

Laudatio für Prof. Dr. Alberto Mantovani

Von Prof. Dr. Jules A. Hoffmann

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Professor Alberto Mantovani ist ein herausragender Wissenschaftler im Bereich der Zytokinforschung, die sich Anfang der achtziger Jahre als eigenständiges Forschungsgebiet zu etablieren begann. Zu dieser Zeit begann man, basierend auf der Hypothese, nach der Zellen als Reaktion auf körperliche Veränderungen wie Infektionen, Tumorwachstum oder normale Entwicklungen miteinander kommunizieren müssen, nach Faktoren für Zellveränderungen jenseits der klassischen Forschung, also der Endokrinologie, zu suchen. In den ersten Jahren, als einige dieser wichtigen Faktoren nur durch Proteintrennung identifiziert werden konnten, stellten die geringe Verfügbarkeit von Zytokinen und ihre pleiotropen Effekte die Wissenschaft vor enorme Herausforderungen. Glücklicherweise leistete die explosionsartige Ausbreitung der Klonierung Mitte der achtziger Jahre der Zytokinforschung deutlichen Vorschub. Alberto Mantovani war einer der Vorreiter dieses Forschungsgebiets. Er beschäftigte sich vor allem mit der Frage, wie die Zellumgebung eines Tumors die Makrophagenfunktion beeinflusst und umgekehrt. Der Schwerpunkt seiner Forschung lag auf tumorassoziierten Makrophagen (oder TAM, ein Akronym, das er im Jahr 1978 prägte). Seiner Auffassung nach stellen TAM bei den meisten Tumoren die wichtigsten inflammatorischen Wirtszellen dar. Ihm zufolge fördern TAM dadurch, dass sie neoplastisches Zellwachstum und die Weiterentwicklung zu höheren Transformationsstadien begünstigen, das Tumorwachstum. Diese Vorstellung stand der damals vorherrschenden Meinung, nach der Immunzellen das Tumorwachstum eindämmen, konträr gegenüber. Heute jedoch ist allgemein anerkannt, dass inflammatorische Zellen und Mediatoren die zentralen Komponenten für das Vorstadium eines tumoralen Mikromilieus sind. Es hat sehr lange gedauert, bis man zu dieser Einsicht kam. Mantovani, der die Aktivierung der Endothelzellen und Förderung der Metastasenbildung durch inflammatorische Zytokine entdeckte, lieferte die entscheidende Nachweise für diese neue Erkenntnis. Heute sind diagnostische und therapeutische Wege zur Bekämpfung von tumorassoziierten Makrophagen weit entwickelt, und Mantovani konnte kürzlich zeigen, dass die zielgenaue Bekämpfung von tumorfördernden TAM sich bei der Behandlung von Tumoren beim Menschen als hilfreich erweist. Schließlich erstellte Mantovani ein Modell von Makrophagen des M1-, M2- oder M2-ähnlichen Phänotyps als Extremausprägungen unter den TAM in einem Spektrum

verschiedener Aktivierungsstadien. Dieses Modell hatte weitreichende Auswirkungen, auch in Forschungsgebieten über Krebs hinaus, zum Beispiel auf das Gebiet der angeborenen Immunantwort.

Seine frühen Studien zum Ursprung der die Tumore infiltrierenden Makrophagen brachten Mantovani dazu, das Chemokin „monozytenchemotaktisches Protein-1“ (MCP-1, heute auch als CCL2 bekannt) als einen vom Tumor abgegebenen chemotaktischen Faktor, der sich auf Monozyten, aber nicht auf Neutrophile auswirkt, zu beschreiben. Dieser Entdeckung folgte die molekulare Identifikation des Chemokins zusammen mit Jo Van Damme. Mantovani trug maßgeblich zum Entstehen und zur Entwicklung der Chemokin-Forschung bei und ist bei seinen Kolleginnen und Kollegen als ihr Initiator und Wegbereiter anerkannt.

Alberto Mantovani und seine Mitarbeiter zeigten weiter, dass Chemokine sich auf dendritische Zellen auswirken und den dendritischen Zelltransport steuern. So zeigten ihre Analysen, dass sich Chemokine unterschiedlich auf polarisierte Typ1- und Typ2-T-Helferzellenpopulationen auswirken. Die Gruppe wies auch nach, dass Chemokine, die durch das onkogene Virus HHV-8 enkodiert werden (das an der Entstehung des Kaposi-Sarkoms und von hämatologischen Neoplasien beteiligt ist), vor allem Typ2-T-Helferzellen und reguläre T-Zellen anziehen. Durch diese Studien konnte ein neuer Weg für die Subversion und Diversion effektiver antiviraler und antitumorale Immunreaktionen identifiziert werden. Die zeitgleiche Beobachtung, dass Chemokinrezeptoren in verschiedenen T-Zelltypen unterschiedlich ausgedrückt werden, hatte auf die Immunologie weitreichende Auswirkungen.

Mantovani konzentrierte sich bei seiner Forschung weiterhin auf genetische und molekulare Zusammenhänge zwischen Tumoren beim Menschen und Entzündungsreaktionen. So entdeckte er schließlich, dass der Chemokinrezeptor CXCR4, der bei Krebs oft hochreguliert ist, durch den von-Hippel-Landau-Pfad kontrolliert wird. Darüber hinaus entdeckte Mantovani zusammen mit Dr. Pierotti, dass zwischen einer krebshervorrufenden genetischen Anomalie bei Menschen – d. h. Mutationen des RET-PTC – und der Aktivierung eines bestimmten entzündungsfördernden Programms in vitro und in vivo ein Zusammenhang besteht.

Dr. Mantovani leistete außerdem bahnbrechende Beiträge im Forschungsgebiet inflammatorische Zytokine. So entdeckte er, dass der Interleukin-1-Rezeptor Typ 2 (IL 1) ein Decoy-Rezeptor ist, d. h. als eine molekulare Falle für den Agonisten fungiert und die Signalgebung dominant verhindern kann. Noch nie zuvor war die Entdeckung eines Decoy-

Rezeptors gelungen. Vor dem Hintergrund der ursprünglichen, klassischen, von Langley in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts geprägten Definition eines Rezeptors, nach der ein Rezeptor durch Ligandenerkennung und Signalgebung charakterisiert ist, leitete diese Entdeckung einen Paradigmenwechsel ein. Mittlerweile ist offensichtlich, dass Decoy-Rezeptoren weitreichend die Aktivitäten von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren regulieren.

Alberto Mantovani war auch der erste, der die zentrale Rolle des MyD88-Adapters bei der Signalübermittlung durch TLR4 erkannte. Er definierte auch die wichtigsten Elemente einer TLR-Signalkaskade. Diese bahnbrechenden Erfolge ebneten den Weg für die nachfolgende Analyse der Rolle des MyD88-Wegs bei der TLR- und IL-1-Signalübermittlung bei der angeborenen Immunantwort, bei Entzündungen und Krebs. Schon diese Entdeckung allein stellte eine große Errungenschaft dar. Im Folgenden entdeckte Mantovani die Negativregulatoren in diesen Signalweiterleitungspfaden und klonierte und charakterisierte zusammen mit seiner Gruppe das TIR8/SIGIRR-Molekül (auch IL-1R8 genannt), das nun als ein wesentlicher Regulator von Entzündungen und entzündungsassoziiertem Krebs bekannt ist.

In jüngerer Zeit setzte Mantovani seine Untersuchungen im Bereich der angeborenen Immunantwort fort und erweiterte sie. Dabei klonierten er und seine Gruppe das erste lange Pentraxin, PTX3, das mit dem C-reaktiven Protein entfernt verwandt ist. Sie zeigten, dass PTX3 als prototypisches, zirkulierendes Erkennungsprotein der angeborenen Immunantwort fungiert und eine wesentliche Rolle bei der Immunabwehr von ausgewählten mikrobiellen Pathogenen spielt. Eines dieser Pathogene, *Aspergillus fumigatus*, stellt für Krebspatienten – vor allem nach Knochenmarkstransplantationen – eine gefährliche Bedrohung dar. Mantovani gelang es nicht nur, dieses Molekül zu entdecken und zu klonen, sondern er beschrieb auch die immunbiologische Struktur des PTX3 und seine Verwendbarkeit als neues diagnostisches und therapeutisches Werkzeug. In diesen Studien konnte vor allem gezeigt werden, dass eine bestimmte genetische PTX3-Beschaffenheit ein gefährlicher Risikofaktor ist, der eine Aspergillus-Infektion hervorrufen kann. Diese Forschungsergebnisse könnten den Weg für eine therapeutische Nutzung in der Präzisionsmedizin ebnen.

Seit etlichen Jahren zeigen bibliometrische Analysen, dass Alberto Mantovani der meistzitierte italienische Wissenschaftler und einer der zehn weltweit meistzitierten Immunologen überhaupt ist. Seine Forschungsergebnisse wurden bis heute mehr als 70.000 Mal zitiert. Mantovanis Entdeckungen der letzten vierzig Jahre haben in der Forschung zur angeborenen Immunantwort, zu Entzündungen und zur Tumorimmunologie neue Standards gesetzt und zur

Entwicklung vollkommen neuer Konzepte geführt.

Trotz dieser bahnbrechenden Forschungserfolge für die Grundlagenwissenschaft und insbesondere die Immunologie hat Alberto Mantovani stets eine enge Beziehung zu seinen Patienten gepflegt und ist auf ihre Gesundheitsprobleme eingegangen: Sein Ziel war es immer, menschliches Leid zu lindern und die Verbreitung von Krankheiten zu verhindern. Alberto Mantovani verfügt über ein weitreichendes Verständnis von Kultur und Gesellschaft und hat ein tiefes Mitgefühl für menschliches Leid. Er ist ein Humanist und Wohltäter für seine Mitmenschen – und er ist auch ein „Gentleman“ im eigentlichen Sinne.

Wir freuen uns und sind sehr stolz darauf, ihm heute den Robert-Koch-Preis zu verleihen.