

Es gilt das gesprochene Wort!

**Laudatio**

**für die Professoren Richard Lerner und Peter Schultz  
The Scripps Research Institute, La Jolla / California**

**Empfänger des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter-Preises 2003  
für die Entdeckung der katalytischen Eigenschaften  
von Antikörpern**

**Manfred Eigen**

Grundlegende Erkenntnisse in den Wissenschaften, ähnlich wie grossartige künstlerische Leistungen, sind das Werk einzelner Persönlichkeiten. Auch wenn die Idee sozusagen schon „in der Luft“ liegt, sie muss Gestalt annehmen, und das bedarf der schöpferischen Leistung des Einzelnen. Es kommt allerdings – wenngleich selten - vor, dass eine Entdeckung nahezu gleichzeitig, unabhängig voneinander, an verschiedenen Orten geschieht. Charles Darwin und Alfred Wallace kamen, ohne voneinander zu wissen, auf die Idee der natürlichen Auslese. Darwin hatte diese Eingebung nach vorliegenden Dokumenten wohl etwas früher als Wallace. Er zögerte jedoch die Veröffentlichung seiner Überlegungen hinaus – ahnungslos -, bis Wallace 1858 ihm sein Essay vorlegte. Noch im selben Jahr wurden die Arbeiten beider Forscher in einem Heft des Journal of the Linnean Society abgedruckt. Sie werden nun fragen, warum ich auf dieses historische Ereignis eingehe, ist es doch meine Aufgabe, die Gegenwart zu kommentieren, nämlich eine Laudatio auf die Träger des diesjährigen Paul Ehrlich und Ludwig Darmstädter-Preises zu halten. Ich springe also in unsere Zeit, und zwar in das Jahr 1986. Da erschienen, ebenfalls im gleichen Heft des Wissenschaftsjournals "Science", zwei Arbeiten, die über ein und dieselbe, unabhängig voneinander gemachte, Entdeckung berichteten: Katalytische Antikörper, die

Autoren: Richard Lerner und Peter Schultz. Beide sind heute am Scripps Research Institute in La Jolla/California tätig. Also doch eine Kooperation? Nein, denn vor 16 Jahren war Peter Schultz noch Assistant Professor am Department of Chemistry der University of California in Berkeley. Ich fragte daher Richard Lerner: "Don't you have some funny story, how it was when both of you realized that you had been working on the same problem?" Seine Antwort war: "Oh no, it wasn't fun at all to realize that I had to compete now with some one like Pete." Immerhin ist aus dieser "competition" eine Freundschaft geworden.

Dies ist der rechte Moment, etwas "ad personas" zu sagen. Richard Lerner wurde 1938 in Chicago / Illinois geboren. Er studierte an der dortigen Northwestern University Chemie und ging 1959 – einundzwanzigjährig – an die Stanford University, um ein Medizinstudium anzuhängen. 1965, nach Absolvierung seines Internships, verliess er Stanford als Doctor of Medicine und trat eine Stelle als Research Fellow am Department of Experimental Pathology der Scripps Clinic in La Jolla an. Dorthin kehrte er – nach zweijährigem Zwischenaufenthalt am Wistar Institute in Philadelphia – zurück und ist jetzt Präsident des inzwischen gegründeten Scripps Research Institutes. Das alles sieht gar nach einer medizinischen Karriere aus. Lerner ist aber mit Leib und Seele organischer Chemiker. Das zeigen seine zahlreichen Entdeckungen und die ihm dafür zuteil gewordenen Ehrungen und Preise, darunter auch die Windaus Medaille der Göttinger Chemiker und der Wolf-Preis für Chemie in Israel.

Der 18 Jahre jüngere Peter Schultz wurde in Cincinnati / Ohio geboren. Er studierte physikalische und organische Chemie am California Institute of Technology in Pasadena, das er 1984 als Philosophical Doctor verliess. Nach

einjährigem Postdoktorat am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge/ USA wechselte er an das Departement of Chemistry der University of California in Berkeley, seine künftige Wirkungsstätte, zuerst als Assistant-, dann als Associate-, und seit 1989 als Full-Professor. 1998 schliesslich folgte er einem Ruf als Professor an das Scripps Research Institute, wo er überdies das neu aufgebaute Genomics Institute der Novartis Research Foundation leitet. Nebenher hat er noch drei Biotechnologie-Firmen gegründet, denen er als Direktor vorsteht. Ihm sind ebenfalls Ehrungen und Preise in reichem Masse zuteil geworden, darunter der Alexander von Humboldt - Forschungspreis sowie – gemeinsam mit Richard Lerner – der Wolf-Preis. Letzterer wird des öfteren mit dem Nobelpreis verglichen. Der Geldbetrag, der mit dieser Auszeichnung verbunden ist, macht nur ein Zehntel von dem des Nobelpreises aus, ist allerdings doppelt so hoch wie der des Paul Ehrlich-Preises, der neben dem Robert Koch-Preis als die höchste Auszeichnung der Bundesrepublik im Bereich Chemie und Medizin gilt. Ich erwähne dies nicht ohne Hintergedanken hier in Gegenwart von Vertretern des Staates und der Wirtschaft. Die Stiftungskultur in unserem industriell hochentwickelten Land ist aufgrund mangelnder Tradition und fehlender steuerlicher Attraktivität leider nach wie vor unterentwickelt.

Nun zum Anlass der heutigen Feier: Richard Lerner und Peter Schultz erhalten den diesjährigen Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter-Preis für die Entdeckung und Entwicklung der katalytischen Antikörper. Antikörper sind globuläre Proteinmoleküle, die unser Immunsystem in kontrollierter Weise produziert, um eindringende Fremdsubstanzen, wie Bakterien und Viren, unschädlich zu machen. Zwei Eigenschaften sind besonders hervorzuheben: die ungeheure Bindungskapazität der Antikörper und das hochdifferenzierte Gedächtnis des Immunsystems. Die riesige

Bindungskapazität erlaubt die Erkennung von Milliarden von unterschiedlichen molekularen Strukturen. Durch spezifische Bindung hoher Stabilität werden die Eindringlinge erkannt, gekennzeichnet und den Abbaumechanismen von Helfersystemen überlassen. Eine einmal erfolgte Infektion wird im Immungedächtnis gespeichert und bei Wiederholung sogleich mit einer spezifisch angepassten Abwehrreaktion beantwortet. Das sind Erkenntnisse, die in einem Zeitraum von über hundert Jahren zusammengetragen wurden und zu denen Paul Ehrlich in der Frühzeit entscheidende Beiträge geleistet hat.

Aber welche neuen Einsichten haben unsere Preisträger beigesteuert? Zunächst sollte ich noch einmal daran erinnern, dass nach traditioneller Auffassung die Antikörper eine relativ passive Rolle in der Immunabwehr spielen. Sie sind die Spürhunde, die den Eindringling erkennen, sich an ihn binden und damit dem Abbaumechanismus überantworten, ohne selbst daran aktiv teilzunehmen. Die entscheidende Idee von Lerner und Schultz basiert auf der Erkenntnis, dass die Antikörper mit ihrer Fähigkeit, alle möglichen hochspezifischen Bindungen einzugehen, eine wesentliche Eigenschaft mit den Enzymen gemeinsam haben, die in der Lage sind als Katalysatoren jede Art von chemischer Reaktion zu steuern. Sie bewirken dies, indem sie das spezifisch gebundene Substrat veranlassen, in einen energetischen Übergangszustand zu gehen, der eine Reaktion, nämlich die Umwandlung des Substrats in ein Produkt, einleitet. Der Trick, den beide Forscher unabhängig voneinander angewandt haben, besteht darin, eine Substanz zu finden, die in ihrer Struktur dem Übergangszustand der Reaktion hinreichend ähnlich ist. Damit kann ein Versuchstier, beispielsweise ein Kaninchen, immunisiert werden. Es produziert dann ständig die betreffenden

Antikörper, die isoliert und gereinigt, "im Reagenzglas" quantitativ untersucht werden können.

Das überraschende Ergebnis war, dass man auf diese Weise Katalysatoren erhält, die in ihrem Reaktionsverhalten und in ihrer Effizienz den Enzymen durchaus vergleichbar sind: Die ungeheure Kapazität der Antikörper, alle nur erdenklichen Bindungen einzugehen, macht es möglich, sogar Reaktionen, die in der Natur nicht vorkommen, spontan zum Ablauf zu bringen. Derartige Untersuchungen der Reaktionsmechanismen erbrachten Aufschluss über das Prinzip der biologischen Katalyse. Hinzu kommt, dass sich mit den katalytischen Antikörpern ein altes Vorurteil ausräumen lässt. Man fragte, wie es kommt, dass Enzyme optimal angepasste Katalysatoren für alle im Organismus notwendigen Reaktionen darstellen. Die übliche Antwort war: Sie sind in einem langwierigen Evolutionsprozess, der viele Millionen Jahre in Anspruch nahm, optimiert worden. Die entsprechende Anpassung eines Antikörpers benötigt aber nur einen Zeitraum von Tagen. Wenn das so ist, kann es nicht die Anpassung der chemischen Mechanismen sein, die in der Evolution Zeiten von Millionen von Jahren benötigte.

Peter Schultz hat in einem genialen Experiment diesen Optimierungsprozess im Immunsystem direkt beobachtet. Er fand, dass im Frühstadium sich Antikörper mit mässiger Bindungsspezifität ausbilden, die dafür aber ein grosses Spektrum von Substanzen erkennen und binden. Im Verlauf der Reifung aufgrund somatischer Mutationen engt sich dieses Spektrum auf die zur Immunisierung benutzte spezifische Substanz ein, wobei die Bindungsstabilität etwa tausendfach anwächst. Das alles geschieht in wenigen Tagen.

Eine neuere Entwicklung im Lenerschen Labor verspricht ungeahnte medizinische Möglichkeiten. Es konnte gezeigt werden, dass alle natürlichen Antikörper in einer konservierten Region zwei dicht beieinander liegende katalytische Zentren besitzen, die in der Lage sind Sauerstoff zu binden und in einem kooperativen Reaktionsprozess Ozon als Zwischenprodukt hervorbringen. Das heisst, die von Lerner und Schultz entdeckte katalytische Reaktionsfähigkeit von Antikörpern ist auch von der Natur selbst entdeckt und ausgenutzt worden. Antikörper können selbst aktiv in den Abbau des Antigens eingreifen. Es wurde gezeigt, dass sie regelrecht Löcher in die Zellwände von Bakterien "fressen". Wahrscheinlich ist dieses Phänomen der ursprüngliche Auslöser für die evolutive Entwicklung des Immunsystems gewesen, in dessen Verlauf erst später effizientere Helfersysteme, wie Makrophagen und Killerzellen, entstanden. Diese Untersuchungen wurden von einem Mitarbeiter Richard Leners, Paul Wentworth, ausgeführt. Weiterhin ist der renommierte Schweizer Chemiker Albert Eschenmoser, der nach seiner Emeritierung in Zürich Asyl im Scripps Research Institute gefunden hat, entscheidend an diesen Arbeiten beteiligt. Herr Lerner wird heute nachmittag hier in Frankfurt in der Universität über diese neueren Entwicklungen einen Vortrag mit dem Titel "Catalytic Antibodies, Ozone and Atherosclerosis" halten.

Meine Damen und Herren:

Damit schliesst sich der Kreis. Paul Ehrlich war sowohl Chemiker als auch Bakteriologe. Er ist der Begründer der Chemotherapie und war einer der ganz frühen Pioniere der Immunologie. Durch seine Untersuchungen an Blutproben entstand die Hämatologie. Die Entdeckungen unserer diesjährigen Preisträger sind eng mit dem Lebenswerk Paul Ehrlichs verflochten. Wir gratulieren ihnen zu ihrem bahnbrechenden Erfolg.

Dear Richard and Petel

Accept my heartiest congratulations on your wonderful achievements. The Paul Ehrlich and Ludwig Darmstädter award is a token of admiration and appreciation of your work on the part of our society.

