

**Laudatio**  
**von**  
**Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee**

**anlässlich der Verleihung**  
**des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-**  
**Preises**  
**2014**

**auf**  
**Prof. Dr. Michael Reth**

**Paulskirche, Frankfurt am Main**  
**14. März 2014**

**Es gilt das gesprochene Wort**

Anrede,

Michael Reth arbeitet genau auf dem von Paul Ehrlich vor über 100 Jahren begründeten Gebiet: der Wissenschaft von den Antikörpern.

Paul Ehrlich war sehr von der Entdeckung eines neuen Prinzips beeindruckt, welches sich im zellfreien Serum befindet und infektiöse Krankheitserreger wie Diphtherie oder Tetanus effektiv und hochspezifisch bekämpfen kann, wie Emil von Behring und Shibasaburo Kitasato im Jahre 1890 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift berichtet hatten. Unter Berücksichtigung aller von den beiden akribisch geschilderten Beobachtungen an Mäusen und Kaninchen konstruierte Paul Ehrlich ein Gedankengebäude, um das neue Phänomen auf molekularer Ebene zu erklären. Das war ein schwieriges Unterfangen, da ja über die molekulare Natur des beobachteten Prinzips überhaupt nichts bekannt war. Er postulierte nun also eine Klasse von variablen Molekülen, die in einer großen Zahl von distinkten Varianten vorkommen können, von denen jede eine ganz bestimmte in den Körper eingedrungene fremde Struktur spezifisch erkennt, und die dann aufgrund dieser Erkennung in großen Mengen produziert wird. Er prägte für diese postulierten Moleküle das Wort "Antikörper", das uns heute, auch in der englischen Version "antibodies", ein vertrauter Begriff ist. In seiner Theorie, zunächst auch Seitenketten-Theorie genannt, exprimiert eine Antikörper-produzierende Zelle ihre Antikörper zunächst zellgebunden auf der Zelloberfläche. Wenn ein passendes Antigen - auch ein von Paul Ehrlich geprägter Begriff für eine Struktur, die von einem Antikörper erkannt wird - , also z.B. ein Tetanustoxin, in die Nähe kommt, würde die Zelle das irgendwie merken und als Reaktion darauf große Mengen von Antikörpern für genau dieses Antigen produzieren und als löslichen Antikörper in die Umgebung, also z.B. das Blut, abgeben. Paul Ehrlich lag mit diesen Überlegungen auf ganz erstaunliche Weise im Prinzip richtig, mit der Ausnahme, dass er die klonale Verteilung der Antikörper in den B-Zellen, wie wir die Antikörper-produzierenden Zellen heute nennen, nicht vorhersah. Er konnte auch nicht wissen, wie das vorhin erwähnte "irgendwie Merken" durch die Zelle vor sich gehen können sollte, nämlich auf welche Weise eine Zelle auf die Bindung eines passenden Antigens auf einen Antikörper an der Zelloberfläche reagieren würde. Ehrlich nahm an, dass die Seitenketten auch eine weitere Zellfunktion, z.B. bei der Nahrungsaufnahme, besitzen, und dass (nachdem diese Funktion durch das Antigen blockiert wurde) die Zellen überreagieren und mehr Seitenketten produzieren und dann auch freisetzen.

Dieses Problem des "irgendwie Merkens" wurde erst von Michael Reth gelöst. Er konnte die molekularen Komponenten identifizieren, die einer B-Zelle sagen, dass sie nun anfangen soll zu arbeiten, also mehr von ihren Antikörpern zu produzieren und diese dann in die Umgebung zu entlassen. Die Moleküle, die für diese Aufgabe zuständig sind, sind zwei Proteine, die in der Zellmembran in unmittelbarer Nachbarschaft des Antikörpers sitzen. Das Signal, das der Antikörper durch die Antigenbindung erhält, wird an diese beiden Proteine weitergegeben, und diese übernehmen dann die Informationsübertragung in Richtung Zellkern, wo schließlich die Gene angeschaltet werden, die für die Tätigkeit der B-Zellen erforderlich sind. Diese Informationsübertragung erfordert, dass Phosphatgruppen an Tyrosinreste an ganz bestimmten Stellen in den Proteinsequenzen übertragen werden. Diese Stellen wurden ebenfalls von Michael Reth entdeckt, und wurden deshalb zuerst "Reth-Motive" genannt. Später stellte sich heraus, dass Reth-Motive auch für die Signalübertragung in anderen Immunzellen, wie T-Lymphozyten oder

Natürlichen Killerzellen, von zentraler Bedeutung sind; sie wurden deshalb in "ITAMs" umbenannt; das steht für "immunoreceptor tyrosin-based activation motif".

Die Vorgänge der Antigenerkennung durch die B-Zellen, wie sie von Paul Ehrlich auf so erstaunliche Weise antizipiert worden waren, fanden also durch die kreativen wissenschaftlichen Arbeiten Michael Reths ihre molekulare Erklärung.

Nun zum Werdegang unseres Preisträgers. Michael Reth studierte Biologie an der Universität Köln und schloss 1977 mit dem Diplom ab. Seine Doktorarbeit machte er auf den Gebieten Immunologie und Genetik, im berühmten Institut für Genetik in Köln bei Klaus Rajewsky. Dabei ging es um die Herstellung monoklonaler Antikörper und deren Variabilität, worüber er bereits das erste Nature-Paper schreiben konnte. Danach ging er 1982 als Postdoc mit einem Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft an die Columbia University in New York, wo er die Forschungsarbeiten zur B-Zellentwicklung und Variabilität mit großem Erfolg weiterführte, nun im Labor von Fred Alt. Er kehrte 1985 ins Institut für Genetik in Köln zurück, dieses Mal als Gruppenleiter. Hier gelang es ihm und seiner nun wachsenden Arbeitsgruppe 1988, das erste der beiden Proteine zu identifizieren, die später als Signaltransduktionsmoleküle des B-Zellrezeptors bekannt wurden. Als B-Zellrezeptor wird heute der molekulare Komplex bezeichnet, der aus dem membranständigen Antikörper und eben den beiden Signaltransduktionsmolekülen besteht. Bei dieser Forschungsarbeit war übrigens bereits seine Frau, Lise Leclercq, beteiligt, die sich später in Freiburg als Herausgeberin des European Journal of Immunology sehr verdient gemacht hat. Im Jahre 1989 zog Michael Reth nach Freiburg, wo er am Max-Planck-Institut für Immunbiologie als C3-Professor in der Abteilung des Nobelpreisträgers Georges Köhler arbeitete. Hier machte er mit seiner Gruppe die bahnbrechende Entdeckung des Proteinpaars, welches die Signaltransduktion für den membranständigen Antikörper in die B-Zelle hinein bewerkstelligt, wozu der Antikörper alleine nicht in der Lage ist, weil ihm ein zytosolischer Sequenzabschnitt fehlt. Die beiden Proteine werden jetzt  $Ig\alpha$  und  $Ig\beta$  oder auch  $CD79\alpha$  und  $CD79\beta$  genannt, und sie enthalten die bereits vorhin eingeführten Reth - Motive, jetzt ITAMs.

Nach dem so frühen Tod von Georges Köhler folgte Michael Reth einem Ruf auf eine C4 Professor an der Universität Freiburg und leitete gleichzeitig die MPI/Uni Abteilung für Molekulare Immunologie am Max-Planck-Institut für Immunbiologie. Für die Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg stellte er im Jahre 2007 einen erfolgreichen Antrag zur Gründung des Exzellenzzentrum BIOSS, Center for Biological Signalling Studies, welches seiner Universität dabei half, den Status eine Elite-Universität zu erreichen. In Erweiterung der Arbeiten über den B-Zellrezeptor, bei dem Proteininteraktionen von essentieller Bedeutung sind, widmet er sich jetzt der detaillierten molekularen Analyse von Rezeptor-Nano-Bereichen auf der B-Zelloberfläche. Hierzu entwickelte er elegante neue Methoden, und konnte für diese Forschungsrichtung im Jahre 2012 eines der hochkompetitiven ERC Advanced Grants einwerben.

Eine relativ neue herausragende wissenschaftliche Leistung Michael Reths ist die Korrektur eines alten Dogmas bezüglich der B-Zellaktivierung, welches besagte, dass B-Zellrezeptoren auf der Membran der B-Zelle durch Antigenbindung quervernetzt werden müssen, um eine Aktivierung einzuleiten. Nun konnte das Reth-Labor jedoch mit einem erstaunlichen quantitativen Doppelfluoreszenzkomplementierungstest, mit dem man die enge Nachbarschaft zweier verschiedener Moleküle in einer Zelle durch Farbänderung kenntlich machen kann, zeigen, dass es gerade umgekehrt ist. Auf einer ruhenden B-Zelle liegen die B-Zellrezeptoren nämlich zu Vielen bereits quervernetzt vor, die dann erst durch Antigenkontakt auseinandergetrieben und damit

signalempfänglich gemacht werden, und zwar unabhängig von der Struktur des Antigens. Michael hatte wegen dieser neuen Erkenntnis bisher gegen erhebliche Widerstände zu kämpfen, und hofft jetzt mit seinen neuen Methoden die wissenschaftliche Gemeinde, bzw. die Editoren bekannter Fachjournale, von seinem Aktivierungsmodell zu überzeugen.

Wir sehen also an der geschilderten Karriere und den wenigen wissenschaftlichen Glanzpunkten, die ich aus den vielen vorhandenen herausgriff, dass Michael Reth ein außerordentlich schöpferischer Geist ist, ein Paul Ehrlich unserer Tage. Er erfuhr für seine wissenschaftlichen Leistungen bereits zahlreiche Ehrungen, darunter auch sowohl der kleine als auch der große Leibni(t)z-Preis. Es war anlässlich der Verleihung des Heinz-Maier-Leibnitz-Preises im Jahr 1988 in Essen, als ich mit Michael zum erstenmal zusammentraf; wir empfingen beide diesen Preis aus der Hand des amtierenden Bundesministers für Bildung und Wissenschaft, Jürgen Möllemann, damals ein wohlbekannter und streitbarer FDP-Politiker, Präsident von Schalke 04 und berühmter Fallschirmspringer, dessen Persönlichkeit uns beide beeindruckte. Später erhielt Michael Reth auch den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG und den Schering-Plough-Preis, und wurde als Mitglied der EMBO, European Molecular Biology Organization, und der Leopoldina gewählt. Eine seiner vielen weiteren Aktivitäten ist die Mitgliedschaft im Advisory Board des Immune Disease Institutes an der Harvard University.

Michael Reth ist auch ein mitreißender Lehrer; ich war z.B. sehr beeindruckt von seiner didaktisch hervorragenden Illustration der Größenverhältnisse auf einer Zelloberfläche: Je nach Publikum nimmt er dafür einen Stadtplan von Freiburg mit Umgebung oder von New York und weist darauf hin, dass sich ein einzelner Antikörper auf einer B-Zelloberfläche dimensionsmäßig mit einem Fußgänger in einem Stadtgebiet vergleichen lässt, und dass so ein Fußgänger tagelang durch die Straßen der Stadt laufen müsste, bis er alle durchschritten hat.

Wir vom Paul-Ehrlich-Stiftungsrat, und ich selbst als Immunologe, freuen uns und sind stolz darauf, dass wir dieses Jahr einen solch exzellenten Wissenschaftler aus einem Forschungsgebiet so nahe an dem Paul Ehrlichs ehren dürfen, und wir sehen mit Spannung den zukünftigen Entdeckungen auf dem Gebiet der Nano-Organisation von Membranproteinen entgegen.

Lieber Michael, herzlichen Glückwunsch zum Paul Ehrlich und Ludwig Darmstädter-Preis 2014!