

Dankesrede von Rafi Ahmed

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Ich möchte mich gerne beim Vorstand und dem wissenschaftlichen Beirat der Robert-Koch-Stiftung für die Anerkennung unserer Arbeit am immunologischen Gedächtnis durch den Robert-Koch-Preis 2017 bedanken. Es ehrt mich ganz besonders und ich freue mich, diesen Preis mit Professor Antonio Lanzavecchia zu teilen, der seit vielen Jahren mein Freund und Kollege ist.

Studiert habe ich Virologie, aber dann hat mich eine grundlegende Frage gefesselt, nämlich: *Wie erinnert sich unser Immunsystem an die Pathogene, mit denen wir einmal in Berührung gekommen sind?* Es ist recht bemerkenswert, dass dieses immunologische Gedächtnis Jahrzehnte und sogar ein Leben lang halten kann. Als ich 1984 mit meiner Laborarbeit begann, habe ich mich in meiner Forschung immer mehr darauf konzentriert, die zugrunde liegenden Mechanismen des Immungedächtnisses zu bestimmen. Zu diesem Zeitpunkt bestand die vorherrschende Meinung darin, dass das Antigen in Form von Antigen-Depots oder aufgrund der geringen Beständigkeit des Pathogens der Hauptantrieb für langfristige Immunität ist. Es gab die Auffassung, dass dieses Antigen erforderlich ist, um B-Gedächtniszellen zu stimulieren, so dass sie Antikörper produzieren können, und dass das Antigen auch wichtig für die Stimulierung von T-Zellen ist, damit ihre Anzahl konstant bleibt und sie zur Bekämpfung des Pathogens bereitstehen. Während das Antigen die Immunität sicher fördern kann, haben wir aufgezeigt, dass die langfristige T-Zell-Immunität eine angeborene Eigenschaft der Gedächtniszellen selbst ist. Diese Zellen konnten nicht nur über eine längere Zeit hinweg ohne Antigen fortbestehen, sondern sie blieben auch stabil, um bei einer erneuten Beanspruchung durch das Pathogen schnell die Effektor-Funktion zu entwickeln. Zusammen mit Andreas Radbruch demonstrierten wir dann, dass langlebige Plasmazellen im Knochenmark verantwortlich für die Beibehaltung der Antikörper-Reaktion nach einer Infektion oder Impfung sind. Mit diesen Untersuchungen wurde die zelluläre Grundlage des immunologischen Gedächtnisses von T- und B-Zellen bestimmt und der Rahmen für die Entwicklung von Impfstoffen für eine langfristige und schützende Immunität gegen neue und entstehende Infektionskrankheiten, aber auch gegen alte Krankheiten, für die es keine wirksamen Impfstoffe gibt, geliefert.

Es war lange Zeit anerkannt, dass akute Virusinfektionen zu hoch wirksamen T-Zell-Reaktionen führen und chronische Virusinfektionen wurden oft mit einer verminderten T-Zell-Immunität in Verbindung gebracht. Die Annahme bestand darin, dass entweder die T-Zell-Reaktionen

aufgrund von viralen Immunsuppressionsmechanismen niemals eingeleitet wurden oder dass die virusspezifischen T-Zellen im Thymus (klonale Deletion) oder in dem Umfeld aufgrund von Überstimulation durch das Antigen zerstört wurden. Wir fanden jedoch heraus, dass virusspezifische CD8-T-Zellen während chronischer Virusinfektionen vorhanden waren, und das oft in hohen Mengen, aber ihre Funktion war beeinträchtigt. Die Entdeckung der T-Zell-Ermüdung während chronischer Virusinfektionen brachte direkt zwei wichtige Fragen hervor. Die erste lautet: *Welcher Mechanismus verbirgt sich hinter dieser fehlenden Funktion?* Und die zweite lautet: *Könnte die Funktion in diesen ermüdeten T-Zellen wiederhergestellt werden?* Wir zeigten dann auf, dass der PD-1-hemmende Rezeptor diese ermüdeten CD3-T-Zellen am meisten gebremst hat und dass eine in-vivo-Blockade dieses hemmenden Signalwegs die Funktion dieser Zellen wiederherstellt und den Virus unter Kontrolle bringt. Dieser Zusammenhang zwischen der T-Zell-Ermüdung und PD-1 hat große Auswirkungen auf die Entwicklung der auf PD-1 gerichteten Immuntherapie für chronische Infektionen und Krebs und PD-1-Hemmer sind heute für die Behandlung mehrerer unterschiedlicher Krebserkrankungen zugelassen.

Abschließend möchte ich mich bei den vielen herausragenden Studenten und Postdocs bedanken, die in meinem Labor gearbeitet haben. Die Ausbildung dieser jungen Wissenschaftler war eine der größten Belohnungen auf meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Letztlich möchte ich mich vor allem bei meiner Familie für ihre Unterstützung bedanken und dafür, dass es durch sie möglich war, über so viele Jahre so viel Spaß an der Arbeit zu haben. Glücklicherweise ist der, der am Ende macht, was ihm Freude bereitet, und dafür sogar Preise erhält.