

## **Laudatio für Jeffrey Ravetch**

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Der gebürtige New Yorker Jeffrey Ravetch studierte molekulare Biophysik und Biochemie an der Universität Yale, wo er 1973 mit einer Abschlussarbeit zum Thema thermodynamische und kinetische Eigenschaften von synthetischen Oligonukleotiden seinen Bachelor of Science erwarb. Anschließend ging er als MD-/PhD-Student an die medizinische Fakultät der Cornell University bzw. an die Rockefeller University. Dort verteidigte er 1978 seine Doktorarbeit, die sich mit der Genetik der Virusreplikation und der Genexpression bei einsträngigen Bakteriophagen beschäftigte. Ein Jahr später erwarb er an der medizinischen Fakultät der Cornell University seinen MD-Abschluss. Nach diesen ersten Schritten in der modernen Molekulargenetik in dem erdenklich besten wissenschaftlichen Umfeld wurde J. Ravetch am Labor von Phil Leder an der Genetischen Fakultät der Harvard University angenommen. Zu dieser Zeit führte Leder – Gewinner des Lasker Awards, der zunächst mit Marshall Nirenberg am genetischen Code und der genetischen Grundlage der Proteinherstellung gearbeitet hatte – wegweisende Untersuchungen an Mausmodellen zur Erforschung von Krebs durch. Zudem war er einer der Pioniere bei den Studien zur Vielfalt von Antikörpern und den Mechanismen, die diese Vielfalt ermöglichen.

Man kann sich gut vorstellen, wie aufregend diese Zeit mit ihren neuen Erkenntnissen im Bereich der Biomedizin und den unzähligen Möglichkeiten, die sich auf einmal für die Forschung auftaten, gewesen sein muss. Damals wusste man bereits, dass Antikörper aus einer variablen, antigenbindenden Region – als Fab bezeichnet – und einer konstanten Region – als Fc bezeichnet – bestehen (F steht für Fragment). Die meisten Labore konzentrierten sich auf die Strukturen und Rollen des hoch variablen Fab-Fragments als Grundlage des Immunrepertoires von Modulen zur Erkennung von Antigenen. Nur relativ wenige Arbeiten hingegen befassten sich mit der unveränderlichen Fc-Domäne, die mit der Zelloberfläche vieler Immunzellen interagiert. Jeff Ravetch war so mutig und beschloss, sich der zentralen Frage zu widmen, wie Antikörper die vielfältigen Effektoraktivitäten durch eine unveränderliche Fc-Domäne vermitteln. In den folgenden Jahren konnte Jeff schnelle und beachtliche Fortschritte verzeichnen – erst am Memorial Sloan Kettering Cancer Center und dem Cornell Medical College, ab 1996 dann an der Rockefeller University. Dabei definierte er eine Familie von an der Zelloberfläche befindlichen Rezeptoren, die den Immunglobulin-Antikörper über dessen Fc-Domäne binden. Fortan wurden diese Rezeptoren als Fc-Rezeptoren und im Falle der Bindung von Immunglobulin als Fc $\gamma$ -Rezeptoren bezeichnet. Diese Rezeptoren werden überwiegend auf Immunzellen exprimiert. Durch Gen-Knockout-Experimente an Mäusen konnten Ravetch und seine Kollegen dann zeigen, dass durch

diese Bindung Aktivierungs- bzw. Hemmsignale selektiv vermittelt wurden. Ihre Studien belegten, dass für das Hervorrufen einer entzündungsfördernden Aktivität von pathogenen Antikörpern bei Autoimmunerkrankungen die Aktivierung von Fc-Rezeptoren erforderlich und ausreichend ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Toleranz von Selbstantigenen unter der genetischen Kontrolle des hemmenden Fc-Rezeptors auf B-Lymphozyten steht. Weiterhin ging aus den Studien hervor, dass die therapeutische Aktivität von Antitumorantikörpern durch Fc-Rezeptoren vermittelt wird und dass in vivo für einen von Antikörpern hervorgerufenen Schutz vor Mikroorganismen wie Grippe- oder HIV-Viren die Wirkung von Fc-Rezeptoren erforderlich ist.

Jeff Ravetch schlussfolgerte aus diesen und unzähligen anderen Experimenten, dass „das Dogma, dass Antikörper ihre entzündungsfördernde Aktivität in vivo durch den klassischen Weg der Komplementaktivierung vermitteln, durch diese Entdeckung, nämlich dass diese Reaktionen von Fc-Rezeptoren abhängen und unabhängig von der Komplementkaskade sind, in Frage gestellt wurde“. Die Untersuchungen von Ravetch und seinen Kollegen zeigten damit einen neuen Weg zur Effektoraktivierung von Antikörpern auf, der sowohl im Zusammenhang mit Entzündungsantworten als auch bei der klassischen Neutralisierung von Antikörpern gegen bakterielle Toxine und Viren eingesetzt werden kann.

Ein weiterer Erfolg des Labors von Ravetch war der Nachweis, dass die Struktur der Fc-Domänen bedingt durch die Heterogenität von Aminosäuren und Glykan sehr unterschiedlich ist. Dies wiederum bedeutet funktionale Vielfalt, die sich in der möglichen Aktivierung ganz verschiedener Arten von Fc-Rezeptoren widerspiegelt. Die bedeutsame und absolut neue Erkenntnis dieser Studien lautet, dass jeder variablen Region eines Antikörpers viele Hunderte einzelner Fc-Domänen zugeordnet werden können, deren spezifischer Charakter sich durch die Vielzahl von durch unterschiedliche Fc-Rezeptoren hervorgerufenen Effektorwegen ausdrückt.

Die Untersuchungen von Ravetch und seinen Kollegen stellen einen Paradigmenwechsel bei der Betrachtung von Antikörpern dar. Insbesondere die Entdeckung der funktionalen Diversifizierung von Antikörpern aufgrund der Modulation der Fc-Struktur und ihrer gekoppelten Effektorwege hat neue und zahlreiche Möglichkeiten bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und bei Krebsimmuntherapien eröffnet.

Jeff Ravetch gilt als einer der zentralen Akteure der modernen Immunologie, sowohl im Bereich der Grundlagenforschung als auch in letzter Zeit bei der klinischen Immunologie. Er wurde mit mehreren namhaften Preisen ausgezeichnet. So erhielt er 2007 in New York den William Coley Award des Cancer Research Institute, 2012 in Paris den Sanofi-Pasteur

Award für Biomedizin, ebenfalls 2012 den Gairdner International Award für medizinische Wissenschaften im kanadischen Toronto und erst kürzlich in Israel den Wolf-Preis in Medizin. Jeff Ravetch ist Mitglied vieler angesehener Akademien, nämlich der US National Academy of Sciences und der National Academy of Medicine. Zudem ist er auch Mitglied der American Academy of Arts and Sciences.

Ich möchte meine Rede in diesem streng wissenschaftlichen Rahmen mit einer persönlichen Anmerkung beenden: Von allen Wissenschaftlern, die ich kennenlernen durfte, ist Jeff Ravetch der größte Feinschmecker. Er ist mit vielen berühmten Köchen von 3-Sterne-Restaurants befreundet, vor allem in Frankreich und hier insbesondere in Paris und im Elsass.