

ROBERT - KOCH - STIFTUNG e . V .

Nachdruck nur mit Genehmigung der
Robert-Koch-Stiftung e. V.

Laudatio

anlässlich der Verleihung des Robert-Koch-Preises 2012 an

Prof. Dr. Tasuku Honjo

von Prof. Dr. Andreas Radbruch

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Robert-Koch-Stiftung e. V.

Vorsitzender:
Dr. H. Erlen
eh. Vorsitzender des Vorstands
Schering AG

Stellv. Vorsitzender:
Prof. Dr. Drs.h.c. J. Hacker
Präsident der Deutschen Akademie
der Naturforscher Leopoldina

Schatzmeister:
K.-P. Müller
Vorsitzender des Aufsichtsrats
Commerzbank AG

Schriftführer:
Prof. Dr. Wolfgang Plischke
Mitglied des Vorstands
Bayer AG

Beisitzer:
Min.Dirigent F.- J. Bindert, BMG
Prof. Dr. Dr.h.c. S.H.E. Kaufmann
Direktor am Max-Planck-Institut
für Infektionsbiologie

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Der diesjährige Robert-Koch-Preis geht an Professor Tasuku Honjo von der Universität Kyoto. Er erhält diese renommierte Auszeichnung für seine herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der molekularen Immunologie und Medizin, insbesondere für die Aufklärung der molekularen Grundlagen der somatischen Hypermutation und des Klassenwechsels von Antikörpern.

Das Immunsystem schützt uns vor Krankheitserregern und Tumoren. Es erkennt gefährliche Mikroorganismen und Tumorzellen und bildet Antikörper, die diese Antigene für die Vernichtung durch Fresszellen oder für die Auflösung durch Komplement markieren. Antikörper bildende B-Lymphozyten haben eine besondere Eigenschaft. Sie können die Gene für ihre Antikörper durch somatische Hypermutation (SHM) und Klassenwechselrekombination (CSR) verändern und so an die Pathogene und Tumorzellen anpassen. Diese beiden Prozesse, somatische Hypermutation und Klassenwechsel, sind für die Qualität einer Antikörper-Reaktion ausschlaggebend. Und sie sind einzigartig. Tasuku Honjo hat die Klassenwechselrekombination entdeckt und das Enzym Aktivierungs-induzierte Deaminase, das beide Prozesse steuert, die Hypermutation und die Klassenwechselrekombination.

Antikörper bestehen aus jeweils zwei leichten und zwei schweren Proteinketten, die sich ypsilonförmig zu einem Protein mit zwei Bindungsstellen für das Antigen zusammenfügen. Am sogenannten Amino-terminalen Ende bilden jeweils rund 100 Aminosäuren einer leichten und einer schweren Kette eine Antigenbindungsstelle. Diese 100 Aminosäuren werden durch die somatische Hypermutation verändert, wenn B Lymphozyten durch Antigen aktiviert werden. Das andere, Carboxy-terminale Ende der Antikörper, insbesondere der schweren Ketten, bestimmt, welche Funktion der Antikörper hat, ob er eine allergische Reaktion auslöst oder Fresszellen aktiviert, oder ob er unsere Schleimhäute schützt. Ein aktivierter B Lymphozyt kann diesen Funktionsteil, die Klasse, seines Antikörpers gezielt austauschen, man nennt das Klassenwechsel. Tasuku Honjo hat entdeckt, wie das geht. Bereits 1978 konnte er zeigen, dass beim Klassenwechsel Gensegmente für die Klassen verschwanden, die auf dem Chromosom zwischen dem Gensegment für die Antigenbindung und dem Gensegment für die aktuelle Klasse eines Antikörpers liegen. Diese Gensegmente waren neu kombiniert worden. Tasuku Honjo hatte die Klassenwechselrekombination entdeckt.

Dieser Entdeckung folgte eine forschungsintensive Zeit, in der Tasuku Honjo mit seiner Arbeitsgruppe die Anordnung der Gensegmente für die schweren Antikörperketten aufklärte, und dazwischen Sequenzen fand, die die Rekombinationen erst ermöglichten, die sogenannten Switchregionen. Tasuku Honjo entwickelte das Modell der Rekombination durch Ausschleifung und konnte tatsächlich ausgeschleifte DNA-Ringe nachweisen, in B Lymphozyten, die gerade eine Klassenwechselrekombination hinter sich hatten. Dann wurde klar, dass die Klassenwechselrekombination durch Zytokine von T Lymphozyten auf bestimmte Switchregionen gelenkt wird. Das Honjo Labor klonierte zwei ganz wichtige Zytokine, die Interleukine 4 und 5. Interleukin 4 steuert die Klassenwechselrekombination auf die Klasse IgE. IgE Antikörper verursachen Allergien. Quasi nebenbei hat Tasuko Honjo also die molekulare Grundlage der meisten Allergien aufgeklärt.

Durch neuartige, selbstentwickelte Methoden der genetischen Klonierung zur Identifizierung von Genen, die Schlüsselrollen bei biologischen Prozessen spielen, hat die Arbeitsgruppe dann noch eine ganze Reihe von solchen Genen isoliert und beschrieben, die heute jedem Immunologen geläufig sind. So PD-1, ein wichtiges Gen bei der Zusammenarbeit von T and B Lymphozyten, SDF-1, heute CXCL12 genannt, das Lymphozyten im Körper orientiert, und auch RBP-J, das die Differenzierung von Lymphozyten steuert, um nur einige zu nennen.

Auch wenn diese Erfolge allein schon den Robert-Koch-Preis rechtfertigen würden, machte Tasuku Honjo dann 1999 eine weitere bahnbrechende Entdeckung. Bei der Suche nach Genen, die für Proteine kodieren, die Klassenwechselrekombinationen durchführen, stiess er auf das Gen für die Aktivierungs-induzierte Deaminase, kurz auch AID genannt. Er konnte zeigen, dass dieses Enzym nicht nur für den Klassenwechsel der Antikörper unverzichtbar ist, sondern auch für die somatische Hypermutation, und darüber hinaus auch für die sogenannte Konversion der Antikörpergene. Mit der somatischen Hypermutation und der Konversion der Antikörpergene verändern B Lymphozyten die Antigenbindungsstelle ihrer Antikörper. Normalerweise ist unser Körper gegen Mutationen geschützt, weniger als einer von 1 Million Buchstaben unseres genetischen Alphabets wird pro Zellteilung mutiert. Durch die somatische Hypermutation werden in die Antikörper-Gensegmente für Antigenbindung Punktmutationen eingefügt, in jeder Tochterzelle sind es andere, mit einer 1000fach erhöhten Mutationsrate. Mutanten, die das Antigen besser binden, überleben besser und teilen sich öfter. So wird die Immunantwort dem Krankheitserreger angepasst und optimiert.

Die Aktivierungs-induzierte Deaminase ist offenbar das Instrument, mit dem B Lymphozyten ihre Antikörper verändern können, sie an das Antigen anpassen und ihnen eine neue Funktion geben können. Nur B Lymphozyten scheinen dieses Gen zu nutzen, das zu einer alten Familie gehört, den APOBEC Genen, mit denen sich unsere Zellen gegen Viren verteidigen. AID deaminiert ganz gezielt die Base Cytidin, einen der Buchstaben des genetischen Codes. Dadurch wird Cytidin in die Base Uracil umgewandelt. Und anders als Cytidin, das mit der Base Guanin paart, paart sich Uracil mit der Base Adenin. Durch eine gezielte Deaminierung verändert AID also einfach aber wirkungsvoll den genetischen Code. Wie das im Einzelnen zu Klassenwechselrekombination und somatischer Hypermutation führt, ist noch nicht ganz klar. Auch hier hat Tasuku Honjo seine eigenen Ideen entwickelt. Klar ist aber, dass es ohne AID nicht geht. Auch beim Menschen nicht. Ohne AID kommt es zu einer autosomal-rezessiven Form des Hyper-IgM-Syndroms vom Typ II, Betroffene haben einen schweren Immundefekt, sie können ihre Antikörper nicht optimieren. Die Folge sind schwere Infektionen.

Die Forschungsarbeiten von Tasuku Honjo sind von grundlegender Bedeutung für das Verständnis des Immunsystems, der Immunität gegen Krankheitserreger und der körpereigenen Tumorabwehr. Dieses Verständnis brauchen wir, um Impfverfahren zu verbessern, Allergien zu behandeln, und therapeutische Antikörper zu entwickeln, z.B. um Rheuma zu behandeln.

Und dann gibt es da noch einen wichtigen Punkt. Die Lymphome – der Krebs der Lymphozyten. Jedes Jahr erkranken 5 bis 10 von 100.000 Menschen weltweit an Lymphomen. Sie machen rund 10% aller Krebserkrankungen aus. Mehr als 50 verschiedene Formen sind beschrieben worden. Und schon seit langer Zeit gibt es Hinweise, dass viele Lymphome als Mutationen und Rekombinationen von Lymphozyten entstehen. Ist AID ein Karzinogen? Tatsächlich konnte Tasuku Honjo zeigen, dass die unregelmäßige Expression von AID in T Lymphozyten zu T Zell-Lymphomen führt. Es ist eine spannende Frage, warum das normalerweise nicht passiert. Wie wird die Aktivität von AID reguliert und warum ist sie normalerweise auf Gene für Antikörper beschränkt? Wie kann AID Krebsgene aktivieren?

Tasuku Honjo hat eine Tür geöffnet zum molekularen Verständnis der Immunität. Er hat gezeigt, wie Lymphozyten mit evolutionsgeschichtlich alten Instrumenten in einzigartiger Weise ihre Antikörpergene massschneiden.

Ich gratuliere ganz herzlich zum Robert-Koch Preis 2012.