

**Dankesrede**

**von**

**Prof. Dr. Michael Reth**

**anlässlich der Verleihung**

**des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter- Preises**

**2014**

**in der Paulskirche Frankfurt am Main**

**14. März 2014**

**Es gilt das gesprochene Wort**

Anrede,

„Die ehrenvolle Auszeichnung, die Sie mir durch Verleihung dieses Preises haben zuteil werden lassen, hat mich in hohem Maße beglückt und es drängt mich, Ihnen für die wohlwollende Beurteilung meiner Arbeit, die mir eine so unerwartete Anerkennung gebracht hat, meinen innigsten Dank auszusprechen.“ Dies sind die Worte von Paul Ehrlich, als er im Jahre 1887 in Frankfurt den Tiedemann Preis erhält. Ich möchte mich diesen Worten anschließen und mich ganz herzlich bei der Auswahlkommission und dem Paul Ehrlich Stiftungsrat für ihre Arbeit und diese Ehrung bedanken. Diese Auszeichnung freut mich ganz besonders, da sowohl die Forschungsthemen also auch die Methodik von Paul Ehrlich in vielfältiger Weise mit meiner eigenen Arbeit verknüpft sind: Den molekularen Grundlagen der Immunreaktion, die chemische Natur des Antigens und seines Rezeptors und die Entstehung der Antikörper produzierenden B Zellen.

Paul Ehrlich war einer der ersten molekularen Denker auf dem damals noch jungen Feld der Immunforschung. In jahrelangen Färbungsversuchen hatte er erkannt, dass sich chemische Moleküle in sehr spezifischer Weise mit zellulären Strukturen verbinden können. Sein Wissen über diese Bindungsspezifitäten hat ihn darauf vorbereitet, nach der Entdeckung der anti-Toxine durch Emil von Behring und Shibasaburo Kitasato, als erster ein Modell für die Wirkungsweisen dieser anti-Toxine aufzustellen. Ganz richtig schlug er vor, dass es die spezifische Bindung zwischen Toxin- und anti-Toxin-Molekülen ist, welches das Gift neutralisiert. Aber wie kommt es zur Bildung der anti-Toxine, die Ehrlich in seinen späteren Arbeiten Antikörper genannt hat?

In seiner berühmten Croonian Lecture im Jahre 1900 vor der Royal Society in London hat Paul Ehrlich hierzu mit der Seitenkettentheorie erstmalig ein Rezeptor-Liganden-Modell vorgeschlagen. Er nahm an, dass Toxin-bindende Rezeptoren als Seitenketten auf allen Zellen vorkommen und dass nach einer Bindung die Zellen überreagieren und die Rezeptoren in löslicher Form freisetzen. Dieses Rezeptormodell wurde in den folgenden Jahrzehnten entweder abgelehnt, ignoriert oder durch vollkommen falsche Theorien ersetzt. Es war erst in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts, dass mit der noch heute gültigen klonalen Selektionstheorie von Macfarlane Burnet den Rezeptoren auf Lymphozyten wieder eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer Antigen-spezifischen Immunität zugewiesen wurden. Nach dieser Theorie ist es die Bindung eines Antigens an den Antigenrezeptor auf Lymphozyten, der diese Zellen aktiviert und dadurch selektioniert und zur Antikörperproduktion anregt.

Von meinem ersten wissenschaftlichen Meeting Ende der 70er Jahre aber kam ich enttäuscht und deprimiert zurück. Die Immunologie war damals geprägt von Phänomenen, Konfusionen und vielen Wörtern. Wörter sind eigentlich etwas Herrliches, wenn sie in der Sprache von Schiller und Goethe daher kommen oder das Licht der Aufklärung bringen. Als zwiespältige Gebilde können sie jedoch auch die Wahrheit verschütten, statt sie zu erhellen. Seit meiner Schulzeit habe ich eine schwierige Beziehung zu den Wörtern. Mein Denken kreist eher um molekulare Strukturen, als um Wörter. Statt diese Rede zu halten, würde ich Sie lieber 10 Millionen-fach verkleinern, in die Nanowelten der Moleküle entführen und Ihnen deren Wunder aufzeigen. Aber leider ist dies nicht möglich. Mir bleiben nur die Wörter um diese Welten zu beschreiben – und Ihnen bleibt nur, mir zuzuhören. In diesem Sinne: „Es gilt das gesprochene Wort.“

Was mich und meine Forschung damals rettete, war die Etablierung der molekularen Biologie in vielen immunologischen Laboratorien. Ich habe den Aufstieg der molekularen Biologie in den 80er Jahre wie ein reinigendes Gewitter erlebt, welches die aufgetürmten Wortgebilde vertrieb und für mehr Klarheit sorgte. Ein mysteriöser Wachstumsfaktor mit 6 verschiedenen Namen wurde jetzt einfach Interleukin 4 genannt. Und es gab nicht nur ein neues Wort, sondern auch das Gen und die dazugehörige Proteinsequenz mit ihren 20 Buchstaben, einer für jede Aminosäure aus denen Proteine aufgebaut sind. Der Vergleich der Proteinsequenzen eines Gens aus verschiedenen Spezies (Säuger, Fische, Fliegen) erlaubte es, im Buch der Evolution zu lesen und jene Bereiche eines Proteins zu identifizieren, die besonders konserviert und daher für die Funktion des Proteins besonders wichtig sind. Wenn Sie ein Buch in einer fremden Sprache aufschlagen, ist es schwierig unter den vielen schwarzen Buchstaben auf dem weißen Blatt Strukturen zu erkennen. Wenn man aber nach einem bestimmten System die Buchstaben einer Aminosäuresequenz bunt anfärbt, werden Ähnlichkeiten sichtbar und so konnte ich die Signalmotive der Antigenrezeptoren entdecken. Die Faszination für Strukturen und Farben ist etwas, was mich mit Paul Ehrlich verbindet, von dem man sagte: „Ehrlich färbt am längsten.“

Das Programm der Molekularbiologie, ist es, zu jeder biologischen Funktion die dazugehörigen Moleküle zu finden und dadurch die molekularen Grundlagen des Lebendigen, – sei es die Vererbung oder die Immunität, – aufzudecken. Ausgestattet mit den Werkzeugen der molekularen Biologie – Klonierung, Sequenzierung, Expression – begann in den 80er Jahre eine weltweite Suche nach den interessantesten Genen und Proteinen. Auch wir waren mit unserer kleine Arbeitsgruppe als „Jäger und Sammler“ erfolgreich: Neue Adapterproteine und die beiden Signalkomponenten des B-Zell-Antigenrezeptors gehörten zu unseren Fängen.

Aber so erfolgreich die molekulare Biologie war und ist, sie hat auch ihre Grenzen. Viele biologische Funktionen werden von einer Unsumme verschiedener Moleküle bestimmt und ein und dasselbe Molekül kann nicht nur an einem, sondern an vielen zellulären Prozessen beteiligt sein. Die einfache Gleichung: Ein Gen = ein Protein = eine Funktion geht daher oft nicht auf. Das Hauptproblem eines Molekularbiologen ist es aber, dass er die Objekte seiner Begierde, die Moleküle, nicht direkt bei ihrer Arbeit in den lebenden Zellen beobachten kann. Die Auflösungsgrenze des sichtbaren Lichtes bei 250 Nanometern ist eine unüberbrückbare physikalische Größe und weit oberhalb der Größe der meisten Proteine und Moleküle von 1-10 Nanometern.

Doch eine Möglichkeit bleibt dem Molekularbiologen, Näheres über die Funktionsweise „seines Proteins“ in lebenden Zellen zu erfahren. In Anlehnung an die Methoden der Synthetischen Biologie kann er mit Molekülen spielen. Er kann sie verändern und ihnen so neue Funktionen zuweisen oder er kann zelluläre Systeme, die aus mehreren Molekülen bestehen, wieder zusammenbauen. Ganz im Sinne von Richard Feynmans Satz „I can only understand what I create“ oder „Ich kann nur das verstehen, was ich mir selber erschaffe“, haben wir Ende der 90er Jahre damit begonnen, den B-Zell-Antigenrezeptor zusammen mit seinen signalweiterleitenden Komponenten *de novo* wieder aufzubauen. Wir haben dadurch erkannt, dass die Antigenrezeptoren gar nicht, wie bisher angenommen, als einzelne Rezeptoren chaotisch auf der Zelloberfläche herumschwimmen, sondern sich zu geordneten Gruppen (oder Multimeren) zusammenlagern. Durch die Bindung eines Antigens werden diese Rezeptorgruppen geöffnet und dadurch der Rezeptor aktiviert.

Wir konnten somit eine Lösung für eines der Rätsel unseres Immunsystems vorschlagen, das viele Immunologen – darunter auch Paul Ehrlich – beschäftigt hat: Wie kann dieses System gegen tausende verschiedener Stoffe Antikörper herstellen?

Die Ursachen der Bindungsvariabilität der Antikörper war schon in den 70er Jahren von Susumu Tonegawa aufgeklärt worden. Bevor sich jedoch Antikörper bilden, müssen erst einmal die B-Zellen über ihren Antigenrezeptoren aktiviert werden. Aber wie können die Antigenrezeptoren von tausenden strukturell verschiedenen Stoffe aktiviert werden, wo die meisten anderen Rezeptoren auf der Zelloberfläche nur einen bestimmten Bindungspartner haben. Dieses Phänomen lässt sich jetzt durch die Öffnung geordneter Rezeptorgruppen erklären. Um ihnen das zu verdeutlichen, stellen Sie sich vor, dass gerade jetzt, während Sie meinen Worten lauschen, jemand in Ihre Wohnung einbricht. Wenn Sie heute Abend nach Hause kommen, ist der Einbrecher schon längst verschwunden. Wie stellen Sie jetzt den Einbruch fest? Nun, ich nehme an, dass Sie alle ordentliche Leute sind und jeder Eindringling in Ihre Wohnung wird diese Ordnung stören und dadurch Spuren hinterlassen. Dasselbe gilt für die B-Zellen. Eine Bindung an die Antigenrezeptoren stört die vorgegebene Organisation und dies ist es, was die B-Zellen alarmiert und zur Antikörperbildung anregt. Ich glaube, Paul Ehrlich wäre erfreut gewesen zu sehen, dass seine „Seitenketten“ so interessante Strukturen auf der lebenden Zelle ausbilden.

Im Jahre 2014 gedenken wir nicht nur des 160. Geburtstags von Paul Ehrlich, oder des 100-jährigen Bestehens der Frankfurter Universität sondern auch des Beginn des Ersten Weltkrieges vor 100 Jahren. Wenn man über die Anfänge der Immunologie und die Forschung Paul Ehrlichs in dieser Zeit liest, lernt man, wie wichtig der Austausch unter den Wissenschaftlern in ganz Europa und der Welt für die Entwicklung dieses jungen Faches war. Dies alles wurde mit dem Ausbruch des Ersten Weltkrieges radikal beendet. In Fokus der Wissenschaft stand nicht mehr die Herstellung von Heilseren gegen bakterielle Toxine, sondern die Produktion von Giftgasen zur Massenvernichtung. In dieser Jahrhundertkatastrophe wurden die Weichen gestellt, die später zur Vertreibung und Vernichtung des deutschen Judentums führte und die für lange Jahre das Andenken an Paul Ehrlich in diesem Land verhinderte. Was für ein Verlust dies auch für die Wissenschaft unseres Landes war, habe ich während meiner Post-Doc Zeit am Department for Biochemistry der Columbia University Medical School gelernt, ein Department, das in den 30er Jahren hauptsächlich aus vertriebenen deutsch-jüdischen Wissenschaftlern bestand und die Biochemie zu neuen Höhen brachte.

In diesem historischen Zusammenhang habe ich mein Forscherleben bisher immer als eine glückliche Zeit wahrgenommen. Das Glück, dass sich die Molekularbiologie zur rechten Zeit entwickelte, um meiner Leidenschaft für Moleküle und Atome jenseits der Sprache zu frönen. Das Glück, anders als meine beiden Großväter und mein Vater, nie in einen Krieg ziehen müssen und das Glück, in einer Zeit zu leben, wo Wissenschaft im engen Austausch mit Kollegen und Freunden in Europa und der ganzen Welt betrieben wird. Zudem hatte ich das Glück, meine ersten wissenschaftlichen Arbeiten am Institut für Genetik der Universität Köln in der Abteilung von Klaus Rajewsky durchzuführen, einem Labor wo man die besten jungen Immunologen aus der ganzen Welt traf und lernte, dass Wissenschaft immer auch heißt, die Grenzen des Möglichen zu überschreiten und ständig neue Techniken zu erlernen. Dies hat mich darauf vorbereitet, im Labor von Frederick Alt in New York den Weg zur molekularen Immunologie zu beschreiten.

Ich möchte hier auch allen meinen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern danken, ohne die sich meine Forschung nicht so hätte entwickeln können. Mein besonderer Dank gilt meinen ehemaligen

Assistenten und jetzigen Professoren: Jürgen Wienands, der mich auf der Jagd nach neuen Molekülen begleitete, Wolfgang Schamel, mit dem ich erstmals den oligomeren B-Zellantigenrezeptor entdeckte, Rita Carsetti, mit der ich nach neuen Wegen der Tumorthherapie suchte, Michael Huber, der meine Entwicklung zum Signalingenieur begleitete sowie Hassan Jumaa, dessen Arbeiten zeigen, dass der B-Zellantigenrezeptor in vielfältiger Form in das Tumorgeschehen eingreift.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, meiner Frau Lise, die meinen deutschen Idealismus mit französischem Rationalismus bereichert und mir ermöglicht, meine Forschung mit ganzer Kraft zu betreiben. Und sie gilt meinen beiden Töchtern, Julia und Lena, die es mit mir ausgehalten haben, obwohl mein Kopf so oft in Gedanken an molekulare Strukturen versunken war.

Ich danke Ihnen für ihre Aufmerksamkeit.