

Laudatio auf Rino Rappuoli

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Rino Rappuoli stammt aus einer der schönsten Gegenden dieser Erde, der toskanischen Hügellandschaft. Er wurde in der Nähe von Siena geboren, ging dort zur Schule und erwarb später an der Universität von Siena seinen Dokortitel. Er ist also ein echter Sohn dieser Region!

Neben der Schönheit der Toskana und insbesondere Sienas birgt die Region aber auch einen dunklen Aspekt. 1348, vor knapp 700 Jahren, war Siena eine der größten Städte Europas, die durch die Beulenpest jedoch stark dezimiert wurde – etwa 70 % der Bevölkerung fielen ihr zum Opfer. Die Ruinen der nie fertiggestellten Kathedrale sind ein stummer Zeuge dieser Vergangenheit. Sie stehen immer noch nach all den Jahren, nachdem diese wunderschöne Stadt von der Pest heimgesucht wurde. Die Kathedrale wäre die größte Kirche der Welt gewesen, wäre nicht die Pest, ausgelöst von dem Bakterium *Yersinia pestis*, dazwischengekommen. Rino war schon früh von der Wissenschaft und dem Wirken von Krankheitserregern fasziniert, ein Wirken, das ihm jeden Tag aufs Neue, wenn er auf dem Weg zur Universität an den unvollendeten Mauern der Kathedrale von Siena vorbeikam, vor Augen geführt wurde. 1978 fing Rino bei Sclavo an, einem Unternehmen vor Ort, das präventive und therapeutische Impfstoffe entwickelte.

Trotz seiner tiefen Verbundenheit mit Siena (wo er heute noch lebt) ging Rino mehrfach in die USA und arbeitete dort an der Washington University in St. Louis, an der Rockefeller University mit Emil Gotschlich und an der Harvard University mit John Murphy und Alwin Pappenheimer.

Zwischen 1978 und 1984 entwickelte Rino Bakterienstämme vom Typ *Corynebacterium diphtheriae* und brachte so das kreuzreagierende Material 197 (CRM197) zur Massenproduktionsreife. Dieses fand zwar nicht als Impfstoff gegen Diphtherie Verwendung, wurde aber zum Trägerprotein für konjugierte Impfstoffe gegen *Haemophilus influenzae*, Meningokokken und Pneumokokken. Die meisten Säuglinge auf der ganzen Welt erhalten heute Impfungen, in denen CRM197 vorkommt.

In der Zeit von 1984 bis 1995 befasste sich Rino mit dem Klonen und Sequenzieren von Genen, die den Krankheitserreger des Keuchhustens verschlüsseln. Diese Arbeit mündete im ersten azellulären Impfstoff gegen Keuchhusten, der 1993 in Italien und 1995 in den USA zugelassen wurde. Innerhalb dieser zwei Jahre wurde der Keuchhusten in Italien praktisch ausgerottet. Ganz schön beeindruckend für jemanden, der noch keine 40 Jahre alt war!

Meningokokken treten in fünf verschiedenen Varianten auf: A, B, C, Y und W135. 1989 begann Sclavo mit der Herstellung von Meningokokken-Impfstoffen für die Untertypen A und C und nutzte dabei CRM197 (die Ausrottung der Meningokokken Typ C in Großbritannien bis zum Jahr 2000 war der Lohn).

1992 wurde Sclavo an das kalifornische High-Tech-Unternehmen Chiron verkauft, dessen Vizepräsident Rino wurde. Bei der Suche nach einer Möglichkeit zur Herstellung eines Impfstoffes gegen Meningokokken vom Typ B stieß Rino schließlich auf eine Lösung. Zwar waren die konjugierten Impfstoffe mit CRM197 und Polysaccharidkapseln bei den anderen Untertypen der Meningokokken erfolgreich, aber Untertyp B der Meningokokken hat Sialinsäure als Zuckerbaustein auf seinem Polysaccharid. Gegen diesen Zuckerbaustein im Menschen können keine schützenden Antikörper hergestellt werden, da Sialinsäure bei vielen Komponenten im menschlichen Körper ein wichtiger Zuckerbaustein ist und wir Menschen deshalb keine geeigneten Antikörper gegen Sialinsäure produzieren können. Rinos Lösung nun lautete Craig Venter, der gerade erst das gesamte Genom eines Bakteriums, des *Haemophilus influenzae*, sequenziert hatte. Rino konnte Craig Venter dafür gewinnen, die Meningokokken vom Typ B zu sequenzieren. Anschließend konnten Rino und seine Kollegen jene Oberflächenproteine des Bakteriums identifizieren, die als Bestandteile des Impfstoffs verwendet werden können (statt der Polysaccharidkapsel). Dieses Vorgehen wird mittlerweile als umgekehrte Impfstoffentwicklung bezeichnet, da hier erst die Sequenzierung (des bakteriellen Genoms) erfolgt und dann der Bau des Impfstoffes, nicht andersherum. Die auf diesem Ansatz beruhenden Impfstoffe gegen Meningokokken vom Typ B werden auf der ganzen Welt verkauft und die Technik – umgekehrte Impfstoffentwicklung – ist inzwischen eine der am weitesten akzeptierten Methoden zur Herstellung von Impfstoffen gegen alte und neue Krankheitserreger. Das Konzept der umgekehrten Impfstoffentwicklung wurde von Rino erstmals im Jahr 2000 im Fachjournal *Current Opinion of Microbiology* veröffentlicht. Seitdem wurde es über Google Scholar mehr als 513 Mal zitiert, eine sehr hohe Anzahl in diesem Wissenschaftsbereich. Der h-Index von Rino weist die außerordentlich hohe Zahl von 110 auf, was bedeutet, dass er 110 Aufsätze veröffentlicht hat, die mehr als 110 Mal zitiert wurden.

1997 wurde in Italien ein Grippevirus-Impfstoff zugelassen, der das Adjuvans MF59 enthält. Seit der Einführung von Alaun in den 1920er Jahren wurde keine Impfung mit Hilfsstoff mehr zugelassen. Die Zulassung des Grippevirus-Impfstoffs mit dem Adjuvans MF59 stellte dementsprechend einen großen Durchbruch dar, der nur dank der außergewöhnlichen Talente von Rino möglich war, der Grundlagenwissenschaft und sein in der Industrie erworbenes Know-how zum Erhalt einer Zulassung hier erfolgreich zu kombinieren wusste. Heute gibt es viele Impfstoffe mit neuen und sehr gut schützenden Adjuvantien. So stellt SHINGRIX, ein Impfstoff gegen Gürtelrose, eine deutliche Verbesserung gegenüber älteren Impfstoffen dar, und zwar genau wegen der Verwendung des Adjuvans AS01. Selbst bei 80-jährigen Patienten zeigen sich wundervolle Schutzreaktionen auf diesen neuartigen Impfstoff mit Adjuvans. Das ist nur ein Beispiel für die neue Entwicklung von Impfstoffen mit Hilfsstoff, die ohne die außergewöhnliche Arbeit von Rino in den 1990er Jahren nicht möglich gewesen wäre.

2006 wurde Chiron vom Schweizer Unternehmen Novartis gekauft. Rino arbeitete weiter an seinem bahnbrechenden, rationalen Konzept zur Einführung neuartiger Impfstoffkandidaten. Er stellte den ersten mithilfe von synthetischer Biologie hergestellten Impfstoff vor, den er im Rahmen seiner Vorbereitung auf einen möglichen Influenzavirus-Pandemiestamm H7N9 entwickelt hatte.

Damit formulierte Rino eine weitere neue Möglichkeit zur Entwicklung von Impfstoffen, die als strukturelle Impfstoffentwicklung bezeichnet wird. Dabei nutzt Rino neuartige Strukturtechnologie wie

Kryoelektronenmikroskopie oder Röntgenkristallographie, die den Weg zur Entwicklung von Impfstoffkonstrukten ermöglicht, die nicht in der Natur vorkommen oder Verbesserungen gegenüber dem bisher Möglichen darstellen.

Und Rino bleibt nicht stehen. Novartis hat mittlerweile den Großteil der Impfstoffsparte an GlaxoSmithKline verkauft und Rino versucht nun, die Kultur und Expertise eines großen Pharmakonzerns in neuen, sicheren und wirksamen Impfstoffen aufgehen zu lassen. 2008 gründete er mit der Hilfe von Novartis ein gemeinnütziges Impfinstitut, das Impfstoffe gegen bestimmte Krankheiten herstellen soll, die außerhalb des Blickfelds der gewinnorientierten Pharmaunternehmen liegen. Das Institut befindet sich in Siena und heißt GSK Vaccine Institute for Global Health (GVGH).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rino Rappuoli Erkenntnisse aus der Grundlagenwissenschaft erfolgreich in kommerzielle Impfstoffe überführt hat und damit in einem Punkt erfolgreich war, an dem viele Wissenschaftler scheitern. Ihm gebührt Hochachtung dafür, über viele Jahre hinweg Ausdauer und Hartnäckigkeit bewiesen zu haben, um seinen Traum wahr werden zu lassen. Und dafür sind wir ihm äußerst dankbar. Herzlichen Glückwunsch!