

Dankesrede von Jeffrey V. Ravetch

[Es gilt das gesprochene Wort.]

Seit Behring und Kitasato 1890 eine erste Beschreibung von Antikörpern – Antitoxinen gegen Diphtherie und Tetanus – lieferten, haben sich Generationen von Immunologen und Mikrobiologen mit der Erforschung dieser bemerkenswerten Moleküle beschäftigt. Die Ergebnisse ihrer Studien führten zu wesentlichen Fortschritten im Bereich der Grundlagen- und Anwendungsforschung. Zu den wissenschaftlichen Errungenschaften, die aus Studien zur Beschreibung dieser Antikörper hervorgingen, gehören unter anderem die Entdeckung von Mechanismen der somatischen Diversifizierung, die Entwicklung monoklonaler Antikörper und die Anwendung der Antikörpertherapie zur Behandlung infektiöser und neoplastischer Erkrankungen sowie von Entzündungen. Bei der Beantwortung grundlegender Fragen – z. B. wie Antikörper diese unglaublich große Anzahl von Funktionen vermitteln können – richteten Forscher ihre Aufmerksamkeit zurecht auf die im Grunde genommen unbegrenzte Fähigkeit von Antikörpern, ihre Zielobjekte zu identifizieren. Diese Fähigkeit lässt sich sehr elegant anhand der dreidimensionalen Struktur von Antikörpern erklären, die die Erkennung von Antigenen durch das variable, antigenbindende Fab-Fragment und die Effektoraktivität durch die konservierte Fc-Domäne ermöglicht.

Ich hatte das große Glück, in den späten 70er Jahren in Phil Leders Labor zu arbeiten, in dem diese biochemischen und genetischen Entdeckungen gemacht wurden, und als Fellow einen Beitrag zur Erklärung der somatischen Rekombination und dem Vorgang des Immunglobulin-Klassenwechsels leisten zu können – zu einer Zeit, in der jedes dieser Experimente noch etwas Unerwartetes zutage brachte und das Arbeitstempo oft schwindelerregend schnell war. Zurück in New York richtete ich 1982 mein eigenes Labor ein. Ich hatte die Entscheidung getroffen, weiter zu Antikörpern zu forschen und mich dabei auf die Fc-Region von Antikörpern bzw. insbesondere die Molekülklasse, die sich an die Fc-Region binden – die Fc-Rezeptoren – zu konzentrieren.

Warum fiel meine Entscheidung auf die Erforschung der Fc-Domänen und der Fc-Rezeptoren? Erste Einsichten zur Erklärung der an der Antikörperfunktion beteiligten Effektorwege lieferten Bordet und später Ehrlich, der die Komplementproteine entdeckte. Diese Proteine werden Komplementproteine genannt, weil sie die Fähigkeit der Antitoxine, bakterizide Aktivitäten zu vermitteln, ergänzen. Der klassische Weg der Komplementaktivierung, bei dem der Aktivierungsmechanismus durch Antikörper- und Antigenkomplexe ausgelöst wird, war lange Zeit das vorherrschende Paradigma und schien die Frage, auf welche Weise Antikörper bei der

zellulären Immunantwort interagieren und wie sie diese steuern, hinreichend zu beantworten. Eine umfassende Lösung des Problems schien gefunden zu sein.

Den ersten Hinweis, dass es möglicherweise alternative Effektorwege gibt, lieferten Berken und Benacerraf 1965 durch ihre Entdeckung, dass Makrophagen mit der Fc-Region von Immunglobulin G eine Verbindung eingehen können. Im Laufe der folgenden Jahrzehnte legten Ergebnisse von biochemischen Studien nahe, dass Fc-Rezeptoren ubiquitär exprimiert werden und dass sie Immunzellantworten durch Crosslinking entweder stimulieren oder hemmen. Ob und inwiefern sie einen Beitrag zu den Mechanismen liefern, durch den Antikörper ihre Aktivität in vivo vermitteln, war 1982 – zum Zeitpunkt des Beginns unserer Studien – noch nicht bekannt.

Um die Moleküle, die heute als Familie der Fc-Rezeptoren für Immunglobulin G bekannt sind, zu definieren, kloneten wir die Gene für diese Rezeptoren. Auf diese Weise entstanden im Laufe der Zeit immer neue Vertreter der wachsenden Zahl von Molekülen, die über eine Fc-bindende Aktivität verfügen. Mithilfe der Gen-Knockout-Methode konnten wir zeigen, dass Fc-Rezeptoren, und nicht Komplementkomponenten, für die In-vivo-Effektor-Aktivität von Immunglobulin G verantwortlich sind, und dass sie einerseits als pathogene Entzündungsauslöser, andererseits jedoch auch als protektive Vermittler bei der Beseitigung von Pathogenen und bei Antitumor-Antworten fungieren. Wir konnten darlegen, dass die therapeutische Aktivität von Antitumorantikörpern, die zum ersten Mal im Jahr 2000 belegt wurde, auf der Wirkung des Fc-Rezeptors beruht und dass der durch Antikörper hervorgerufene Schutz vor mikrobiellen Pathogenen wie Grippe-, HIV-, Ebola- und Anthrax-Viren auf einer FcR-Bindung beruht und diese benötigt, um in vivo seine volle Wirksamkeit zu entfalten. Was diese Studien verdeutlichen, nämlich dass beide Enden von Antikörpern bei der In-vivo-Funktion eine zentrale Rolle spielen und dass das Ankoppeln an Fc-Rezeptoren einen ganz wesentlichen Aspekt der biologischen Funktion von Antikörpern in vivo ausmacht, erscheint uns heute selbstverständlich, doch damals war es eine sensationelle Entdeckung. Heute stellt das Engineering der Fc-Domäne zur selektiven Erweiterung der Fc-Rezeptorwirksamkeit einen Routinevorgang bei der therapeutischen Antikörperentwicklung dar. Dank des unermüdlichen Einsatzes vieler begabter Studenten und Wissenschaftler, von denen einige heute hier unter uns sind, konnten wir einen neuen Weg zur Effektoraktivierung von Antikörpern entwickeln, der sowohl im Zusammenhang mit Entzündungsantworten als auch bei der klassischen Neutralisierung von Antikörpern gegen bakterielle Toxine und Viren eingesetzt werden kann.

Die von Robert Huber 1976 bei seiner Identifizierung der Fc-Domänen-Struktur formulierte Hypothese – nämlich, dass die Struktur des Fc sehr unterschiedlich ist und seine dreidimensionale Konformation durch ein komplexes, in der Fc-Domäne befindliches Glykan mit zwei Antennen geregelt wird – hat sich damit als richtig erwiesen. Veränderungen in diesem Glykan regulieren die Tertiärstruktur der Fc-Domäne und ermöglichen dadurch die selektive Bindung verschiedener Elemente der Fc-Rezeptor-Familie. So resultiert die entzündungshemmende Wirkung von hochdosiertem intravenösen Immunglobulin zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zum Beispiel aus der Tatsache, dass sialinsäurehaltiges Immunglobulin G (es handelt sich um 2,6-Sialinsäure, die an ein komplexes Glykan mit zwei Antennen gebunden ist, das einen wesentlichen Teil der Fc-Struktur von Immunglobulinen ausmacht) die Bindung der Typ-II-Fc-Rezeptoren hervorruft. Daher können jeder variablen Region viele Hunderte einzelner Fc-Domänen zugeordnet werden, deren spezifischer Charakter sich durch die Vielzahl von durch unterschiedliche Fc-Rezeptoren hervorgerufenen Effektorwegen ausdrückt.

Am wertvollsten sind für mich jedoch die vielen Fragen, die unsere Arbeit aufgeworfen hat: Wie wird die Zusammensetzung des Glykans auf dem Fc-Fragment reguliert? Welche Rolle spielen Fc-Rezeptoren bei Antikörperantworten und bei der Steuerung der Keimzentrumsreaktionen und der Affinitätsreifung? Wie steuert die Antikörperreaktion das T-Zellen-Gedächtnis? All diese verschiedenen Aspekte laufen auf die grundlegende Frage hinaus, wie Impfstoffe wirken und wie wir sie noch wirksamer machen können. Diese Frage führt uns zur Ausgangsfrage von Behring und seinem Diphtherie-Impfstoff zurück, der aus einem Immunkomplex von Toxinen und Antitoxinen besteht. Im Labor beschäftigen wir uns nun wieder mit diesem Ansatz und setzen unser Wissen zur gezielten Bindung von Fc an spezifische Fc-Rezeptoren ein, um neue Ansätze für einen umfassenden Schutz vor Grippeviren sowie neue Antikrebsimpfstoffe zu entwickeln und uns vielen anderen Herausforderungen zu stellen. Dass es Antikörper gibt, ist nun schon fast 130 Jahre bekannt – doch wir haben längst noch nicht abschließend herausgefunden, was sie alles bewirken können.

Ich möchte zum Schluss kommen, indem ich den engagierten und talentierten Fellows und Studenten, mit denen ich über viele Jahre zusammenarbeiten durfte, den Kollegen, mit denen ich kooperiert und von denen ich viel gelernt habe, meinen Freunden und – vor allem – meiner Frau Wendy und meinen Söhnen Jared und Ethan, die über all die Jahre eine unerschöpfliche Quelle der Freude und des Stolzes für mich waren, meinen tiefsten Dank ausspreche.