental Research and Medicine |
| 1996 | Lebensraum tropische Baumkronen Computer-gesteuerte Gestaltung von Werkstoffen | 1996 | The Habitat of Treetops in the Tropics Computer-Assisted Design of Materials |
| 1997 | Mausmutanten als Modelle für die klinische Forschung | 1997 | Mutant Mouse Models in Clinical Research |
| 1998 | Kernspintomographie mit Helium-3 – Neue Wege in der Lungendiagnostik Elektronische Mikronasen für mehr Sicherheit am Arbeitsplatz | 1998 | Magnetic Resonance Tomography with Helium-3 Electronic Micronoses to Enhance Safety at the Workplace |

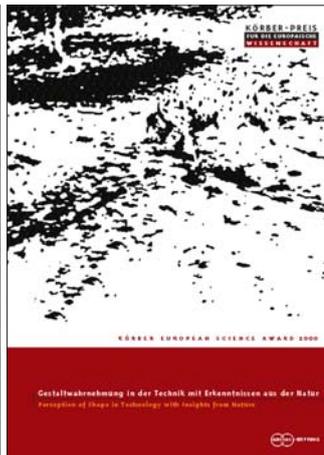
Über die Preisträger und deren Forschungsprojekte der vergangenen Jahre sind Broschüren erhältlich. | Booklets are available about past prizewinners and their research projects.



1999

Hoch fliegende Plattformen für Telekommunikation

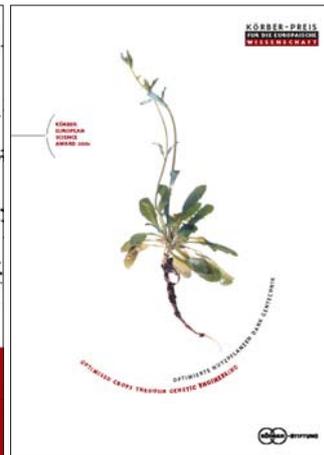
High-Altitude Platforms for Telecommunications



2000

Gestaltwahrnehmung in der Technik mit Erkenntnissen aus der Natur

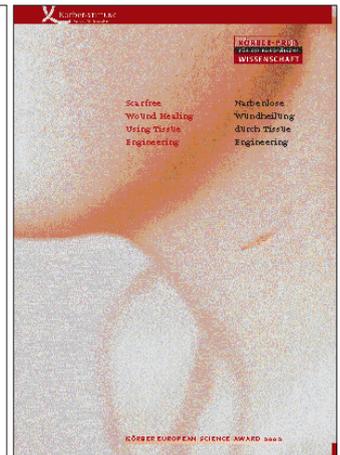
Perception of Shape in Technology with Insights from Nature



2001

Optimierte Nutzpflanzen dank Gentechnik

Optimised Crops through Genetic Engineering



2002

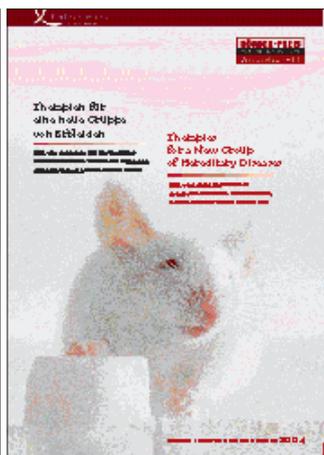
Narbenlose Wundheilung durch Tissue Engineering

Scarfree Wound Healing Using Tissue Engineering



2003

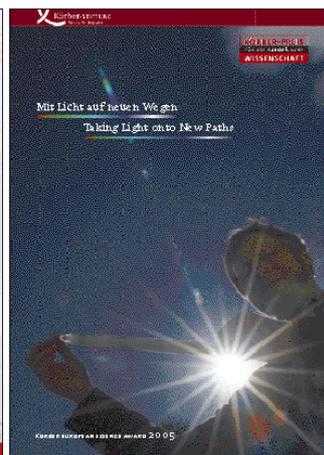
Light-driven molecular walkers (Ein mit Licht betriebener molekülgroßer Motor)



2004

Therapien für eine neue Gruppe von Erbkranken

Therapies for a New Group of Hereditary Diseases



2005

Mit Licht auf neuen Wegen

Taking Light onto New Paths



2006

Chaperone der Proteinfaltung in Biotechnologie und Medizin

Chaperones of the Protein Folding in Biotechnology and Medicine

Körper-STIFTUNG

Forum für Impulse

edition Körper-STIFTUNG

KörperForum Kehrwieder 12



**BERGEDORFER
GESPRÄCHSKREIS**

Bergedorf Round Table



**Körper-Netzwerk
Außenpolitik**

Körper Network Foreign Policy



USable
The Transatlantic Idea Contest

HAMBURGER TULPE
für deutsch-türkischen
Gemeinsinn

Award for German-Turkish
Community Spirit

Eustory
History Network for Young Europeans



**Geschichtswettbewerb
des Bundespräsidenten**

Jugendliche forschen vor Ort

The Federal President's History Competition.
Students researching on site

KIWISS
Wissenschaft für Kinder
und Jugendliche

KiWiss – Science for Young People

**KÖRPER-PREIS
FÜR DIE EUROPÄISCHE
WISSENSCHAFT**

Körper European Science Award



Deutscher Studienpreis
Der Wettbewerb für junge Forschung

German Thesis Award –
the Competition for Young Researchers

**KÖRPER
FotoAward**

Körper-Photo-Award

**Boy
Gobert
Preis**

Boy Gobert Prize

BegegnungsCentrum
**HAUS
im Park**

Citizen's Center »Haus im Park«

Dialog und Verständigung, Bildung und Wissenschaft, Integration und Engagement, Junge Kultur: In diesen Bereichen ist die Körper-Stiftung mit einer Vielzahl eigener Projekte aktiv. Bürgerinnen und Bürgern, die nicht alles so lassen wollen, wie es ist, bietet sie Chancen zur Mitwirkung und Anregungen für eigene Initiativen.

1959 vom Unternehmer und Anstifter Kurt A. Körper gegründet, ist die Stiftung heute mit eigenen Projekten und Veranstaltungen von ihren Standorten Hamburg und Berlin aus national und international aktiv.

Dialog and understanding, education and science, integration and civic involvement, young culture: the Körper Foundation is active in these areas with many of its projects. It offers citizens who are not content with merely keeping the status quo the opportunity to participate actively, and provides them with ideas and initiatives.

Founded in 1959 by the activist entrepreneur Kurt A.

Körper in Hamburg-Bergedorf, today the foundation operates with national and international projects and events from locations in Hamburg and Berlin.

Impressum

Herausgeber: Körper-Stiftung, Kehrwieder 12, 20457 Hamburg Verantwortlich: Dr. Lothar Dittmer

Autor: Claus-Peter Sesin Übersetzungen: Dr. Michael Wilson

Konzeption und Gestaltung: Klötzner Company Werbeagentur GmbH Fotos: Friedrun Reinhold Foto S. 17: gettyimages®

Wissenschaftliche Abbildungen: Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), Zürich



INFORMATIONEN | FOR INFORMATION

Körper-Stiftung
Kehrwieder 12
20457 Hamburg
Deutschland

Dr. Lothar Dittmer
Telefon +49 · 40 · 80 81 92-140
Telefax +49 · 40 · 80 81 92-302
E-Mail dittmer@koerber-stiftung.de
www.koerber-stiftung.de

