

## **Laudatio auf Rafi Ahmed und Antonio Lanzavecchia**

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Der Robert-Koch-Preis 2017 geht an Professor Rafi Ahmed, Direktor des Impfzentrums (Vaccine Center) der Emory Universität in Atlanta und an Prof. Antonio Lanzavecchia, Direktor des Instituts für Biomedizinische Forschung in Bellinzona und Professor an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Erforschung des immunologischen Gedächtnisses..

Rafi Ahmed erwarb zunächst einen Bachelor in Chemie an der Osmania Universität in Hyderabad, wechselte dann in die USA an die Idaho State University, wo er seinen Master in Mikrobiologie machte. Schliesslich promovierte er 1981 an der Harvard Universität. Er wechselte an die Westküste, zunächst an die Scripps Klinik und dann an die Universität von Kalifornien in Los Angeles. Im Institut für Mikrobiologie und Immunologie war er nacheinander Assistant, Associate und seit 1995 Full Professor. Im Jahr 2000 wechselte er noch einmal, diesmal an die Emory Universität in Atlanta. Er ist dort seitdem Charles Howard Candler Professor of Microbiology and Immunology, und Direktor des Impfzentrums (Vaccine Center) und des AIDS Forschungszentrums.

Antonio Lanzavecchia studierte Medizin an der Universität von Pavia, wobei er sich auf Pädiatrie und auf Infektionsmedizin spezialisierte. Von 1981 bis 1983 war er dann Assistenzprofessor an der Universität von Genua, bevor er an das berühmte Basel Institut of Immunology wechselte. Dort blieb er 16 Jahre. 1999 wechselte er als Direktor an das neugegründete Institut für Biomedizinische Forschung in Bellinzona und wurde Professor für Humanimmunologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich.

Wenn Sie mich fragen, ist es eine der faszinierendsten Eigenschaften des Immunsystems, dass es sich Erfahrungen merken kann. Schon die alten Griechen wussten das. Tukydidies berichtet im Jahr 400 vor Christus von einer Epidemie, bei der diejenigen, die die Krankheit überstanden hatten und genesen waren, zur Versorgung der Kranken herangezogen wurden, denn, so seine Worte, es sei bekannt, dass niemand die Krankheit ein zweites Mal bekommen würde. Unser Wissen darüber, wie dieses Immunologische Gedächtnis, diese erworbene Immunität, funktioniert, ist sehr viel jünger und hat einen direkten Bezug zu Berlin. Robert Koch und seine Schüler haben hier die Grundlagen gelegt. Behring und Kitasato konnten 1890 zeigen, dass sich Immunität gegen Tetanus oder Diphtherie mit dem Serum geimpfter Tiere übertragen lässt und dass der Schutz spezifisch für den Impfstoff ist. Paul Ehrlich entwickelte 1897 die „Seitenketten-Theorie“, nach der die „Antikörper“ des Serums von speziellen Zellen hergestellt werden, die sich an den Impfstoff anpassen oder besser gesagt „adaptieren“.

Erst seit rund 50 Jahren kennen wir die Zellen genauer, die das immunologische Gedächtnis verkörpern. Und daran haben Rafi Ahmed und Antonio Lanzavecchia einen entscheidenden Anteil.

Der erste wesentlichen Beitrag von Rafi Ahmed ist der Nachweis, dass es überhaupt ein immunologisches Gedächtnis gibt, das heisst, dass es Gedächtnislymphozyten gibt, die auch in der Abwesenheit des ursprünglichen Pathogens überleben, und die erst wieder aktiviert werden, wenn das Pathogen ein zweites Mal auftaucht. Er konnte so die alternative These widerlegen, dass es sich bei der erworbenen Immunität um eine lang andauernde Immunreaktion handelt.

Der zweite wesentliche Beitrag von Rafi Ahmed ist der Nachweis, dass bei chronischen Immunreaktionen gegen Viren die andauernd aktivierten Lymphozyten irgendwann erschöpft sind. Sie funktionieren nicht mehr richtig und ermöglichen so erst die chronische Immunreaktion, können die Viren nicht entfernen. Rafi Ahmed konnte zeigen, dass der inhibitorische Rezeptor PD-1 die Lymphozyten inhibiert. Blockiert man den Rezeptor, reagieren die Lymphozyten wieder stark und die Viren werden eliminiert. Rafi Ahmed hat mit dieser Reaktivierung des Immunsystems also eine wirksame Therapie gegen chronische Infektionen entwickelt.

Sein dritter bedeutender Beitrag ist die Entdeckung der langlebigen Plasmazellen, zeitgleich mit meiner Arbeitsgruppe. Plasmazellen entwickeln sich aus aktivierten B Lymphozyten und sie sind es, die die Antikörper sezernieren, die uns vor Krankheiten schützen, indem sie eingedrungene Krankheitserreger sofort neutralisieren. Lange Zeit hatte man gedacht, dass Plasmazellen selber nur kurz leben, weil sie schnell aus den Organen verschwinden, in denen sie gebildet werden, und dass sie immer wieder neu aus aktivierten B Lymphozyten nachgebildet werden müssen. Heute wissen wir, dass frisch gebildete Plasmazellen ins Knochenmark einwandern und dort ein Leben lang ihre Antikörper ins Blut sezernieren. Dieses Wissen um das Überleben der langlebigen Plasmazellen im Knochenmark ist wichtig für die Entwicklung von effektiven Impfverfahren. Noch wichtiger ist es für die Entwicklung wirksamer Therapien bei chronischen Krankheiten, die durch Antikörper verursacht werden, z.B. Allergien und viele rheumatische Erkrankungen. Man könnte heute von einer neuen Klasse von Krankheiten sprechen, den Plasmazell-Krankheiten.

Ebenso wie Rafi Ahmed ist auch Antonio Lanzavecchia ein Pionier der Erforschung des immunologischen Gedächtnisses. Er legte die Grundlage für ein differenziertes Verständnis der T Lymphozyten des Gedächtnisses, indem er ihre Chemokinrezeptoren untersuchte. Er fand, dass man den T Lymphozyten ihre besonderen Aufgaben an ihren Chemokinrezeptoren ablesen kann. Gedächtnis T Lymphozyten, die sich zu entzündetem

Gewebe hingezogen fühlen, greifen dort in die Entzündung ein. T Lymphozyten, die sich zu den Lymphknoten hingezogen fühlen, kontrollieren dort die Aktivierung von B Lymphozyten und die Bildung von Antikörpern. Und so weiter. Diese Beobachtungen waren nicht nur originell, sondern sie wurden auch erst am Menschen gemacht, später dann für die Maus bestätigt. Ein seltener Fall. Für die Biomedizin eine grundlegende Erkenntnis von weitreichender Bedeutung, denn wir können so die Qualität des Immunologischen Gedächtnisses erfassen und gezielt beeinflussen.

Antonio Lanzavecchia interessierte sich dann besonders für die Aktivierung von T Lymphozyten, das heisst für die Interaktion mit den Zellen, die ihnen das Antigen zeigen, und die sie so aktivieren. Zum einen die sogenannten Dendritischen Zellen, zum anderen die B Lymphozyten. Er zeigte, dass B Lymphozyten in einem aktiven Dialog den T Lymphozyten Antigen präsentieren können, und rückwirkend selber von ihnen aktiviert werden. Dendritische Zellen müssen erst zu kompetenten Antigen-Präsentierern reifen, und im Verlauf einer Immunreaktion entwickeln sie dann auch die Fähigkeit, die Immunreaktion zu beenden. Diese Arbeiten von Antonio Lanzavecchia haben grundlegende und praktische Bedeutung. Wir können so die Qualität von Immunreaktionen steuern.

Antonio Lanzavecchia selber nutzte seine Erkenntnisse über die Aktivierung und Differenzierung von Gedächtnis-Lymphozyten, um sie ausserhalb des Körpers am Leben zu erhalten, zu vermehren und molekular zu untersuchen. Er entwickelte eine Methode zur Klonierung humaner B Lymphozyten, aus denen er dann monoklonale Antikörper gewann. Antikörper gegen Krankheitserreger, die weltweit von Bedeutung sind, weil es keine wirksamen Impfungen gibt. Antikörper, die aus Patienten kommen, die eine Immunität gegen diese Krankheitserreger entwickelt haben. Humane, schützende Antikörper gegen Influenza, HIV, Herpesviren, Malaria und SARS Viren. Dieser Ansatz von Antonio Lanzavecchia ermöglicht eine neue Generation wirksamer, passiver Impfvorfahren. Und es ist ein vielversprechender Ansatz, um zu verstehen, warum manche Menschen Immunität entwickeln und andere nicht.

Beide, Rafi Ahmed und Antonio Lanzavecchia, haben die Grundlagen gelegt für unser heutiges Verständnis vom immunologischen Gedächtnis, den Zellen, die es verkörpern und den Antikörpern, die uns ein Leben lang schützen. Ihre Arbeiten haben enorme praktische Bedeutung für die Behandlung von Infektionen, chronischen Entzündungen, Autoimmunkrankheiten und Krebs. Es ist uns eine Ehre, sie mit dem Robert-Koch Preis 2017 auszuzeichnen. Ich gratuliere herzlich!

Andreas Radbruch, für den Beirat der Robert-Koch Stiftung