

20. September 2022

Frederick W. Alt und David G. Schatz werden mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2023 ausgezeichnet

Preisträger haben Wissen über die Entwicklung des Immunsystems auf neue Stufe gehoben

Die Immunologen Frederick W. Alt (73) von der Harvard Medical School und David G. Schatz (64) von der Yale Medical School erhalten den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2023. Das gab der Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung heute bekannt. Die beiden Forscher werden für die Entdeckung von Molekülen und Mechanismen ausgezeichnet, die unser Immunsystem zu der erstaunlichen Leistung befähigen, Milliarden verschiedener Antigene schon beim ersten Kontakt zu erkennen.

FRANKFURT. Über die Fähigkeit, Antigene abzufangen, verfügen sowohl die von B-Zellen gebildeten Antikörper als auch Strukturen auf der Oberfläche von T-Zellen. Zusammenfassend werden sie als Antigenrezeptoren bezeichnet. Ihre ungeheure Vielfalt ist in erster Linie einer lotterieähnlichen Kombination verschiedener Genbruchstücke zu funktionsfähigen Genen zu verdanken. Das wurde am Beispiel von Antikörpern vor fast 50 Jahren erstmals gezeigt. Die Details dieser somatischen Rekombination blieben aber weitgehend im Dunkeln, bevor Alt und Schatz zunehmend Licht in die Sache brachten. „Das Bild, das wir heute von der Diversifikation von Antigenrezeptoren im Immunsystem von Wirbeltieren haben, ist vor allem den beiden Preisträgern zu verdanken“, erklärt der Vorsitzende des Stiftungsrates, Prof. Dr. Thomas Boehm. „Sie haben unser Wissen über die Entwicklung des Immunsystems auf eine neue Stufe gehoben.“

Antigenrezeptoren sind Proteine, die aus konstanten und variablen Anteilen bestehen. In jedem Antikörper zum Beispiel sind zwei schwere und zwei leichte Ketten zu einem Ypsilon zusammengefügt. Von den variablen Anteilen in den Armen des Ypsilon hängt es ab, welches Antigen der Antikörper erkennen kann. In jeder B-Zelle in unserem Knochenmark reift ein anderer Antikörper heran. Insgesamt kann unser Körper rund zehn Milliarden verschiedene Antikörper bauen, obwohl er nur über rund 20.000 Proteinbaupläne in Form von Genen verfügt. Das gelingt ihm durch Anwendung eines außerordentlich wagemutigen Verfahrens, das das Zerschneiden und Zusammensetzen der Erbinformation DNA auf bestimmten Chromosomen heranreifender Lymphozyten zur Norm macht.

Diese Schnitte vollzieht der von **David Schatz** und Kollegen entdeckte Enzymkomplex RAG1/2 an vorbestimmten Stellen. Für die Bildung der variablen Anteile schwerer Antikörperketten liegen diese Stellen auf Chromosom 14. Dort flankieren sie relativ weit auseinanderliegende Abschnitte in drei verschiedenen Bereichen, die V (für *variable*), D (für *diversity*) und J (für *joining*) genannt werden. Aus jedem dieser Bereiche schneidet RAG1/2 für jeden Antikörper einen zufälligen Abschnitt heraus. DNA-Reparaturenzyme fügen daraus ein VDJ-Gen für die variable

Region einer schweren Kette zusammen. **Frederick Alt** entdeckte die Reparaturenzyme, deren Zusammenwirken zur Verknüpfung der ausgeschnittenen Abschnitte führt. Im nächsten Schritt der B-Zell-Reifung werden auf vergleichbare Art die leichten Ketten gebildet, allerdings kommt es in diesem Fall nur zu einer VJ-Rekombination.

Die RAG-Enzyme wandern jedoch nicht ziellos durch den Zellkern unreifer Lymphozyten. Im Gegenteil, sie führen die Chromatinfäden, in denen die DNA platzsparend aufgewickelt ist, vorübergehend immer wieder zu V(D)J-Rekombinationszentren zusammen. Dort nehmen sie ein Chromatin-Scanning vor. Dabei zieht eine Chromatinschleife, die mehr als eine Million DNA-Buchstaben lang sein kann, durch das Rekombinationszentrum, so dass weit auseinanderliegende Textabschnitte sicher miteinander verknüpft werden können. Der von **Frederick Alt** beschriebene *loop extrusion*-Mechanismus der V(D)J-Rekombination erklärt in eleganter Weise, wie diese Schleifen entstehen und durch das Rekombinationszentrum hindurchgezogen werden.

Frederick Alt hat weitere entscheidende Beiträge zum Verständnis der Antigenrezeptordiversität geleistet. So gelang es ihm zu zeigen, dass die kombinatorische Vielfalt durch das enzymatische Einfügen sehr kurzer zufälliger DNA-Sequenzen, N-Nukleotide genannt, an den Schnittstellen der zu verknüpfenden Gensegmente um ein Vielfaches gesteigert wird. In B-Zellen wird die Antikörper-Vielfalt durch das Phänomen der somatischen Hypermutation weiter potenziert. Dabei wird die normale Rate von Mutationen, die nur einen DNA-Buchstaben betreffen, in den Regionen der V-Segmente durch ein Enzym millionenfach erhöht. **Alt, Schatz** und andere zeigten auf, wie Enzym seine Arbeit zielgenau verrichtet. Damit schufen sie einen Rahmen zur Lösung der Frage, wie sich B-Zellen die enorme Mutationsfähigkeit von AID für die Antikörperreifung zunutze machen können, ohne Gefahr zu laufen, dabei tumorauslösende Mutationen zu erleiden.

Ohne den Rekombinations-aktivierenden Enzymkomplex RAG1/2 ist die Diversifikation von Antigenrezeptoren unmöglich, die Reifung der Lymphozyten gestört und ein schwerer Immundefekt die Folge. Umso bemerkenswerter ist es, dass RAG 1/2 ursprünglich offenbar ein springendes Gen war – ein Transposon. Das sind eigennützige DNA-Parasiten, die sich irgendwann in unser Genom eingeschlichen haben und dort von einer Stelle zu einer anderen gelangen können. Aufgrund ihrer unkontrollierten Verteilung können sie in die Entstehung von Krankheiten involviert sein. RAG1/2 stammt nach den Erkenntnissen von **David Schatz** von einem Transposon ab, das alle kiefertragenden Wirbeltiere, zu denen wir Menschen gehören, sehr früh in der Evolution zu ihren eigenen Zwecken gezähmt haben. Damit es nicht weiterspringen kann, mussten sie es fixieren. Welche biochemischen Mechanismen sie dafür anwandten, hat Schatz gezeigt. Außerdem konnte er in strukturbioologischen Studien den Akt der Transposition über mehrere Stufen nachvollziehen. Damit eröffnet er der Wissenschaft einen faszinierenden Blick zurück auf einen revolutionären Vorgang am Beginn der Wirbeltier-Evolution: Die Ausbildung des adaptiven Immunsystems zusätzlich zu der schon bestehenden angeborenen Immunität. An diesen Blick der Grundlagenforschung anknüpfend, wird die translationale Forschung

neue therapeutische Perspektiven für Krankheiten erschließen können, bei denen unser Immunsystem eine entscheidende Rolle spielt.

Frederick W. Alt ([Website](#)) ist *Charles A. Janeway Professor of Pediatrics und Director of the Program in Cellular and Molecular Medicine* am Boston Children's Hospital, *Howard Hughes Medical Institute Investigator* und *Professor of Genetics* an der Harvard Medical School.

David G. Schatz ([Website](#)) ist *Professor of Molecular Biophysics and Biochemistry* an der Yale University und *Chairperson of the Department of Immunobiology* an der Yale School of Medicine.

Fotos der Preisträger sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt.

Eine ausführliche Hintergrundinformation unter dem Titel „Beschützt von einem gezähmten Parasiten“ finden Sie [hier](#).

Die Preise werden am 14. März 2023 um 17 Uhr vom Vorsitzenden des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung in der Frankfurter Paulskirche verliehen. Wir bitten Sie, dies bei Ihrer Terminplanung zu berücksichtigen. Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Weitere Informationen

Pressestelle Paul Ehrlich-Stiftung

Joachim Pietzsch

Tel.: +49 (0)69 36007188

E-Mail: j.pietzsch@wissenswert.com

www.paul-ehrlich-stiftung.de

Der **Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis** ist der renommierteste Medizinpreis Deutschlands. Er ist mit 120.000 Euro dotiert und wird traditionell an Paul Ehrlichs Geburtstag, dem 14. März, in der Frankfurter Paulskirche verliehen. Mit ihm werden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler geehrt, die sich auf dem von Paul Ehrlich vertretenen Forschungsgebiet besondere Verdienste erworben haben, insbesondere in der Immunologie, der Krebsforschung, der Hämatologie, der Mikrobiologie und der Chemotherapie. Finanziert wird der seit 1952 verliehene Preis vom Bundesgesundheitsministerium, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. und durch zweckgebundene Spenden folgender Unternehmen, Stiftungen und Einrichtungen: Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG, Biotest AG, Hans und Wolfgang Schleussner-Stiftung, Fresenius SE & Co. KGaA, F. Hoffmann-LaRoche Ltd., Grünenthal Group, Janssen-Cilag GmbH, Merck KGaA, Bayer AG, Georg von Holtzbrinck GmbH & Co.KG, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG., B. Metzler seel. Sohn & Co KGaA. Die Preisträger werden vom Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung ausgewählt. Eine Liste der Stiftungsratsmitglieder ist auf der Internetseite der Paul Ehrlich-Stiftung hinterlegt.

Die **Paul Ehrlich-Stiftung** ist eine rechtlich unselbstständige Stiftung, die treuhänderisch von der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität verwaltet wird. Ehrenpräsidentin der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Stiftung ist Professorin Dr. Katja Becker, Präsidentin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrates und des Kuratoriums beruft. Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung ist Professor Dr. Thomas Boehm, Direktor am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg, Vorsitzender des Kuratoriums ist Professor Dr. Jochen Maas, Geschäftsführer Forschung & Entwicklung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Prof. Dr. Wilhelm Bender ist in seiner Funktion als Vorsitzender der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität zugleich Mitglied des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung. Der Präsident der Goethe-Universität ist in dieser Funktion zugleich Mitglied des Kuratoriums.

Die **Goethe-Universität** ist eine forschungsstarke Hochschule in der europäischen Finanzmetropole Frankfurt. 1914 mit privaten Mitteln überwiegend jüdischer Stifter gegründet, hat sie seitdem Pionierleistungen erbracht auf den Feldern der Sozial-, Gesellschafts- und Wirtschaftswissenschaften, Medizin, Quantenphysik, Hirnforschung und Arbeitsrecht. Am 1. Januar 2008 gewann sie mit der Rückkehr zu ihren historischen Wurzeln als Stiftungsuniversität ein hohes Maß an Selbstverantwortung. Heute ist sie eine der drei größten deutschen Universitäten. Zusammen mit der Technischen Universität Darmstadt und der Universität Mainz ist die Goethe-Universität Partner der länderübergreifenden strategischen Universitätsallianz Rhein-Main. www.goethe-universitaet.de

PAUL EHRLICH-STIFTUNG

Der Vorsitzende des Stiftungsrates



Herausgeber: Der Präsident der Goethe-Universität **Redaktion:** Joachim Pietzsch / Dr. Markus Bernards, Referent für
Wissenschaftskommunikation, Abteilung PR & Kommunikation, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main, Telefon
069 798-12498, Fax 069 798-763-12531, bernards@em.uni-frankfurt.de