

Laudatio für Prof. Dr. Michel C. Nussenzweig

Von Prof. Dr. Andreas Radbruch

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Der Robert-Koch-Preis 2016 geht an Professor Michel C. Nussenzweig von der Rockefeller Universität New York für seine bahnbrechenden Forschungsarbeiten zur Entwicklung von B Lymphozyten, und die Entdeckung von wirksamen Antikörpern gegen HIV Viren.

Michel Nussenzweig, Arzt und Forscher, begann seine wissenschaftliche Karriere an der Rockefeller University im Labor von Ralph Steinman, Robert-Koch Preisträger von 1999, und 2011 für seine Entdeckung der „Dendritischen Zellen“ mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet. In seinen frühen Arbeiten trug Michel Nussenzweig ab 1981 wesentlich zur Charakterisierung dieser Dendritischen Zellen bei. Er zeigte, dass sie Antigene aufnehmen, sie zerlegen und den T Lymphozyten präsentieren, sie entweder aktivieren, wenn es sich um Krankheitserreger handelt, oder aber auch Toleranz induzieren, wenn es sich um ungefährliche, z.B. körpereigene Antigene handelt.

Nach seiner Doktorarbeit schloss sich Michel Nussenzweig 1986 der Arbeitsgruppe von Philip Leder an, Robert-Koch Medaille 2008. An der Harvard Universität, bei dem Entzifferer des genetischen Codes, wurde er zum Molekularbiologen und beschäftigte sich mit der faszinierenden Frage, wie in der frühen B Zellentwicklung die Gene für die Antikörper durch Zusammenlagerung von Gensegmenten gebildet werden, so dass jede B Zelle nur genau ein Gen für die schwere und ein Gen für die leichte Kette zusammensetzt, also nur einen Antikörper herstellen kann. Michel Nussenzweig konnte zeigen, wie die B Zelle es verhindert, dass auch die Gene auf dem Chromosom des anderen Elternteils erfolgreich zusammengesetzt werden, ein Phänomen, das man Allele Exklusion nennt. Nämlich durch ein Signal des ersten erfolgreich zusammengesetzten Antikörpers selbst, vermittelt durch das Molekül Ig- β . Bei der Zusammenlagerung der Gensegmente für Antikörper entstehen durch Ungenauigkeiten der Verbindungsstellen Antikörper mit zufälligen Spezifitäten und Michel Nussenzweig konnte zeigen, dass sehr viele davon, mehr als die Hälfte, sogar körpereigene Strukturen erkennen, potentiell also sehr gefährlich sind. Doch werden die Zellen, die diese autoreaktiven Antikörper machen, offenbar schon im Knochenmark eliminiert, oder sie erhalten eine zweite Chance, dürfen ihre Antikörpergene noch einmal verändern, das sogenannte „Receptor Editing“. Diese aufsehenerregenden Arbeiten waren nur dadurch möglich, dass Michel Nussenzweig eine Methode entwickelt hatte, wie man die Antikörpergene aus einzelnen B Lymphozyten isolieren und die Antikörper gentechnologisch

herstellen kann, und so genug von einem einzelnen Antikörper herstellen kann, um seine Eigenschaften genau zu untersuchen.

1990 kehrte Michel Nussenzweig als Professor an die Rockefeller University und das Howard Hughes Medical Institute zurück, wo er bis heute arbeitet. Zentrale Fragestellung: Wie wird die Bildung von Antikörpern reguliert? Zunächst einmal eine Reihe von beeindruckenden Veröffentlichungen in denen er zeigt, dass es in der Entwicklung der B Lymphozyten bestimmte „Checkpoints“ gibt, an denen autoreaktive B Lymphozyten eliminiert werden, so direkt nach der Bildung der Antikörpergene in den jungen B Lymphozyten im Knochenmark. Sie wandern dann über das Blut in den Körper aus und werden im Fall einer Infektion in den Lymphknoten oder der Milz aktiviert, wenn sie das Antigen erkennen. Diese Aktivierung erfolgt in den sogenannten Keimzentren, in denen Antigen-präsentierende Zellen, T Lymphozyten und B Lymphozyten interagieren und sich gegenseitig aktivieren. Michel Nussenzweig und seine Mitarbeiter konnten in äusserst eleganten Arbeiten durch Intravitalmikroskopie zeigen, dass die B Lymphozyten dabei zwischen zwei Zonen hin- und herwandern, einer Zone, wo ihre Antikörpergene eine Serie von Mutationen durchlaufen, wodurch sich die Spezifität ändert, und einer Zone, wo die B Lymphozyten selektiert werden, deren Antikörper am besten auf des Antigen passen. Durch diese „Affinitätsreifung“ entstehen immer besser passende Antikörper. Die B Lymphozyten, die sie auf der Zelloberfläche tragen, wandeln sich dann in Plasmazellen um, die grosse Mengen dieser Antikörper sezernieren. Die Antikörper können die Infektionserreger neutralisieren, ihre Eliminierung durch Fresszellen fördern oder infizierte Zellen abtöten.

Die Immunreaktion in den Keimzentren birgt allerdings auch gewisse Gefahren. So konnte Michel Nussenzweigs Arbeitsgruppe zeigen, dass bei der Mutation der Antikörpergene in den B Lymphozyten leider, wenn auch selten, andere Gene mutiert werden, so auch Gene, die Lymphome verursachen. Und fast immer entstehen durch die Mutationen auch autoreaktive B Lymphozyten, die normalerweise wieder eliminiert werden, ein zweiter Toleranz-Checkpoint der Entwicklung von B Lymphozyten, den die Nussenzweig Gruppe definieren konnte. Falls die autoreaktiven B Lymphozyten nicht eliminiert werden, kommt es zu schweren Autoimmunerkrankungen, z. B. Lupus Erythematosus oder Rheumatoide Arthritis.

Seine grundlegenden Erkenntnisse zur Entwicklung und Aktivierung von B Lymphozyten, und der Reifung ihrer Antikörper, hat Michel Nussenzweig dann praktisch angewandt. Mit seiner Methode zur Klonierung der Antikörpergene aus einzelnen B Lymphozyten hat er ab 2009 die menschliche Immunantwort gegen das humane Immundefizienzvirus HIV untersucht. HIV: eine der ganz grossen Infektionsbiologischen Herausforderungen der Gegenwart, verursacht die Krankheit Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Geschätzte 35 Millionen Menschen sind weltweit infiziert. Jedes Jahr sterben 1 bis 2

Millionen Infizierte und 1-2 Millionen werden neu infiziert. Wirksame Medikamente halten den Krankheitsverlauf auf, sind aber teuer und für die meisten Infizierten nicht verfügbar. Eine wirksame vorbeugende oder therapeutische Impfung gibt es nicht. Einer der Gründe ist, dass das Virus die T Lymphozyten eliminiert, die die Antikörperreifung induzieren. Ein anderer, dass das Virus sich durch Mutation schnell verändern kann. Schneller, als die B Lymphozyten ihre Antikörper mutieren können. Das Immunsystem kommt nicht mehr hinterher. Fast 30 Jahre lang hatten Immunologen vergebens versucht, Impfverfahren zu entwickeln, bei denen wirksam Antikörperantworten gegen HIV induziert wurden. Es gelang nicht. Die Antikörper schützten immer nur vor wenigen HIV Varianten und auch die entzogen sich durch Mutation rasch der Erkennung durch die Antikörper. Man war eigentlich schon zu dem Schluss gekommen, dass Antikörper keinen Schutz vor HIV bieten können.

Es ist die Leistung von Michel Nussenzweig, dass er gezeigt hat, dass es doch einen Schutz vor HIV durch Antikörper geben kann. Ausgangspunkt war im Jahr 2009 die klinische Beobachtung, dass in sehr seltenen Fällen sich das Immunsystem von AIDS Patienten erfolgreich gegen das Virus gewehrt hat. Die Patienten entwickelten Antikörper, die sehr viele Typen von HIV neutralisieren konnten. Aus diesen Patienten isolierte die Arbeitsgruppe von Michel Nussenzweig einzelne HIV-spezifische B Lymphozyten und klonierte ihre Antikörpergene. Das war der Schlüssel zur Entdeckung der „broadly neutralizing antibodies“, der breit-neutralisierenden Antikörper. Auf dem Hintergrund seiner grundlegenden Arbeiten über B Lymphozyten und ihre Antikörper wurde dann auch rasch klar, welche HIV Zielstrukturen die breit-neutralisierenden Antikörper erkennen und warum sie so selten sind. Sie tragen nämlich aussergewöhnlich viele Mutationen und sind offenbar das Ergebnis eines intensiven, lang andauernden und wiederholten Selektionsprozesses. Doch dann erkennen einzelne breit-neutralisierende Antikörper bis zu 95% aller HIV Varianten, kombiniert man mehrere, so werden fast alle Varianten erkannt und neutralisiert. In gesunden Menschen kommen solche Antikörper nicht vor, warum, ist nicht wirklich klar. Auch die Entwicklung von Impfverfahren, um zuverlässig solche Antikörper vorbeugend zu induzieren, wird noch eine Weile dauern. Aber bereits jetzt können wir die klonierten, breit-neutralisierenden Antikörper therapeutisch einsetzen. Michel Nussenzweig und seine Mitarbeiter haben in vorklinischen Modellsystemen, wie humanisierten Mäusen und Affen, aber auch schon in ersten klinischen Versuchen am Menschen demonstriert, dass auch geringe Mengen der therapeutischen breit-neutralisierenden Antikörper die Viruslast dramatisch und nachhaltig reduzieren. Seine Arbeiten haben die passive Immunisierung als Therapie für AIDS ermöglicht, einen entscheidenden Impuls gesetzt und der AIDS-Forschung eine neue Richtung gewiesen, in der Entwicklung von Impfverfahren zur Induktion von schützenden Antikörpern gegen HIV.

Mit Michel Nussenzweig ehrt die Robert-Koch Stiftung einen herausragenden Forscher, der aus einem grundlegenden Verständnis der Bildung von Antikörpern, zu dem er wesentliche Aspekte beigetragen hat, neue, originelle Wege zur Therapie von AIDS aufgezeigt hat.

Ich gratuliere Michel Nussenzweig ganz herzlich zum Robert-Koch-Preis 2016.