



## Presseinformation

27. April 2018

### Robert-Koch-Stiftung e.V.

Müllerstraße 178  
Postfach RKS  
13342 Berlin  
Germany

Telefon: +49 30 – 468 11 599  
Fax: +49 30 – 468 18 195

info@robert-koch-stiftung.de  
www.robert-koch-stiftung.de

**Der Robert-Koch-Preis 2018 geht an den Amerikaner Jeffrey V. Ravetch / Der Schwede Staffan Normark erhält die Robert-Koch-Medaille in Gold**

## Entzündung oder Immuntoleranz

Mit seiner Analyse der Antikörper-Antwort führte Ravetch einen Paradigmenwechsel in der Immunologie herbei

Berlin – Die Robert-Koch-Stiftung verleiht den mit 120.000 Euro dotierten Robert-Koch-Preis 2018 an Professor Jeffrey V. Ravetch von der Rockefeller University in New York, USA. Mit der Auszeichnung werden seine bahnbrechenden Arbeiten zur Analyse der Antikörper-Antwort gewürdigt. Staffan Normark, Professor am Karolinska-Institut in Stockholm, Schweden, erhält die Robert-Koch-Medaille in Gold für sein Lebenswerk, insbesondere für seine Arbeiten zur Pathogenität von Krankheitserregern.

Der Preis und die Auszeichnung werden während eines Festakts am 16. November 2018 in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften in Berlin überreicht.

Für **Jeffrey V. Ravetch** hat sich ein alter Traum erfüllt. „Ich hatte schon immer diese kindliche Hoffnung, eines Tages sagen zu können, dass ich eine Krankheit erforscht, ihren Mechanismus verstanden, ein Therapeutikum dagegen entwickelt und nachgewiesen hätte, wie dieses Mittel den Verlauf der Krankheit verändert“, sagte er 2008 dem Fachblatt BioTechniques: „Und jetzt ist es endlich so weit.“ Mit einem rekombinanten Gammaglobulin hatte der US-Forscher die Möglichkeit eröffnet, Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel Arthritis oder Lupus, in Zukunft sehr viel effektiver zu behandeln, als dies bisher möglich war. Auch die zweite und dritte Generation von therapeutischen Antikörpern gegen Krebs würde es ohne Ravetch nicht geben. Einige von ihnen sind schon zugelassen. Andere befinden sich in der Schlussphase der klinischen Prüfung.

All dies ist das Ergebnis einer jahrzehntelangen Beschäftigung mit dem so genannten Fc-Fragment auf dem Antikörpermolekül und dessen Bindungspartnern, den Fc-Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche von vielen Immunzellen befinden, darunter Lymphozyten, Fresszellen und natürliche Killerzellen. Als Ravetch Anfang der 1980er Jahre am Sloan-Kettering Institute in New York seine erste eigene Forschergruppe übernahm, stellte er sich die scheinbar simple Frage: „Warum besitzen Antikörper überhaupt ein Fc-Fragment?“ Damals wurde diesem Strukturelement des Antikörper-Moleküls noch keine bedeutende biologische Rolle beigemessen, abgesehen von seiner Funktion bei der Verlängerung der Halbwertszeit von Antikörpern im Serum und bei der Aktivierung des so genannten „Komplementsystems“ im Zuge der Immunabwehr. Aber Ravetch hatte mit seiner Frage ins Schwarze getroffen.

### Vorsitzender:

Dr. Hubertus Erlen  
ehem. Vorsitzender des Vorstands  
Schering AG

### Stellvertretender Vorsitzender:

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker  
Präsident der Deutschen Akademie  
der Naturforscher Leopoldina

### Schatzmeister:

Klaus-Peter Müller  
Vorsitzender des Aufsichtsrats  
Commerzbank AG

### Schriftführer:

Prof. Dr. Wolfgang Plischke  
ehem. Mitglied des Vorstands  
Bayer AG

### Beisitzer:

Ministerialdirigentin Susanne Wald  
Leiterin der Unterabteilung Infektions-  
und Gesundheitsschutz  
Bundesministerium für Gesundheit

Prof. Dr. Dr. h.c. Stefan H. E. Kaufmann  
Direktor am Max-Planck-Institut  
für Infektionsbiologie

### Bankverbindung:

Commerzbank AG, Düsseldorf  
BIC: COBADEFFXXX  
IBAN: DE6630040000144400900



Es gelang ihm, die Familie der Fc-Rezeptoren zu klonieren, was in Anbetracht der damals noch rudimentären Techniken zur Isolierung von Genen für seltene Proteine für sich genommen schon eine große Herausforderung war. Versuche mit Knock-Out-Mäusen lieferten den Beweis, dass über Mitglieder aus der Familie der Fc-Rezeptoren ganz unterschiedliche Immunreaktionen moduliert werden können. „Es dauerte lange und kostete einige Mühe, die medizinische Community von der Tatsache zu überzeugen, dass über diese Rezeptoren nicht nur entzündliche Prozesse reguliert werden, sondern auch Immunomodulation und Immuntoleranz“, sagt Ravetch heute.

Für viele von Antikörpern vermittelte Phänomene, die sich mitunter auch widersprüchlich darstellten, gab es nun endlich eine plausible Erklärung. Zum Beispiel für das vermeintliche Paradox im Zusammenhang mit den Gammaglobulinen (IgG). Dass diese Antikörper Autoimmunerkrankungen auslösen können, wenn sie körpereigene Zellen als „fremdartig“ einstufen und diese daraufhin von Immunzellen attackiert werden, wusste man schon seit langem. Andererseits ließen sich Autoimmunerkrankungen mit hochdosierten, intravenös verabreichten Gammaglobulin-Präparaten erfolgreich behandeln. Wie konnte das sein?

Ravetch entdeckte, dass es von winzigen molekularen Abweichungen („Sialylierung“) in der Fc-Region des Antikörper-Moleküls abhängt, ob das Gammaglobulin eine entzündliche oder antientzündliche Wirkung hat, weil einzelne Mitglieder aus der Familie der Fc-Rezeptoren auf die strukturellen Veränderungen, die durch die Sialylierung ausgelöst werden, unterschiedlich reagieren. Mit der Aufklärung dieser Mechanismen hat Ravetch die Voraussetzung für die Entwicklung eines synthetischen Gammaglobulins geschaffen, einer „hypersialylierten“ Variante mit einer um ein Vielfaches stärkeren Wirkung als bei den herkömmlichen, aus Tausenden von Plasmaspenden gepoolten Präparaten.

Auch den neuen therapeutischen Antikörpern gegen Krebs liegt die Erkenntnis zugrunde, dass entscheidende Signale über die Fc-Rezeptoren vermittelt werden, die damit wesentlich zu den Mechanismen beitragen, aufgrund derer diese Antikörper zur Behandlung von Krebserkrankungen verwendet werden können. Dabei sind für das Töten von Tumorzellen andere Strukturen des Fc-Fragments erforderlich, die an andere Mitglieder aus der Familie der Fc-Rezeptoren binden als bei der Aktivierung der Immunantwort, wie Ravetch nachweisen konnte.

Dass über ein und dieselbe molekulare Einheit, das Gammaglobulin (IgG), auch gegensätzliche Reaktionen gesteuert werden können, war ein revolutionärer Gedanke, der einen Paradigmenwechsel für die Immunologie bedeutete. Ravetch erkannte, dass es sich beim Fc-Fragment eben nicht um eine unveränderliche molekulare Struktur handelt, wie man ursprünglich angenommen hatte. Vielmehr kann es aufgrund von Veränderungen bei der so genannten „Glykolisierung“ viele verschiedene Formen annehmen. Durch die unterschiedliche Art der Bindung an Mitglieder aus der Familie der Fc-Rezeptoren werden diese strukturellen Abweichungen in funktionelle Unterschiede übersetzt.

In einem gesunden Immunsystem sorgen aktivierende UND hemmende Signale für die richtige Balance. Wird dieses Gleichgewicht jedoch erschüttert, kann es zum Angriff auf körpereigene Zellen und damit zu Autoimmunerkrankungen oder zur Verschlimmerung von Infektionskrankheiten kommen.

Das enorme Potenzial dieses bahnbrechenden Forschungsansatzes ist noch längst nicht ausgeschöpft. Zuletzt hat Ravetch in seine Analyse der Antikörper-Antwort auch noch Infektionskrankheiten mit einbezogen und die Rolle von Fc-Rezeptoren bei der Vermittlung einer schützenden Wirkung von antiviralen Antikörpern herausgearbeitet. Erkenntnisse aus verschiedenen Tiermodellen liegen bereits vor. Das



nächste Ziel sind bessere Impfstoffe für Menschen, etwa gegen Influenza. Für Jeffrey V. Ravetch schließt sich damit wieder ein Kreis.

### **Medaille in Gold für einen großen Mentor der Wissenschaft**

Wenn **Staffan Normark** auf den Beginn seiner Karriere zurückblickt, erinnert er sich an eine Zeit, in der vieles einfach „neu und aufregend“ war. Normark gehörte zu den ersten Forschern, die in Schweden ein Gen klonierten. 1980 wurde er im Alter von 35 Jahren jüngster Professor an der Universität seiner Heimatstadt Umea. 1983 gründete er die Firma Symbicom, ein frühes schwedisches Biotechunternehmen, heute eine Tochter der AstraZeneca. Normark hatte ein sicheres Gespür für die ungeheuren Möglichkeiten, die sich mit den neuen molekularbiologischen Werkzeugen eröffneten. Lange beschäftigte er sich mit der Induktion der so genannten AmpC-Beta-Laktamase in *Escherichia coli* und damit der Entstehung von Antibiotikaresistenzen. Bei den Beta-Laktamasen handelt es sich um bakterielle Enzyme, die in der Lage sind, den „Betalaktam-Ring“ zahlreicher Antibiotika zu spalten und damit zu inaktivieren. Die enzymatische Inaktivierung von Antibiotika durch Beta-Laktamasen gilt heute als der am weitesten verbreitete Resistenzmechanismus.

Bald hatte sich Normark den Ruf eines international führenden Experten hinsichtlich der Frage erworben, wie bakterielle Pathogene an ihre Wirtszellen binden. Für rund 80 Prozent aller Blasenentzündungen ist das Darmbakterium *E.coli* verantwortlich. Normark untersuchte die winzigen haarähnlichen Anhängsel („Pili“), mit denen diese Bakterien – ähnlich wie mit kleinen Armen – versuchen, sich an die Zellen der Harnblasenwand anzuheften. Die Arbeit mündete in die Entwicklung eines experimentellen Impfstoffs gegen Harnwegsinfektionen. Bald nach der bahnbrechenden Entdeckung von Robin Warren und Barry Marshall, dass *Helicobacter pylori* Magengeschwüre auslöst, konnte Normark als Erster belegen, was dieses Bakterium, dessen Rolle als „Magenkeim“ so lange unentdeckt geblieben war, dazu befähigt, an Epithelzellen in der Magenschleimhaut anzudocken.

Später, 2005, war es ihm eine besondere Ehre, bei der Verleihung des Medizinnobelpreises an Warren und Marshall die „Award Ceremony Speech“ halten zu dürfen. Als Seniorprofessor am berühmten Karolinska-Institut in Stockholm beschäftigt sich Normark weiterhin mit den Interaktionen zwischen Bakterien und ihren jeweiligen Wirten. Zuletzt lag sein Augenmerk vor allem auf der molekularen Pathogenese von Infektionen durch Pneumokokken, die lebensbedrohliche Lungenentzündungen auslösen können.

Von 1999 bis 2005 war Normark Präsident der schwedischen Stiftung für strategische Forschung (SSF). Als Mitglied der Nobelvesammlung war er schon seit Mitte der 1990er Jahre für die Vergabe der Nobelpreise mitverantwortlich, von 1996 bis 2001 auch als Mitglied des Nobelpreiskomitees. Von 2010 bis 2015 amtierte er als Ständiger Sekretär der Royal Swedish Academy of Sciences, zu dessen schönsten Aufgaben es gehörte, die Nobelpreisträger über ihre Wahl telefonisch in Kenntnis zu setzen.

Zu den zahlreichen Auszeichnungen, die Normark selber erhalten hat, gehört der 2012 verliehene „Nature Award“ für vorbildliches Mentoring. Ehemalige Schüler, die längst selber eine steile Karriere machten, rühmten unter anderem seine Fähigkeit, aus ihnen das Beste „herauszukitzeln“, ihnen aber auch möglichst viel Freiheit zu lassen. Ein innovativer Gedanke sei ihm immer wichtiger gewesen als das schiere Produzieren von Daten. Philipp Campbell, der langjährige Herausgeber von „Nature“, nannte Staffan Normark „eine jener außergewöhnlichen Persönlichkeiten, die es fertig bringen, selber Spitzenforschung zu betreiben und gleichzeitig ein Umfeld zu schaffen, in dem junge Forscher ihre eigene Kreativität zur Geltung bringen können“.



Robert-Koch-Stiftung

Fotos der Preisträger sind unter:

<http://www.robert-koch-stiftung.de/Preistraeger2018> zur Verwendung hinterlegt.

### **Über die Robert-Koch-Stiftung**

Die Robert-Koch-Stiftung e.V. ist eine 1907 gegründete gemeinnützige Stiftung zur Förderung des medizinischen Fortschritts mit Sitz in Berlin. Sie fördert die wissenschaftliche Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten sowie beispielhafte Projekte zur Lösung medizinischer und hygienischer Probleme. Die Stiftung vergibt alljährlich mehrere hochrangige wissenschaftliche Auszeichnungen: den Robert-Koch-Preis, der zu den höchstrangigen wissenschaftlichen Auszeichnungen in Deutschland zählt, die Robert-Koch-Medaille in Gold, drei Auszeichnungen für den wissenschaftlichen Nachwuchs und seit 2013 den Preis für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.

Robert Koch (1843 – 1910), nach dem der Preis benannt ist, hat die moderne Bakteriologie begründet. Dafür erhielt er im Jahr 1905 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie. Koch leitete von 1891 bis zu seiner Pensionierung im Jahr 1904 das Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.

### **Kontakt:**

Christine Howarth, Tel: +49 (0)30-468-11599, E-Mail: [info@robert-koch-stiftung.de](mailto:info@robert-koch-stiftung.de)