

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

**anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-
Preises
2020**

**an
Prof. Dr. Shimon Sakaguchi**

14. März 2020

Die Dankesrede wurde im kleinen Kreis gehalten, weil der Festakt in der Frankfurter Paulskirche wegen der aktuellen Entwicklungen in der Coronavirus-Pandemie abgesagt worden war.

Sehr geehrte Damen und Herren, verehrte Festgemeinde, dear Shimon Sakaguchi,

Paul Ehrlich prägte den Begriff "*horror autotoxicus*" - Furcht vor der Selbstzerstörung. Darauf kam er durch seine Überlegungen zu dem von seinen Kollegen Emil von Behring und Shibasaburo Kitasato im zellfreien Blutserum gefundenen Wirkprinzip gegen die Krankheitserreger von Diphtherie oder Wundstarrkrampf. Ehrlich entwickelte zunächst die Theorie der Antikörper. Diesen treffenden Begriff erfand er selbst. Dann stellte er die Hypothese auf, dass diese Antikörper von bestimmten Zellen im Blut hergestellt werden. Und zwar so, dass ein bestimmter Antikörper spezifisch den einen jeweiligen Erreger erkennt, aber nicht gleichzeitig einen anderen. Also entweder nur den Diphtherie-Erreger oder nur den Tetanus-Erreger, aber nicht beide. In Experimenten seiner eigenen Arbeitsgruppe zeigte er, dass man in Versuchstieren Antikörper gegen die roten Blutkörperchen anderer Tierarten und sogar gegen Blutkörperchen anderer Individuen derselben Spezies induzieren kann, nicht aber gegen die eigenen roten Blutkörperchen einer bestimmten Maus oder eines bestimmten Kaninchens. In weiteren Überlegungen kam er dann zu dem Schluss, dass es ja sowieso nicht sein kann, dass ein Tier oder ein Mensch Antikörper gegen körpereigene Strukturen macht, weil das ja schädlich wäre. Unter seinem Begriff *horror autotoxicus* verstand er zunächst genau dies: Selbstreaktive Antikörper. Also: Autoimmunität, gibt es überhaupt nicht. Weil nicht sein kann, was nicht sein darf. Später hat er diese Sichtweise etwas revidiert, blieb aber im Prinzip dabei, dass es Autoimmunkrankheiten nicht geben kann. Hier lag Paul Ehrlich also ausnahmsweise einmal falsch. Obwohl er bereits von seinem Zeitgenossen Karl Landsteiner widerlegt wurde, hielt sich die Auffassung wegen seiner Autorität über Jahrzehnte.

Ab den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts wurden die Antikörper-produzierenden Zellen – die sogenannten "B-Zellen" – entdeckt, und etwas später auch die Thymus-abhängigen Lymphozyten. Das sind die T-Zellen, die u.a. die Antikörperbildung durch die B-Zellen regulieren. Beide Zellsorten tragen einen definierten Rezeptor für das Antigen. Bei B-Zellen ist dies der Antikörper selbst. Diese Rezeptoren sind klonal verteilt, d.h. jede Zelle besitzt nur eine einzige Rezeptorspezifität, also z.B. entweder gegen den Diphtherie-Erreger oder gegen den Tetanus-Erreger. Die meisten Zellen mit Rezeptor für körpereigene Strukturen, die also zu einem *horror autotoxicus* Anlass geben könnten, werden während ihrer Entwicklung eliminiert. Aber eben nicht alle. Selbstreaktive B- oder T-Zellen können bei einer Reihe von Krankheiten des Menschen – eben Autoimmunkrankheiten, wie z.B. Diabetes oder Multiple Sklerose – nachgewiesen werden.

Beobachtungen bei Autoimmunreaktionen führten zu der Annahme, dass die Existenz von selbstreaktiven T- oder B-Zellen in Menschen oder Tieren normal ist, dass es aber in den meisten Fällen nicht zur Ausprägung von Schäden kommt. Ähnliche Beobachtungen im Zusammenhang mit Transplantationen führten zu der Hypothese, dass es Lymphozyten, insbesondere T-Lymphozyten, geben muss, die Autoimmunreaktionen in Schach halten. Experimentelle Untersuchungen zu diesem Gebiet führten ab den 1970er Jahren jedoch zu einem wissenschaftlichen Desaster. Richard Gershon untersuchte, wie Paul Ehrlich zuvor, die Antikörperantwort gegen das Blut einer anderen Tierart, in seinem Fall in Mäusen, die mit Schafsblut immunisiert worden waren. Er berichtete, dass bestimmte T-Lymphozyten solche Immunreaktionen inhibieren konnten und sprach zunächst von "übertragbarer Toleranz". Die verantwortlichen T-Zellen wurden dann Suppressorzellen genannt. Aufgrund dieser korrekten Beobachtung wurde ein "Hype" ausgelöst, da eine klinische Anwendung solcher Zellen bei Autoimmunkrankheiten und Organabstoßungsreaktionen ja auf der Hand lag. Dieser "Hype" führte zu einer großen Anzahl von Publikationen mit einer Überinterpretation der Ergebnisse. Als sich durch die Möglichkeit der DNA-Sequenzierung dann zeigte, dass ein für die Suppressor-T-Zellen für wesentlich gehaltenes Gen überhaupt nicht existierte, brach das Forschungsfeld zusammen und geriet in Misskredit.

Es ist das große Verdienst von Professor Sakaguchi, trotz dieses damals unfreundlichen Forschungsumfelds, das Problem wieder angepackt zu haben, und zwar mit einer soliden

Vorgehensweise – und mit großem Erfolg. Deshalb können wir heute den Entdecker eines Schlüsselmechanismus der Immunregulation ehren, welcher direkt Ehrlichs *horror autotoxicus* betrifft, nämlich die T-Zell-vermittelte Kontrolle von selbstreaktiven Lymphozyten. Es ist das wissenschaftliche Verdienst von Shimon Sakaguchi, T-Zellen mit einer regulatorischen Immunfunktion molekular identifiziert und ihre physiologische und pathologische Funktion beschrieben zu haben

Shimon Sakaguchi studierte von 1972 bis 1976 Medizin an der „Kyoto University Medical School“. Von 1978 bis 1981 war er „Visiting Investigator“ am Labor für Pathologie am „Aichi Cancer Center Research Institute“. Danach „Senior Research Fellow“ am Institut für Immunologie der Universität Kyoto. Im Jahre 1983 ging er als Postdoktorand in die USA, an die Abteilung für Immunologie und Infektionskrankheiten an den „Johns Hopkins Medical Institutions“. 1987 bis 1989 war er Gastwissenschaftler an der Abteilung für Immunologie und Rheumatologie am „Stanford University Medical Center“, danach Assistenzprofessor am „Scripps Research Institute“ in La Jolla. Zurück in Japan war er zunächst Leiter einer Forschergruppe an der Wissenschafts- und Technologieagentur Japans, dann Leiter der Abteilung für Immunpathologie am „Tokyo Metropolitan Institut für Gerontologie“, nämlich von 1994 bis 1997. Ab 1999 war er Professor and Direktor der Abteilung für Experimentelle Pathologie am "Institute for Frontier Medical Sciences" an der Univerität von Kyoto. 2007 wurde er Direktor dieses Instituts. 2011 wechselte er an die Universität Osaka und wurde dort "Distinguished Professor am "Immunology Frontier Research Center". Seit 2016 ist er Präsident der Japanischen Gesellschaft für Immunologie.

Bereits in seiner Postdoktorandenzeit befasste er sich mit Autoimmunkrankheiten und den beteiligten T-Zellen. Bereits 1985 konnte er zeigen, dass es eine T-Zellpopulation gibt, deren Abwesenheit bei Mäusen eine Autoimmunkrankheit induziert. Diese T-Zellpopulation konnte er nach einer langen Reihe von Experimenten in den folgenden zehn Jahren molekular charakterisieren. Den Durchbruch dazu beschrieb er 1998 in einer Arbeit mit einem ziemlich langen Titel, auf Deutsch übertragen etwa "Immunologische Selbsttoleranz wird durch natürlicherweise auftretende suppressive T-Zellen mit definierten Oberflächenkennzeichen aufrechterhalten – Wenn man diesen Zustand stört, ist die Folge eine Autoimmunkrankheit.“

Damit konnte er also eine T-Zellpopulation dingfest machen, die Paul Ehrlichs *horror autotoxicus* laufend verhindert. Um diese Erkenntnisse von der wissenschaftlichen Gemeinschaft besser akzeptiert zu bekommen, hat er diesen Zellen später einen neuen Namen gegeben: regulatorische T-Zellen (Tregs), um sie von den weiter oben erwähnten schlecht definierten "Suppressorzellen" zu unterscheiden. Er konnte zeigen, dass die von ihm identifizierten regulatorischen T (Treg) -Zellen, die auf natürliche Weise im Immunsystem produziert werden, aktiv an der Unterdrückung verschiedener physiologischer und pathologischer Immunantworten, einschließlich Autoimmunantworten, beteiligt sind. Natürliche Treg-Zellen sind in der Tat verantwortlich dafür, dass Autoimmunerkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen beim Menschen nicht viel häufiger auftreten. Andererseits können Treg-Zellen erwünschte Immunantworten gegen Tumorantigene oder Mikroben abschwächen. Als erwünschte Wirkung können Tregs eine immunologische Toleranz gegenüber Organtransplantaten bewirken, also die Abstoßung des neuen Organs verhindern.

Diese neue Sorte von T-Zellen wurde durch eine Kombination von Oberflächenkennzeichen und funktionellen Eigenschaften charakterisiert. Was noch fehlte, war eine eindeutige molekulare Definition dieser Zellen. Durch sorgfältige Analyse genetischer Defekte, die bei Mäusen und bei Menschen zu Autoimmunkrankheiten führen, gelang ihm auch dies. Bei Mäusen war schon länger ein Inzuchtstamm bekannt, bei dem Haut und Haare durch selbstreaktive T-Zellen geschädigt werden. Diese Mäuse werden „scurfy“ genannt, weil ihr Fell wie angefressen aussieht. Der Gendefekt dieser Mäuse liegt in einem Gen mit Namen Foxp3, dessen Funktion zunächst unbekannt war. Shimon Sakaguchi ging dieser Sache nach und untersuchte die Expression dieses Gens in den Tregs. Das Gen ist nicht nur in allen Tregs exprimiert, er konnte auch zeigen, dass Foxp3 für deren Funktion notwendig

ist. Das war ein wichtiger Schritt bei der molekularen Charakterisierung von Treg-Zellen. Die Entdeckung des Transkriptionsfaktors Foxp3 als Hauptkontrollelement der Entwicklung regulatorischer T-Zellen wurde von Professor Sakaguchi und Kollegen 2003 in Science veröffentlicht.

Aufgrund dieser und darauf aufbauender Erkenntnisse hat Professor Sakaguchi wesentlich zum Verständnis verschiedener Autoimmunkrankheiten beigetragen. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass bei einer chronischen Autoimmunarthritiden in Mäusen, die in ihren klinischen und immunpathologischen Eigenschaften der rheumatoiden Arthritis beim Menschen ähnlich ist, ein Gendefekt der T-Zellen, aber nicht des Gelenkes, ursächlich ist.

Eine weitere bahnbrechende Entdeckung bereits im Jahr 2000 war die Expression des Oberflächenkennzeichens CTLA4 auf Tregs. Die große Bedeutung dieser Entdeckung wurde aber erst viel später deutlich, als CTLA4-spezifische Antikörper bei der Immuntherapie von Krebserkrankungen bei Patienten eine bisher nie gesehene therapeutische Wirkung zeigten. (Wofür Jim Allison 2015 den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter Preis erhielt). Zum Therapieerfolg trägt bei, dass durch diese Antikörper die Tregs zerstört werden, so dass diese die gegen die Krebszellen gerichtete Immunantwort nicht mehr inhibieren können.

Professor Sakaguchi und seine Arbeitsgruppe in Kyoto untersuchen derzeit die molekularen und zellulären Grundlagen der Treg-Entwicklung und Funktion, insbesondere, wie Foxp3 andere Gene steuert und Treg-Zellen unterdrückt, wie sie im normalen Immunsystem produziert werden und wie sie genutzt werden können, um Immunantworten in klinischen Situationen wie Autoimmunerkrankungen oder Transplantatabstoßungsreaktionen zu kontrollieren.

Eine derzeit auch in Deutschland verfolgte Strategie ist es, die Tregs eines Patienten zu isolieren, in vitro zu expandieren und dem Patienten wieder zurückzugeben. Das ist zwar ein aufwendiger Prozess, da die Zellen über mehrere Tage unter Reinraumbedingungen kultiviert werden müssen, aber es wurde nicht nur gezeigt, dass das möglich ist, etwa im „José Carreras-Zentrum“ in Regensburg, sondern es wurde auch die Wirksamkeit bei einzelnen Patienten gezeigt. Bei Leukämie-Patienten, denen neue blutbildende Stammzellen von gesunden Spendern gegeben wurden, konnte die in solchen Situationen häufig auftretende schädliche Nebenwirkung der sog. Graft versus Host Reaktion (Spender gegen den Empfänger) eingedämmt werden, ebenso die autoreaktiven T-Zellen bei Patienten mit Rheuma oder Darmentzündung.

Damit hat Professor Sakaguchi ein wissenschaftliches Problem gelöst, das bereits Paul Ehrlich beschäftigt hat, und damit die Grundlagen für die Bekämpfung einer Reihe von Erkrankungen gelegt. Diese Ehrung heute ist ein weiterer Beitrag zu der langjährigen positiven Beziehung japanischer und deutscher Wissenschaft, zu der ja bereits Shibasaburo Kitasato damals im kaiserlichen Hygieneinstitut in Berlin beigetragen hat.

Dear Prof. Sakaguchi, it was a pleasure for me to present the laudatio on your achievements, and I congratulate you to the Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize 2020.