

Sehr geehrte Damen und Herren!

Erlauben Sie dass ich mich zuerst ganz herzlich bei der Robert-Koch-Stiftung bedanke für die große Ehre und zugleich große Freude die sie mir bringt durch die Verleihung des Koch-Preises 2004 mit meinen langjährigen Freunden Bruce Beutler und Shizuo Akira. Während meine beiden Kollegen direkt an Mäusen und Menschen arbeiten, haben meine eigenen Forschungen immer nur Insekten anbetroffen. Vielleicht bedarf das hier einer Erklärung, die mich dazu bringt einige persönliche Ereignisse zu erwähnen.

Ich bin aufgewachsen in Luxemburg als Sohn eines Zoologieprofessors (Bild) der sich vorwiegend für Faunistik begeisterte und speziell an Insekten arbeitete, die an Tümpel, Bach und Weiher lebten. Ich habe als junger Studiosus viel mit meinem Vater arbeiten dürfen und als ich später an der Universität Strassburg eine Doktorarbeit anfangen sollte, habe ich mich an den einzigen damaligen Zoologieprofessor gewandt, der auf dieser Universität an Insektenmaterial arbeitete, nämlich Professor Joly. Professor Joly (Bild) war ein Insektenendokrinologe und als wir über das Thema meiner zukünftigen Doktorarbeit redeten, sagte er mir dass er während den dreißig Jahren in denen er an Insekten operiert, sezirt und transplantiert hatte, nie den Auftritt einer lokalen oder generellen Infektion beobachten konnte. Er folgerte daraus dass die Insekten starke antibakterielle Abwehrreaktionen entwickelt hatten und bat mich dieses Thema als Forschungsgebiet aufzunehmen.

Sehr wenig war bekannt zu der Zeit was Blutzellen und haematopoiatische Organe von Insekten anbelangt, und meine Doktorarbeit hat sich auf diese Aspekte konzentriert. Ich bin anschließend als Postdoktorand nach der Philipps Universität in Marburg gegangen, zu dem großen Biochemiker Peter Karlson (Bild). Peter Karlson hat vorwiegend an Insektenmaterial gearbeitet, und unter anderem das Häutungshormons Ecdyson entdeckt. Ich habe in seinem Institut gelernt biochemisch zu arbeiten und ein erster Teil der Arbeiten meiner Gruppe in dem Gebiet der Abwehrreaktionen der Insekten, nach meiner Rückkehr nach Strassburg, betraf die Isolierung und Charakterisierung von immuninduzierten antibakteriellen Peptiden. Diese Arbeiten und die einer Reihe von Kollegen, vorwiegend von Professor Boman in Schweden, brachten uns zu der Schlussfolgerung dass die Abwehrreaktionen der Insekten zu einem großen Teil in der Induktion von kleinen Molekülen beruhten, die auf die Membrane von Bakterien und Pilzen außordentlich aktiv einwirkten und ganz schnell zum Tode dieser Infektionserreger führten (Bild).

Was wir noch nicht verstanden –ich spreche vom Anfang der neunziger Jahre – war wie die Produktion dieser Peptide reguliert wird, und welche Erkenntnisproteine, d.h. Rezeptoren, die Präsenz von Infektionserregern signalisiert. Um diese Frage anzugehen, entschlossen wir uns für genetische Analysen an der Fruchtfliege Drosophila. Wir konnten ziemlich schnell, durch ein interessantes Spiel mit Mutanten, zeigen dass die Synthese von allen antibakteriellen Stoffen unter der Kontrolle des zentralen Genaktivators NF-kB steht. Dieses Resultat war unerwartet. NF-kB war erst vor wenigen

Jahren bei Säugetieren vom Nobellaureat David Baltimore entdeckt worden und man begann die Rolle dieses Aktivators in den Immunreaktionen der Säuger zu analysieren.

Die zweite große Überraschung kam, als wir herausfanden dass die Induktion der Abwehrreaktion, also die Aktivierung des Aktivators NF- $\kappa$ B selbst, von einem Membranrezeptor abhängt der den tollen Namen Toll trägt. Mutanten dieses Rezeptoren waren von Nobellaureat Nüsslein-Volhard und Mitarbeitern hier in Deutschland in den achtziger Jahren entdeckt worden, im Laufe von Studien über die Frühentwicklung von Embryonen. An eine Rolle in dem Abwehrmechanismus wurde damals nicht gedacht. Unsere Resultate zeigten dass bei Tollmutanten die Immunreaktionen gegen Pilze (Bild) und verschiedene Bakterien zusammenbrachen. Ich möchte in einem letzten Bilde das allgemeine Interesse dieses Befundes erläutern (Bild) im Zusammenhang unserer Kenntnisse um 1996, als unsere Arbeit erschien. Wir zeigten dass Toll den Genregulator NF- $\kappa$ B aktiviert während der Immunreaktion. Parallele Befunde im Gebiete der Säugetierimmunologie hatten gezeigt dass die proinflammatorische Substanz Interleukin -1 ebenfalls NF- $\kappa$ B aktiviert. Interessanterweise haben sowohl Toll als der Rezeptor des Interleukin-1 das gleiche intrazelluläre Segment das die Aktivierung von NF- $\kappa$ B bewirkt. Allerdings sind die extrazelluläre Segmente verschieden: im Falle von Toll handelt es sich um sogenannte leucinreiche Gebiete während es im Interleukinrezeptor Immunoglobulin-domäne sind. Wichtig war dann dass wir von anderen Arbeiten her wussten dass bakterielles Lipopolysaccharid, ein dramatisch starker Aktivierer von Immunreaktionen, mit dem Membranprotein CD14 reagiert. CD14 hat das gleiche leucinreiche extrazelluläre Gebiet wie Toll, kann aber NF- $\kappa$ B nicht aktivieren, da ihm ein intrazelluläres Domän fehlt das wir eben klar in Toll und dem Interleukinrezeptor sehen. Kurz ausgedrückt: unsere Resultate zeigten dass die Natur eine Chimäre von CD14 und dem Interleukin-1 Rezeptor gebrauchen kann um bakterielle Moleküle aufzuspüren und den Immunregulator NF- $\kappa$ B zu aktivieren. Bei Säugetieren, inklusive beim Menschen, war zurzeit kein Rezeptor bekannt der diese Charakteristik aufwies und es war insbesondere nicht gewusst wie Lipopolysaccharid und andere antibakterielle Substanzen wie Peptidoglycan, Glycane usw. die Immunreaktionen aktivieren. Die Folge dieser Geschichte, das heißt die Entdeckung von Tollrezeptoren bei Säugetieren und beim Menschen wird von meinen beiden Kollegen erläutert werden.

Meine sehr geehrte Damen und Herren: Ich wollte unsere Arbeiten in Strassburg nur an diesem Beispiel erläutern und unterstreichen, dass wir auszogen um eine Abwehrreaktion zu untersuchen die, wie wir glaubten, sehr primitiv sei. Heute wo wir mehr als 50 Gene charakterisiert haben, die eine Rolle in der Immunreaktion von Drosophila spielen, finden wir dass sie alle Homologe haben, die auch beim Menschen eine Rolle in der Infektionsbekämpfung spielen. Ganz früh in der Entwicklung, vor der Abzweigung zwischen den Urahnen der Insekten und den Urahnen des Menschen, vielleicht vor 700 bis 800 Millionen Jahren, bestand also schon ein Abwehrsystem das die Verteidigung gegen bakterielle Infektionen erlaubte.

Zum Schlusse möchte ich noch einmal meine Freude ausdrücken, heute in Berlin zu den Kochpreisträgern 2004 zu gehören. Wie schon angedeutet, bin ich in Luxemburg in der Nachkriegszeit aufgewachsen zu einer Zeit wo Versöhnung und Freundschaft die Konfrontation glücklich ersetzten. Ich hatte das Glück bikulturell erzogen zu werden, und mich sowohl im lateinischen wie im germanischen Kulturraum wohlfühlen. Zu der Brücke zwischen diesen beiden Welten hat, auf meiner bescheidenen Ebene, meine Forschungsarbeit dazu beigetragen, eine zweite Brücke zu bekräftigen, die zwischen Zoologie und Medizin.

Auf persönlicher Ebene möchte ich diesen Preis dem Gedächtnis meiner drei Lehrer widmen, meinem Vater Jos Hoffmann, Professor Joly and Professor Karlson, die alle drei vor kurzem verstorben sind, sowie meinen Hauptmitarbeitern in Strassburg.

Ich danke für Ihre werte Aufmerksamkeit.