

Dankesrede von Antonio Lanzavecchia

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Die Verleihung dieses renommierten Preises der Robert-Koch-Stiftung ehrt und berührt mich zutiefst und ich freue mich besonders, ihn mit meinem Freund und Kollegen Rafi Ahmed zu teilen. Als ich an der Universität Pavia mit dem Studium der Infektionskrankheiten begann, hätte ich mir niemals träumen lassen, einmal hier auf dieser Preisverleihung zu stehen, die das Erbe eines der ersten Wissenschaftler auf diesem Gebiet ehrt. Mit diesem Preis wird die langjährige Arbeit gewürdigt, bei der ich den Austausch mit einem fantastischen Team aus hochbegabten Wissenschaftlern genießen durfte.

Es gibt viele, denen ich meine Anerkennung und meinen Dank aussprechen möchte, insbesondere den Personen, die mich zu Beginn meiner Laufbahn gefördert haben. Dazu zählen Franco Celada, der mir in Genf meinen ersten Labortisch angeboten und mich mit seinem Rat beim Wechsel von der Klinik zur Grundlagenforschung unterstützt hat, und Fritz Melchers, der es mir ermöglichte, am Basler Institut für Immunologie an einem Projekt mit dem Schwerpunkt Humanimmunologie zu arbeiten. Ich erinnere mich, dass es um dieses Konzept herum keinen allgemeinen Konsens gab und Fritz mich darum bat, zu erklären, warum ich das Immunsystem des Menschen studieren wolle. In der Tat war dies der Titel meines glücklicherweise erfolgreichen Promotionsseminars am Basler Institut. Aus dieser Erfahrung habe ich gelernt, wie wichtig es ist, jungen Wissenschaftlern, die ihren eigenen Ideen nachgehen wollen, entsprechende Freiheiten zu gewähren.

Zunächst arbeitete ich mit Zellen und war der Auffassung, dass eine Betrachtung des Verhaltens von Lymphozyten außerhalb des lebenden Organismus Aufschluss über bestimmte Aspekte ihrer Funktion innerhalb des Organismus geben könnte. Genauso wie Robert Koch das Wachstum von Bakterien in hängenden Tropfen betrachtet hat, nahm ich mir das Wachstum von T-Zellen in einer Kultur vor. Die drei Hauptbestandteile des Immunsystems, T-Zellen, B-Zellen und antigenpräsentierende Zellen, können leicht aus dem Blut gewonnen werden und ich fand schnell heraus, wie Klone antigener T- und B-Zellen zur Untersuchung ihrer Funktion isoliert werden können. Dieser reduktionistische Ansatz hat sich schließlich ausgezahlt und ich konnte gezielt Fragen stellen.

Ich wollte herausfinden, inwiefern Ausprägung und Funktion der T-Zellen zusammenhängen. Zu dem Zeitpunkt gab es hierzu noch keinen Konsens. Anhand von In-vitro-Untersuchungen kam ich zu dem Schluss, dass der geheimnisvolle T-Zell-Rezeptor zwar für das Auslösen der Effektorfunktion erforderlich ist, aber nicht für das Ausführen dieser Funktion, sowohl bei T-

Helferzellen als auch bei zytotoxischen T-Zellen. Derselbe Ansatz wurde bei der Analyse der Mechanismen angewandt, mit denen die direkte T-B-Zell-Interaktion unterstrichen wird, das heißt das wirksame Einfangen und die Internalisierung des Antigens von B-Zellen durch Membran-Immunglobuline und die anschließende Verarbeitung und Präsentation an antigene T-Zellen. Bei weiteren In-vitro-Untersuchungen ging es um die Mechanismen für das Einfangen des Antigens, die Bestimmung allgemein immunogener Peptide und die Rolle von HLA-Molekülen als frei verfügbare Rezeptoren für Peptide.

Der Ansatz der In-vitro-Zellkultur lief gut und wurde durch die Tatsache gefördert, dass die Zellen des Menschen einfacher kultiviert werden können als die Zellen der Maus (oder weil in der Maus-Immunologie In-vitro-Kulturen vielleicht weniger Beachtung gefunden haben). Anfang der neunziger Jahre wurde zum Beispiel geklärt, dass die von Ralph Steinman entdeckten dendritischen Zellen wichtig für das Auslösen von T-Zell-Reaktionen sind, jedoch war es schwierig, diese Zellen in ihrem Ruhezustand, dem sogenannten „unreifen“ Zustand, zu gewinnen, und es kam bei der Untersuchung ihrer Physiologie zu Verzögerungen. Wir haben nun entdeckt, dass eine große Anzahl an unreifen dendritischen Zellen durch die Kultivierung von menschlichen Monozyten mit GM-CSF und IL-4 gewonnen werden können. Mithilfe dieses Verfahrens konnten wir schließlich die Mechanismen für die Aufnahme und Präsentation des Antigens von dendritischen Zellen untersuchen und die mikrobiellen und endogenen Stimuli für das Auslösen ihres Reifezustands in den stärksten immunstimulierenden Zellen bestimmen. In den Neunzigern trug dieses Verfahren dazu bei, dass sich die dendritische Zellforschung explosionsartig entwickelte und dass nun klar war, in welchem Zusammenhang diese Zellen mit der angeborenen und erworbenen Immunreaktion stehen.

Die Möglichkeit der Arbeit mit gut beherrschbaren Zellsystemen war auch hilfreich für die Untersuchung der Mechanismen für die TCR-Bindung und erstmals konnte dadurch die Rolle der zytoskelett-getriebenen Motilität bei der T-Zellen-Aktivierung enthüllt werden. Mit dem zellbasierten Ansatz konnten wir aufzeigen, dass die Signalwirkung an der immunologischen Synapse durch einen fortlaufenden TCR-Auslösemechanismus gestützt wird und dass kostimulatorische Moleküle als Signalverstärker dienen, die sich auf die T-Zellen-Aktivierung und -Differenzierung auswirken. Zu dem Zeitpunkt war ich so zufrieden mit diesen Ergebnissen, dass ich mich dazu entschied, diesen Forschungsstrang nicht mehr weiterzuverfolgen (und außerdem ging dieses Gebiet zu hochentwickelten bildgebenden Analyseverfahren über, die außerhalb meiner Reichweite lagen).

Ende der Neunziger blieb der reduktionistische Ansatz der Zellimmunologie auf der Strecke, nachdem wirksame Methoden zur Untersuchung der T- und B-Zellbildung mit Rezeptoren in transgenen Mäusen (erstmalig von Harald von Boehmer und David Nemazee am Basler Institut) und Methoden zur bedingten Veränderung der Genexpression bei Mäusen (von Klaus Rajewsky in Köln) entwickelt wurden. Es war Zeit, einen weiteren Aspekt zu ergreifen, bei dem das Immunsystem des Menschen von großem Nutzen ist: die zelluläre Grundlage des immunologischen Gedächtnisses.

Mit meiner Kollegin Federica Sallusto begannen wir, Phänotyp, Ausprägung und Funktion von T-Gedächtniszellen des Menschen zu analysieren, und kamen zu dem Schluss, dass es hauptsächlich zwei funktionelle Untergruppen gibt: die zentralen T-Gedächtniszellen, die sich durch Homing-Rezeptoren in den Lymphknoten, eine begrenzte Effektorfunktion aber eine hohe Proliferationsfähigkeit auszeichnen, und die Effektor-T-Gedächtniszellen, die durch die Fähigkeit des Homings im Gewebe, eine direkte Effektorfunktion, aber eine begrenzte Proliferationsfähigkeit gekennzeichnet sind. In derselben Untersuchung haben wir aufgezeigt, dass zentrale Gedächtniszellen Zwischenprodukte der Differenzierung und Effektor-Gedächtniszellen begrenzt differenzierte Zellen sind. Diese funktionelle Unterteilung zeigt sich auch im B-Zell-System, in dem die langlebigen Plasmazellen, die erstmalig von Andreas Radbruch und Rafi Ahmed bei der Maus beschrieben wurden, die begrenzt differenzierten Zellen repräsentieren.

2000 wurde es unvermeidbar, die gemütliche Umgebung des Basler Instituts zu verlassen und in ein neues Institut im italienischsprachigen Teil der Schweiz, das Institut für Forschung in der Biomedizin in Bellinzona, umzuziehen. Gleich nach der Ankunft in Bellinzona schenkte ich meine Aufmerksamkeit wieder den B-Zellen. Wir haben Untersuchungen aus den Achtzigern wiederaufgegriffen und die Anforderungen an die Aktivierung von naiven Zellen und B-Gedächtniszellen des Menschen und die Rolle von Toll-like-Rezeptoren genauer definiert. Durch diese Arbeit entwickelten wir stabile Methoden, mit denen B-Gedächtniszellen des Menschen immortalisiert und einzelne Plasmazellen in einer Kultur erhalten werden können. Das war die Grundlage, mit der wir schließlich monoklonale Antikörper des Menschen mit einer Wirksamkeit von 30 bis 100 % isolieren konnten. An diesem Punkt nahm meine Forschung eine neue Wendung, weg von Zellen und hin zu Antikörpermolekülen.

Die Verwendung von Antikörpern für die passive Impfung (oder Serumtherapie) zählt zu den großen deutschen Forschungsbeiträgen zur Gesundheit des Menschen, für die Emil von Behring 1901 den ersten Nobelpreis für Medizin und Physiologie erhielt. Es bleibt jedoch

festzuhalten, dass dieser Ansatz im Prinzip verloren gegangen ist. Als Tetanus- und Diphtherie-Toxin verwenden wir immer noch ein Antiserum von Pferden mit bekannten Nebenwirkungen und wir haben nur einen chimären monoklonalen Antikörper, der zum Schutz vor RSV bei Frühgeborenen zugelassen ist. Warum dieser Ansatz verloren gegangen ist, liegt zum Beispiel daran, dass die damals verfügbaren Methoden, also monoklonale Antikörper von Mäusen und Antikörper-Bibliotheken, zwar wirkungsvoll bei der Isolation von Antikörpern zu menschlichen Antigenen, aber für antibakterielle Antikörper viel weniger geeignet waren.

Anfang 2000 hat Michel Nussenzweig (der 2016 den Robert-Koch-Preis erhielt) eine Methode entwickelt, mit der einzelne antigene B-Zellen mit einem Antigen-Lockmittel isoliert und die Antikörper-Gene schnell geklont werden können, um rekombinante Antikörper zu erzeugen. Diese Methode stellte im Bereich HIV einen regelrechten Durchbruch dar. Um eine allgemeine Methode zu entwickeln, die auf alle Antigene angewandt werden könnte, entschieden wir uns, einen anderen Ansatz aufzugreifen (den ich „zielunabhängig“ nenne), nämlich das direkte Screening, mit verschiedenen Probenahmen, einschließlich der Neutralisierung, und Antikörper, die durch immortalisierte B-Gedächtniszellen oder Plasmazellen gewonnen werden. Mithilfe dieser Hochdurchsatz-Zellscreening-Verfahren konnten wir eine Fülle starker neutralisierender Antikörper isolieren, die gegen aufkommende Pathogene wie SARS- und MERS-Coronaviren, Tollwut und Ebola eingesetzt werden. Mit derselben Methode haben wir Antikörper mit atypischem Umfang isoliert, darunter ein Antikörper, der sämtliche Influenza-A-Viren neutralisiert, und sogar ein Antikörper, der 4 verschiedene Paramyxoviren neutralisiert. Beim Auffinden der „Achillesferse“ komplexer Pathogene war der zielunabhängige Ansatz besonders nützlich. Im Falle des menschlichen Speicheldrüsenvirus haben wir herausgefunden, dass sich die meisten starken neutralisierenden Antikörper an eine Pentamer-Kombination viraler Proteine binden, und zeigten auf, dass ein rekombinanter Pentamer-Impfstoff an einem Tiermodell mindestens 100mal mehr neutralisierende Antikörper-Titer hervorrufen kann, als sie nach einer natürlichen Infektion auftreten. Es wächst die Hoffnung, dass die neue Welle starker und umfassend neutralisierender Antikörper zusammen mit den verbesserten Methoden der Herstellung von Antikörpern schließlich mehr als ein Jahrhundert nach der großartigen Eingebung von Behring und Kitasato auf die Praxis angewandt wird.

Über die von mir gerade erwähnten translationalen Untersuchungen hinaus war die Methode der B-Zellen-Immortalisierung nützlich für ein Aufgreifen fundamentaler Fragen wie der Rolle somatischer Mutationen bei der Affinitätsreifung und der Diversifizierung von Antikörpern. Bei der Rekonstruktion der Stammbäume von antigenen B-Zellklonen fanden wir heraus, dass

sich die Affinitätsreifung in den meisten Fällen schnell entwickelt, und das durch nur wenige Mutationen. Fortlaufende redundante Mutationen führen jedoch zu Ansammlungen und damit zu einer beträchtlichen intraklonalen Diversifizierung. Dies war hilfreich für die Gewinnung und Selektion von Antikörpern mit einer umfassenden Reaktionsfähigkeit auf entsprechende Viren. Die Kehrseite dieses Verfahrens besteht darin, dass dabei bestimmte Autoantikörper erzeugt werden.

Neben den nützlichen Antikörpern und den grundlegenden Erkenntnissen über die antigene Selektion erhielten wir durch den zielunabhängigen Ansatz ein sehr überraschendes Ergebnis. Während der Untersuchung der Reaktion von Antikörpern auf mit Plasmodium infizierte Erythrozyten stießen wir auf einen neuen Typ von Antikörpern, die durch das Einsetzen von Nicht-VDJ-Sequenzen in immunoglobulinen Genen gewonnen werden. Bei etwa 10 % der mit Malaria infizierten Menschen werden durch das Einsetzen eines LAIR1-Exons aus Chromosom 19 am V-DJ-Knotenpunkt oder in der Switch-Region Klone von Antikörper produzierenden B-Zellen gewonnen, die an der Spitze des CDR3 oder an der Krümmung zwischen dem VH- und CH1-Bereich einen mutierten LAIR1-Bereich abbilden. Sicher erkennen Sie, wie sehr dieser Mechanismus dem Seitenkettenmodell der Antikörperproduktion von Paul Ehrlich ähnelt.

Wenn ich auf diese fast 40 Jahre zurückblicke, begreife ich, dass ich mich durch meine Entscheidung, das Immunsystem des Menschen zu untersuchen, auf eine lange Reise begeben habe, auf der ich mit sämtlichen Aspekten der erworbenen Immunität in Berührung kam. Diese Reise hat mich auch von der bequemen und von Hypothesen geleiteten Forschung zur aufregenden und von Entdeckungen geleiteten Forschung geführt und meine Motivation gesteigert, neue Wege zur Erkenntnis des vollen Potentials von Impfstoffen und Antikörpern zu finden. Das bringt uns zum Ursprung unseres Fachbereichs zurück, an dem Wissenschaftler wie Robert Koch ihre Tatkraft in der Notwendigkeit der Bekämpfung von Infektionskrankheiten fanden.

Zum Schluss möchte ich gerne allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern meines Labors danken, meinen Kollegen in Basel und Bellinzona sowie der Robert-Koch-Stiftung für diesen renommierten Preis.