

Laudatio

von

Prof. Dr. Andreas Diefenbach

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

an

Dr. Andrea Ablasser

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

Es gilt das gesprochene Wort

Anrede,

es ist mir eine große Freude, Ihnen – an Paul Ehrlichs 160. Geburtstag – Frau Dr. Andrea Ablasser vorzustellen, die heute mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2014 ausgezeichnet wird.

Es ist nahezu folgerichtig, dass Frau Ablasser dieser nach Paul Ehrlich benannte Preis verliehen wird. Frau Ablasser hat wichtige Beiträge zur Frage der Spezifität des sogenannten “angeborenen Immunsystems” vorgelegt. Paul Ehrlich’s Serumforschung hat unser modernes Verständnis von zirkulierenden Antikörpern und von der Spezifität von Immunantworten quasi begründet. Unser Immunsystem ist ein Organ bestehend aus zirkulierenden und gewebeständigen Zellen, das uns vor Infektionen schützt. Um diesen Schutz zu gewährleisten, müssen Immunzellen mit Sensoren ausgestattet sein, die zwischen “fremd” (z.B. Bakterien, Viren) und “eigen” unterscheiden. Wir unterteilen das Immunsystem in zwei Abteilungen, das evolutionär alte, angeborene Immunsystem und die adaptive oder erworbene Immunität. Antikörper sind Produkte des adaptiven Immunsystems können aber nur produziert werden, wenn die angeborenen Immunantwort dabei “hilft”. Erst in den letzten 10-15 Jahren haben wir tiefere Einsichten gewinnen können, wie das angeborene Immunsystem Mikroorganismen erkennt. Dabei wurde klar, dass die Immunantwort gegen körperfremde genetische Elemente (z.B. DNA und RNA von Bakterien, Viren) eine der fundamentalen Prozesse und Funktionen von multizellulären belebten Organismen ist. Fremde Nukleinsäuren (DNA aber auch RNA) werden vom Körper als Gefahrensignal erkannt und führen zur Ausschüttung von sogenannten Interferonen, die Zellen vor allem vor der Vermehrung von Viren schützen. Diese Erkenntnis wirft viele prinzipielle Fragen auf: DNA ist ein Baustein unserer Erbsubstanz und liegt in jeder Zelle vor. Wie wird die akzidentelle Erkennung vermieden? Welche Form von DNA wird erkannt? Aberrante Erkennung von DNA liegt wahrscheinlich einigen Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematoses zugrunde. Wie kommt es hier zur irrtümlichen Erkennung von DNA? Frau Dr. Ablasser hat sich der fundamentalen Frage verschrieben, wie der Körper DNA als Gefahrensignal erkennen kann und wie akzidentelle Erkennung vermieden werden kann.

Lassen Sie mich Ihnen den Werdegang von Frau Ablasser kurz darstellen. Frau Dr. Ablasser studierte nach exzellentem Abitur in Hohenschwangau Humanmedizin an der LMU München. Sie promovierte 2010 *summa cum laude* in der Gruppe von Prof. Veit Hornung und Prof. Gunther Hartmann am Institut für Klinische Pharmakologie der LMU München. Während ihrer medizinischen Doktorarbeit hatte sie sich bereits mit Erkennung von DNA durch das Immunsystem beschäftigt und war maßgeblich an einer hochkarätigen Publikation in *Nature Immunology* beteiligt, in der ein neuer DNA-Erkennungs-Pfad beschrieben wurde. Es kann nicht genug betont werden, dass dies eine für eine Medizinstudentin herausragende Leistung ist und reflektiert die hohe Motivation dieser jungen Wissenschaftlerin. Ihre klinische Ausbildung hat Frau Ablasser dann durch praktische Abschnitte am Beth Israel Deaconess Medical Center (Harvard Medical School) und an der Universität Oxford komplettiert. Schon zu dieser Zeit wurden Frau Ablassers Leistungen ausgezeichnet, u.a. durch Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes und die München-Harvard Allianz. Nach ihrem Studium in den Jahren 2008-2011 hat Frau Ablasser ihre Postdoktorandenzeit mit Veit Hornung (jetzt an der Universität Bonn) verbracht. Seit 2011 ist sie Gruppenleiterin am gleichen Institut. Die Arbeiten, die ausschlaggebend für die Zuerkennung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises 2014 an Frau Ablasser waren, wurden beide im letzten Jahr in dem

hoch-renommierten Magazin *Nature* mit Frau Ablasser als Erstautorin publiziert wurden. Diese fundamentalen Arbeiten möchte ich Ihnen jetzt kurz darstellen.

Frau Ablasser hat in diesen Arbeiten zwei sehr grundlegende Fragen beantwortet. Wie erkennt die Zelle DNA? Und, wie können benachbarte, uninfizierte Zellen gegen Infektionen geschützt werden? Immunerkennung im angeborenen Immunsystem wird durch Sonden für Bakterienbestandteile ausgelöst. Erst in den letzten 10 Jahren wurde klar, dass Zellen auch Sensoren für fremde Nukleinsäuren (DNA und RNA) haben. Es war bekannt, dass multizelluläre Organismen auf das "fälschliche" Auftauchen von DNA im Zytoplasma mit der Produktion von Interferonen reagieren, was auch nahelegt, dass diese Erkennungsmechanismen wohl eine wichtige Rolle bei viralen Infektionen haben, bei deren Abwehr Interferone eine zentrale Rolle spielen. Es war allerdings unklar, welche Intermediate der DNA erkannt werden. Daten meines ehemaligen Kollegen Russell Vance (Universität Berkeley in Kalifornien) hatten gezeigt, dass zyklisches di-Guanosinmonosphat (di-GMP) von Bakterien den mitochondrialen Sensor STING (Stimulator von IFN Genen) aktiviert. Zyklisches di-GMP ist kein Bestandteil von Viren und liegt auch nicht in eukaryoten Zellen vor. Wie wird dann virale oder aberrante endogene DNA erkannt? Frau Ablasser hat ein zelluläres Enzym cGAS (zyklische GMP-AMP Synthase) identifiziert, das aus endogener oder baugleicher viraler DNA den sekundären Metaboliten cGAMP herstellt. Unter Benutzung von massenspektrometrischer und NMR Analyse und chemischer Synthese, konnte Frau Ablasser zeigen, dass cGAMP der DNA Metabolit ist, der als Ligand für STING fungiert und IFN Produktion induziert. Dies ist ein wegweisender Befund und zeitgleich erschienen zwei weitere, unabhängige Publikationen, die diesen Pfad der Erkennung von viraler und endogener DNA bestätigen.

Was könnte der Vorteil sein, einen niedrig-molekularen sekundären Metaboliten der DNA als Botschafter einer Virusinfektion und als zentrales Signalmolekül zu haben? Ein Vorteil ist sicherlich der Schritt der Metabolisierung selber. Die Zwischenschaltung eines Sensors, eines Enzyms erlaubt die Regulation dieses Prozesses, um akzidentelle Aktivierung in Abwesenheit von Infektion zu verhindern. Einen anderen wichtigen Mechanismus hat Frau Ablasser in der zweiten Arbeit aus dem letzten Jahr beschrieben. Sie hat gefunden, dass der cGAMP Metabolit der Kommunikation zwischen Zellen dient. Sie konnte zeigen, dass der Metabolit cGAMP über sogenannte Gap Junctions aus "infizierten" Zellen in benachbarte "nicht-infizierte" Zellen transferiert wird und diese zur Produktion von Interferonen anleitet. Dies kann sogar Zellen schützen, die nicht das DNA-metabolisierende Enzym cGAS exprimieren. Frau Ablasser ist dann noch einen Schritt weiter gegangen und hat zeigen können, dass dieser horizontale Transfer von cGAMP zumindest in der Kulturschale uninfizierte Nachbarzellen vor viralen Infektionen schützt. Solch horizontaler Transfer von Botenstoffen könnte ein evolutionär relevanter Vorteil sein, um sich gegen Infektionen zu schützen, da dies ein zeit- und ressourcensparender Prozess ist, da er keine aufwändige Neusynthese von Eiweißen erfordert.

Was zeichnen diese Arbeiten aus? Sehr gründliche und stringente Analysen. Eine genaue molekulare Betrachtungsweise gestützt auf funktionelle und gesundheitsrelevante Daten. Viele Autoimmunerkrankungen haben eine sogenannte Interferon-Signatur. Dies lässt annehmen, dass aberrante DNA-Erkennung ein wichtiger Mechanismus für die Entstehung von Autoimmunität ist. Dies ist vor allem für den sog. systemischen Lupus erythematodes belegt, wo Antikörper-DNA Komplexe und Störungen in der Entfernung von apoptotischen Zellen eine Rolle spielen. Beide Prozesse können zur aberranten Wahrnehmung von körpereigener DNA führen, was als Auslöser der Autoimmunerkrankung dienen könnte. Hemmung dieses Signalweges könnte daher therapeutische

Implikationen haben. Ein anderes Anwendungsgebiet dieser Forschungsergebnisse könnte im Bereich der Entwicklung sog. Adjuvantien liegen. Adjuvantien finden bei Impfungen Anwendung und verstärken und ermöglichen in vielen Fällen erst eine gute Antikörper-Antwort. Dies ist nicht nur Zukunftsmusik, denn beispielsweise das zyklische di-GMP von Bakterien ist bereits als Adjuvans für Impfstoffe in der Erprobung.

Frau Ablasser hat jetzt eine Assistenzprofessur an der Technischen Hochschule in Lausanne angenommen und ich wünsche ihr in dieser neuen Rolle als unabhängige Wissenschaftlerin alles Gute und ich freue mich auf weitere wichtige Beiträge zur Immunerkennung.

Ich beglückwünsche sie, liebe Frau Ablasser, zu einer beeindruckenden wissenschaftlichen Leistung!
Ich gratuliere der Preisträgerin!