

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

Zum 25. Todestag von Else Kröner

Else Kröner Fresenius Award

2013

Inhalt

- 3 Editorial
- 4 Preisträger Ruslan Medzhitov:
Weit über die Immunologie hinaus
- 11 Interview: Warum fühlen wir uns krank
bei einem Infekt?
- 14 Laudatio für Ruslan Medzhitov
- 16 Die Auswahl des Preisträgers
- 17 Die Jury des Else Kröner Fresenius Awards
- 20 Den Nachwuchs im Blick
- 22 Sieben Rätsel der Immunologie
- 24 Grafik: Im Kampf gegen Infektionen

Impressum

Herausgeber Else Kröner-Fresenius-Stiftung, **Verantwortlich für den Inhalt** PD Dr. Susanne Schultz-Hector, Mitglied des Vorstands (V.i.S.d.P.), **Redaktionsleitung** Christiane Löll, **Autoren** Stefan H. E. Kaufmann, Eva Lehnen, Susanne Schultz-Hector, **Übersetzung** ML Grossman, **Artdirektion** Angelika Schwarz, **Bildredaktion** Maja Metz, **Verlag** TEMPUS CORPORATE GmbH – Ein Unternehmen des ZEIT Verlags, Büro Berlin: Askanischer Platz 3, 10963 Berlin / Büro Hamburg: Buceriusstraße, Eingang Speersort 1, 20095 Hamburg, **Projektleitung** Dr. Regine Brandtner, **Herstellung** Torsten Bastian (verantw.), Dirk Schmoll, **Druck** G. Peschke Druckerei GmbH, Schatzbogen 35, 81829 München, **Kontakt** Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Postfach 1852, 61288 Bad Homburg v. d. H., Telefon: +49 6172 8975-0, Telefax: +49 6172 8975-15, kontakt@ekfs.de, www.ekfs.de, **Foto/Illustration** S. 4, 9, 10: Jalaludin Trautmann, S. 6: Lois Finley, Event Digital Photography, S. 7: Ludmila Akolzina, S. 17-19: Heinrich Voelkel/Ostkreuz, S. 20: UKB/UKom/Johann F. Saba (1), S. 24-25 skizzomat/Marie Luise Emmermann

Liebe Leser, liebe Freunde und Partner der Else Kröner-Fresenius-Stiftung,

mit Freude und Dankbarkeit geben wir Prof. Dr. Ruslan Medzhitov als Preisträger des Else Kröner Fresenius Awards bekannt. Seine Forschung wird unsere Vorstellungen von der Reaktion des Körpers auf Infektionen neu definieren.

Ende 2011 beschloss die Else Kröner-Fresenius-Stiftung, zum 25. Todestag ihrer Stifterin ein außergewöhnliches Förderprojekt auszuloben: einen substanziellen, zukunftsgerichteten Forschungspreis auf einem der spannendsten Gebiete der medizinischen Forschung. Dieser Award soll nicht nur die Werte Else Krönens veranschaulichen, sondern auch die Bandbreite ihres Lebenswerks als Unternehmerin und Stifterin.

In Erfüllung von Else Krönens Wünschen richtet sich die Stiftungsarbeit sowohl auf wissenschaftliche Inhalte als auch auf begabte junge Forscher. Ausschreibungen für Stipendien, Forschungspreise, Doktoranden- und Forschungskollegs – verschiedene Maßnahmen zielen darauf ab, engagierten Forschern Räume zu erschließen und Talente zur Entfaltung zu bringen.

Der Else Kröner Fresenius Award zeichnet herausragende Forschungsergebnisse aus und fördert bedeutende Arbeiten in der Zukunft. Dabei entstehen auch Ausbildungsmöglichkeiten für junge Forscher. Wir möchten zeigen, dass in der medizinischen Forschung auch in jungen Jahren viel erreicht werden kann und dass die Wissenschaft attraktive Karrierewege bietet.

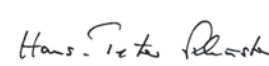
Wir freuen uns, mit Ruslan Medzhitov einen großartigen Wissenschaftler mit außerordentlichem Potenzial auszeichnen zu dürfen, einen engagierten Mentor und Lehrer, einen tief sinnigen Denker und großzügigen, warmherzigen und bescheidenen Menschen. Wir wünschen ihm und seinem Team viel Glück und Erfolg!



Dr. Dieter Schenk
Vorsitzender des
Verwaltungsrats



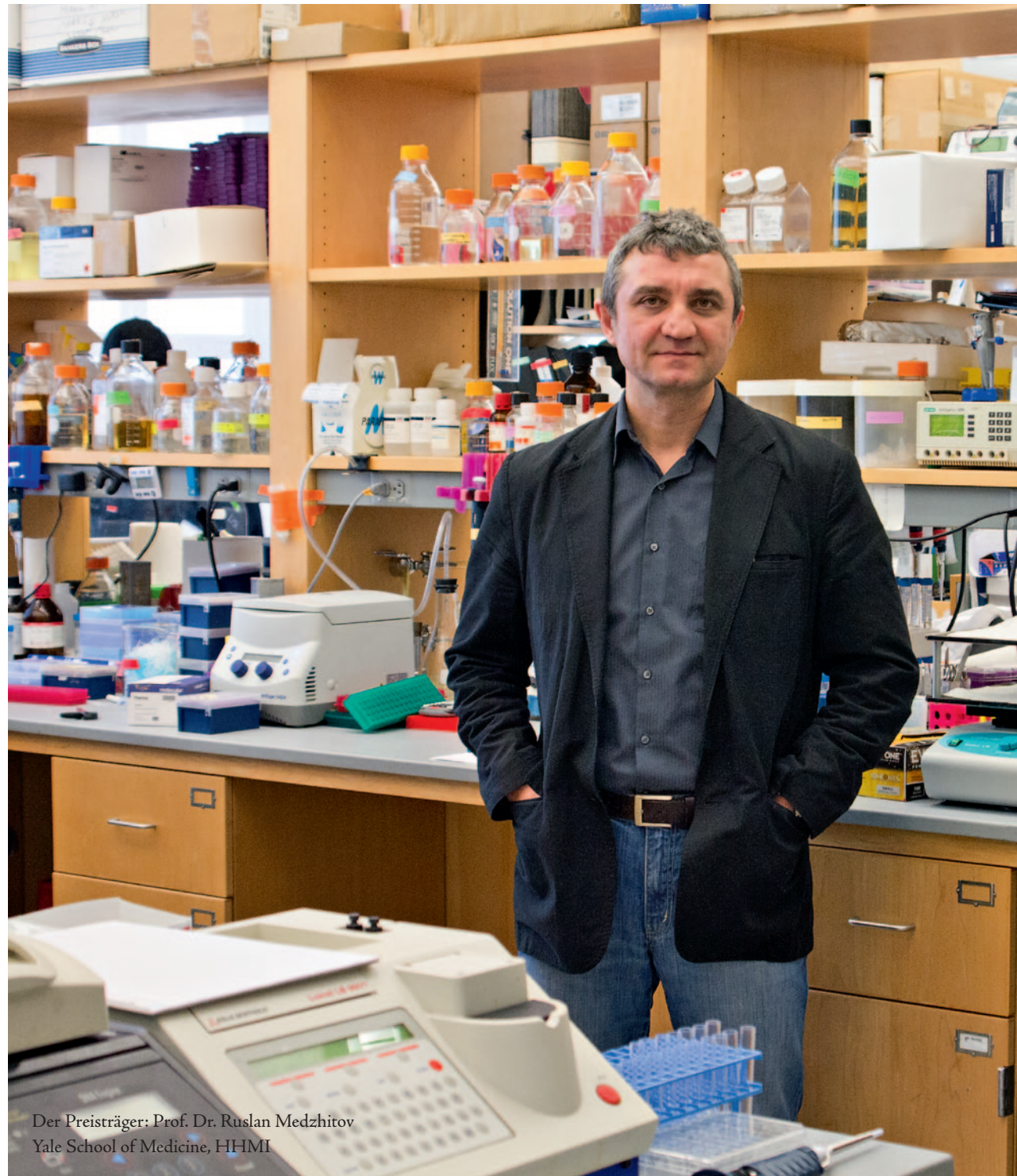
PD Dr. Susanne
Schultz-Hector
Mitglied des
Vorstands



Prof. Dr. med.
Hans-Peter Schuster
Vorsitzender der Wissen-
schaftskommission



In ihr Tagebuch schrieb die junge Pharmaziestudentin 1948, was zu einem Leitmotiv ihres Lebens wurde: »Die Wissenschaft will erobert sein.« Else Kröner erkannte schon früh die enorme Herausforderung und das große Potenzial der medizinischen Forschung. Aus der Frankfurter Hirsch-Apotheke und einem kleineren pharmazeutischen Betrieb baute sie den weltweit tätigen Gesundheitskonzern Fresenius auf.



Der Preisträger: Prof. Dr. Ruslan Medzhitov
Yale School of Medicine, HHMI

Der Preisträger: Prof. Dr. Ruslan Medzhitov

Weit über die Immunologie hinaus

»Ich schätze einfache Fragen, aber solche Fragen liegen nicht immer auf der Hand«, sagt der Empfänger des Else Kröner Fresenius Awards. Dessen Jury fand, dass auch die Antworten des 47-jährigen Immunologen Ruslan Medzhitov zu den aufregendsten und innovativsten seines Fachgebiets gehören.

Wenn Ruslan Medzhitov durch sein Labor an der Yale University geht und mit den Studenten über ihre Forschungsprojekte spricht, ist das ein Genuss für den Professor für Immunbiologie. Jederzeit können junge Wissenschaftler ihn ansprechen. »Wenn jemand unter ihnen interessante Forschungsergebnisse hat, dann warten sie gewöhnlich nicht, bis eine reguläre Besprechung mit dem ganzen Laborteam ansteht. Sie denken sich: ›Er wird das wissen wollen‹, kommen zu mir, und normalerweise lasse ich alles stehen und liegen und bespreche die Ergebnisse mit ihnen«, erzählt er. Viele Ideen und Fragen für seine Forschung kommen Medzhitov aber nicht im Labor, sondern zu Hause; zum Beispiel wenn er in seiner Bibliothek stöbert und in Büchern weit abseits des eigenen Forschungsgebiets nach großen Zusammenhängen sucht. Oder wenn eine seiner beiden kleinen Töchter krank ist und er über Infektionen und das Immunsystem ins Grübeln kommt.

Warum fühlen wir uns eigentlich krank bei einem Infekt?

Warum fühlen wir uns eigentlich matt, fiebern und essen nicht, wenn wir uns mit einem Keim infiziert haben? Hilft uns das dabei, den Erreger auszuschalten – oder eher, den Erreger in unserem Körper zu tolerieren und mit ihm irgendwie zurechtzukommen? Warum schadet die Reaktion des Immunsystems auf einen Eindringling dem Menschen

oft mehr als der Keim selbst? Entzündungen in der Lunge können für manche Patienten tödlich sein, obwohl nicht die auslösenden Viren oder Bakterien dem Gewebe so sehr zusetzen, sondern vielmehr die körpereigene Entzündungsreaktion. Ein Phänomen, das als Immunpathologie bezeichnet wird. Medzhitovs Fragen gehören zu den aufregendsten und in-

»Und das war der Augenblick, in dem ich begriff: Ja, nun haben wir Belege für unsere Annahme.«

Ruslan Medzhitov

novativsten Bereichen der Immunologie. In den vergangenen vierzig Jahren hat sich die Forschung intensiv damit beschäftigt, wie die Körperabwehr Krankheitserreger ausschalten kann. Aber mit welchen Mitteln der Körper sich gegen die Folgen der Infektion schützt und dem Erreger gegenüber eine Art von Toleranz entwickelt – darüber ist noch wenig bekannt. Welche Signalketten, Andockstellen, Botenstoffe oder Zellen schützen unseren Körper? Könnte man sie vielleicht gezielt lenken, um Menschen weniger anfällig für Krankheiten zu machen? Die Antworten auf seine Fragen könnten Fortschritte bei der Behandlung und Vorbeugung verschiedener Krankheiten bringen. Dazu gehören nicht nur Infektionen mit Bakterien oder Viren, sondern auch Allergien, Reaktionen auf Gifte, Autoimmunkrankheiten und Tumoren. Mit den Mitteln aus dem Else Kröner Fresenius Award will Medzhitov die Forschung auf diesem Gebiet in Yale weiter vorantreiben und sein interdisziplinäres Team erweitern. An die renommierte Yale-Universität in New Haven im

Medzhitov mit seiner Frau Akiko Iwasaki, ebenfalls Yale-Professorin (im Jahr 2011).



US-Bundesstaat Connecticut kam Medzhitov im Jahr 1994: in das Labor von Charles Janeway, den er als einen der großen »Vordenker der Immunologie mit herausragenden intellektuellen Fähigkeiten« beschreibt. Auch nach fast zwanzig Jahren Forscherkarriere in den USA, herausragenden Entdeckungen und zahlreichen wissenschaftlichen Auszeichnungen empfindet Medzhitov es noch immer als glückliche Fügung und besondere Auszeichnung, dass sich Janeways und seine Wege im Leben kreuzten.

Von Taschkent nach New Haven

Medzhitov wurde 1966 geboren und wuchs in einer Familie von Mathematikern in der usbekischen Hauptstadt Taschkent auf, das Land war damals Teil der ehemaligen Sowjetunion. »Ich interessierte mich immer schon für verschiedene Insekten und Pflanzen«, erinnert er sich. Sein Vater brachte ihm regelmäßig Biologiebücher mit, und schon bald war ihm das Ziel, Forscher zu werden, wichtiger als sein Hobby Basketball. Sein junges Erwachsenenalter war geprägt von zwei Jahren in der sowjetischen Armee und einem Studium der Biologie in Taschkent.

Im Jahr 1990 begann Medzhitov sein Promotionsstudium an der Staatlichen Universität Moskau – in einer Zeit der politischen Unruhe. Kurz darauf zerbrach die Sowjetunion in viele Teile und ihre ehemaligen Mitgliedsstaaten wurden von einer wirtschaftlichen Krise geschüttelt. »Die gewöhnliche wissenschaftliche Arbeit kam vollkommen zum Stillstand. Doch im Nachhinein denke ich, dass die chaotischen Umstände auch etwas Gutes für mich hatten. Denn ich verbrachte die meiste Zeit in der Bibliothek und las über verschiedene Fachgebiete, die mich interessierten«, erzählt Medzhitov. So stieß er auf einen Artikel von Janeway, den dieser für die *Cold Spring Harbor Symposia* verfasst hatte



Ruslan Medzhitov (Mitte) mit Charles Janeway (li.) und Alexander Rudensky (re.) in den 1990ern.

und der Medzhitov sofort begeisterte. Darin beschrieb der berühmte Immunologe, dass Menschen ein angeborenes Immunsystem haben, das Krankheitserreger unmittelbar und allgemein abwehrt. Nicht nur Insekten, auch Pflanzen besitzen ein solches. Darüber hinaus haben Wirbeltiere ein spezifisches Immunsystem, das sich im Laufe des Lebens erweitert und zielgerichtet gegen Erreger vorgeht. Janeway stellte die Theorie auf, dass es Vermittler zwischen diesen beiden Systemen geben müsste, bestimmte Andockstellen oder Rezeptoren. So könnte das »alte« Immunsystem Krankheitserreger über Muster auf der Oberfläche erkennen – und dann über Signale die Zellen des evolutionär »neueren« Immunsystems in Gang setzen. Dazu gehören beispielsweise die weißen Blutkörperchen namens T- und B-Lymphozyten. Medzhitov war so angetan von dem damals revolutionären Konzept, dass er spontan versuchte, mit Janeway in direkten Kontakt zu treten. Es waren die frühen Tage des E-Mail-Verkehrs – und Medzhitov war aufgeregt und überrascht, als Janeway auf den elektronischen Brief antwortete. Medzhitov bewarb sich in der Folge erfolgreich für ein Stipendium in den USA. Er erhielt die Gelegenheit, für einige Monate im Labor von Russell Doolittle in Kalifornien mitzuarbeiten und

die Faszination der experimentellen Arbeit kennenzulernen. Doolittle, ein Pionier auf dem Gebiet der Eiweißforschung, erkannte die ungewöhnliche Motivation und das Talent des jungen Wissenschaftlers. So machte er Medzhitov mit dem Immunologen Richard Dutton bekannt, der ihn wiederum an Janeway als Postdoc weiterempfahl. So erfüllten sich Medzhitovs kühnste Träume. »Anfangs dachte ich, dass ich niemals in Janeways Labor gelangen könnte, das überstieg einfach meine Vorstellungskraft. Ich war ja einfach nur ein Student aus diesem Land, das gerade zerfiel, und hatte keinerlei Referenzen«, erinnert sich Medzhitov. »Dennoch versuchte es Janeway mit mir.«

»Ich fühlte mich wie im Paradies«

Medzhitov machte sich sofort daran, nach Beweisen für das noch recht unpopuläre Konzept Janeways zu suchen – und gleichzeitig die notwendigen Labortechniken lernen. »Ich musste bei null anfangen und mich sehr schnell einarbeiten, um die erwarteten Versuche durchzuführen. Ich fühlte mich wie im Paradies.« Der Postdoc ging auf die Suche nach einem Vermittler zwischen dem »alten« und dem »neuen« Immunsystem. »Das erforderte, Rezeptoren zu finden, die Infektionen erkennen und die adaptive Immunabwehr anstoßen können. Diese Rezeptoren mussten also bestimmte Kriterien erfüllen.« Im Jahr 1996 schaffte es Medzhitov, ein menschliches Eiweiß zu klonen, das auf der Oberfläche von Immunzellen sitzt. »Ich begann damit, das Gen Funktionsanalysen zu unterziehen. Wir gingen davon aus, dass einige sehr spezifische Reaktionen ausgelöst würden, wenn die Theorie zuträfe. Und eines Abends erhielt ich das Ergebnis und erkannte: Die Reaktion wurde tatsächlich ausgelöst! Und das war der Augenblick, in dem ich begriff: Ja, nun haben wir Belege für unsere Annahme.« Er rief sofort bei Janeway

zu Hause an. »Es war nicht üblich, ihn zu Hause zu stören. Das war der außerordentlich aufregende Moment, an den ich mich wohl mein ganzes Leben lang erinnern werde.« Das Protein, das Medzhitov geklont hatte, gehört zu der Gruppe der sogenannten Toll-like-Rezeptoren, von denen bislang etwa zehn bekannt sind. Medzhitovs Forschung ist längst international anerkannt. »Ruslan Medzhitov hat erstmals einen menschlichen Toll-like-Rezeptor geklont und seine Signalübertragung nachgewiesen. Unabhängig von den weithin anerkannten Arbeiten, die der Nobelpreisträger des Jahres 2011, Bruce Beutler (USA), und Shizuo Akira (Japan) vorgelegt haben, trieb Medzhitovs bahnbrechende und wegweisende Publikation in *Nature* einen weltweit akzeptierten Paradigmenwechsel

»Er setzt sich mit großem Engagement für andere ein, unabhängig davon, welche Position sie innehaben.«

Akiko Iwasaki

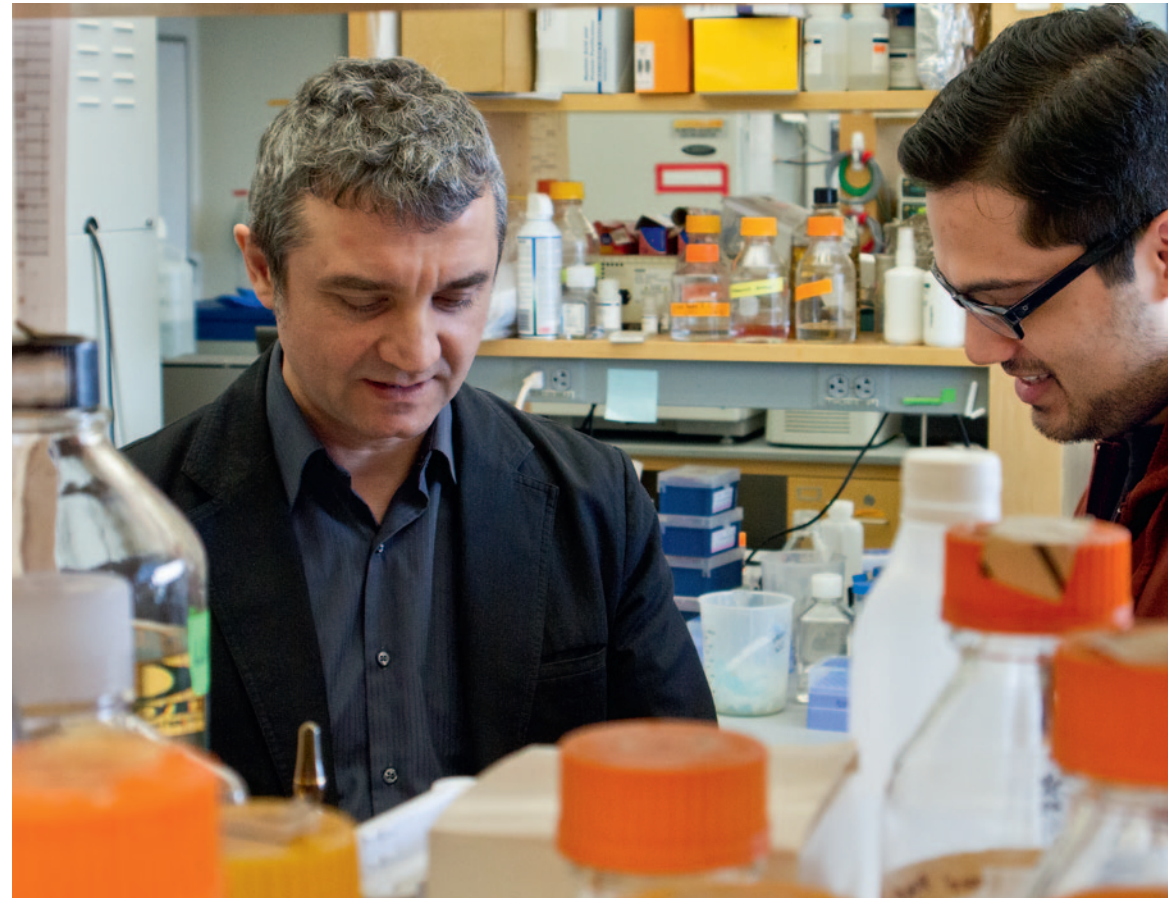
voran. Dieser ermöglicht es uns, die Spezifität angeborener Immunität zu verstehen«, schreibt der emeritierte Professor und Immunologe Hermann Wagner von der Technischen Universität München.

Zu den Erfolgen des Preisträgers zählt Wagner auch Medzhitovs Beiträge zur Aufklärung der Rolle von bestimmten T-Lymphozyten oder Stoffen, die von Immunzellen ausgeschüttet werden. »Seine wissenschaftliche Arbeit bewegt sich abseits des »Mainstreams«, aber sie bringt neuartige Konzepte hervor, die sich mit klinisch relevanten Schlüsselfragen befassen.«

Der Wunsch, bedeutende Fragen zu beantworten

Im Jahr 1999 wurde Medzhitov Professor im Department of Immunobiology der Yale University Medical School, seit 2000 ist er Leiter einer Forschungsgruppe des Howard Hughes Medical Institute, einer der renommiertesten Forschungseinrichtungen der USA.

Mit seinem Mentor und mit den Jahren auch persönlichen Freund Charles Janeway blieb Medzhitov bis zu dessen Tod 2003 in engem Kontakt. Noch heute fühlt er sich ihm in Denk- und Arbeitsweise verbunden. Dazu gehört, bedeutende Fragen der Immunologie beantworten zu wollen und andere in die Details abtauchen zu lassen. Für renommierte Fachjournale schreibt Medzhitov regelmäßig Kommentare oder Übersichtsartikel, die oft gängige Theorien infrage stellen. Zuletzt befand sich darunter ein Beitrag in *Nature*, der sich mit dem Sinn von Allergien aus evolutionärer Sicht befasst. In Yale lernte Medzhitov auch seine Frau Akiko Iwasaki kennen, ebenfalls Professorin für Immunologie. Ihr Forschungsinteresse gilt dem Erkennen von Viren durch das angeborene Immunsystem. Auf dem Weg zur Arbeit – die Familie wohnt etwa zwanzig Kilometer vom Campus entfernt – oder wenn die Töchter im Bett sind, tauschen sich die beiden Wissenschaftler aus. »Wir



Nachwuchsforscher wie Raj Chovatiya dürfen Ruslan Medzhitov jederzeit stören, wenn sie ein interessantes Ergebnis haben.

sprechen gemeinsam über wissenschaftliche Fragen, soweit es den Eltern zweier kleiner Kinder möglich ist. Ruslans wissenschaftliche Bildung umfasst Biologie, Mathematik, Psychologie und andere Gebiete. Sein Denken berücksichtigt in hohem Maße die Evolution, und das hilft mir dabei, Probleme aus einem anderen Blickwinkel zu betrachten«, erzählt Iwasaki. Besonders beeindruckt ist sie davon, wie ihr Mann den Nachwuchs an der Universität fördert. »Ruslan geht ausgesprochen großzügig mit seiner Zeit und seinen Mitteln um. Er setzt sich mit großem Engagement für andere ein, unabhängig davon, welche Position sie innehaben. Er sorgt für seine Postdocs und kümmert sich darum, ihnen Projekte anzubieten, wenn sie das Labor verlassen, um ihren beruflichen Erfolg zu sichern.«

Gedankenaustausch nach dem Abendessen

In Medzhitovs Arbeitszimmer zu Hause dient eine weiße Arbeitstafel der Illustration des wissenschaftlichen Gedankenaustausches. Dorthin werden auch gemeinsame Freunde nach einem japanischen Abendessen eingeladen, um die Ideen sprühen zu lassen.

Überhaupt hat das private Arbeitszimmer für Medzhitov eine große Bedeutung: Es enthält seine Büchersammlung, ist der Ort des ungestörten Nachdenkens und Refugium. »Die Bücher, die ich lese, betreffen die Sachen, an denen ich gerade arbeite, nicht direkt. Doch sie behandeln grundlegende Aspekte und geben mir Anregungen, wie ich an andere Fragen herangehen kann. Viele dieser Bücher befassen sich

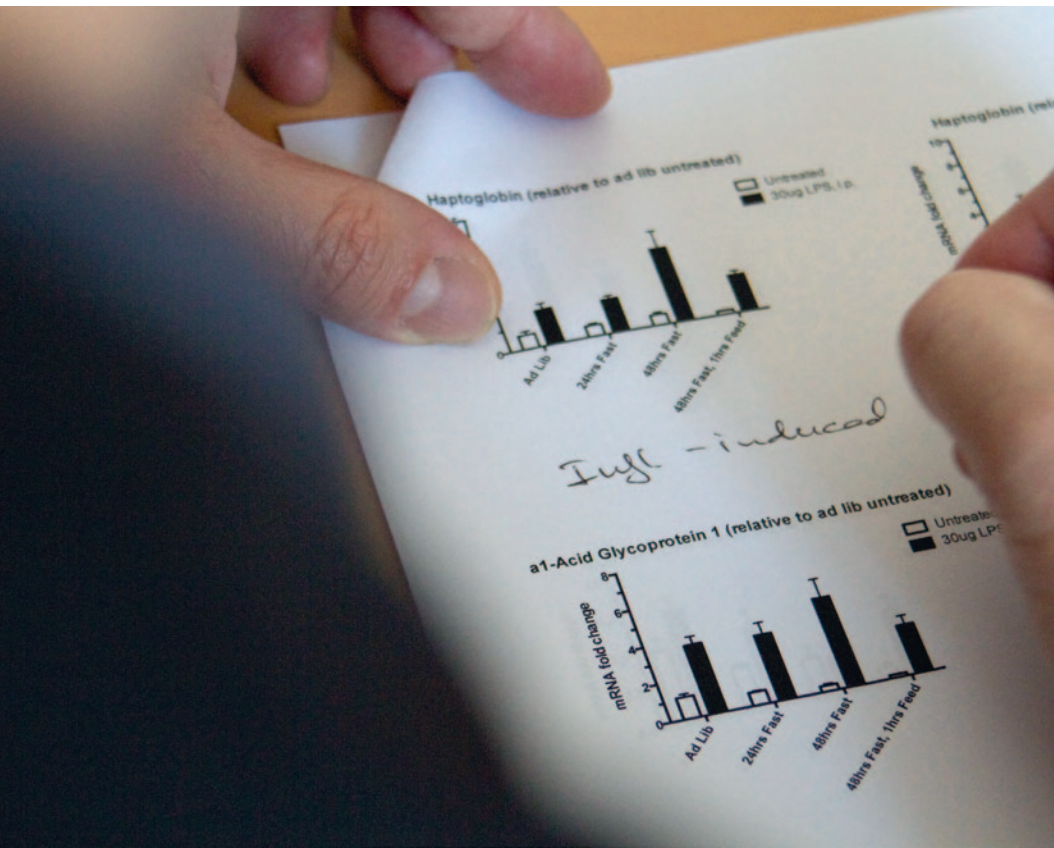
mit menschlicher Psychologie, physikalischen Phänomenen oder Linguistik. Die Vielfalt der Bücher, die ich sammle, würde Sie überraschen. Aber alle haben in meinen Augen etwas gemeinsam. Zum Beispiel ist die Art und Weise, wie Menschen sich verhalten, wenn sie allein sind oder wenn sie mit anderen interagieren, sehr unterschiedlich. Solche Ideen kann ich auf die Frage übertragen, wie Zellen im Körper funktionieren.«

So zählt zu seinen Lieblingsbüchern *Dialog mit der Natur* des Chemie-Nobelpreisträgers Ilya Prigogine und der Philo-

sophin Isabelle Stengers. Oder *Einführung in die Kybernetik* des Psychiaters William Ross Ashby. Dabei handelt es sich um ein Standardwerk auf dem Gebiet der Forschung an komplexen Systemen.

Doch die Literatur reicht Medzhitov nicht. Sein Ziel ist, seine Theorien in die Praxis umzusetzen, Wege zu finden, der Menschheit im Kampf gegen Krankheiten zu helfen. Gratulant Wagner fasst zusammen: »Medzhitov verkörpert Dualität im besten Sinn, weil er für die grundlegende und die translationale Immunologie sowie für die klinische Medizin der Infektionskrankheiten kühne Pionierarbeit leistet.«

Oft stellt Ruslan Medzhitov gängige Theorien infrage.



Interview: Wissenschaftliche Fragen und Visionen

Warum fühlen wir uns krank bei einem Infekt?

Wenn wir uns mit einem Erreger infizieren, dann versucht das Immunsystem, ihn zu beseitigen. Manchmal sind die Kosten hierfür sehr hoch: Gewebe wird verletzt, und der Patient fühlt sich aufgrund der eigenen Immunantwort schwer krank. Preisträger Ruslan Medzhitov will herausfinden, wie unser Körper es schaffen kann, Bakterien und Viren besser zu tolerieren (vgl. auch Grafik S. 24-25).

Welche wissenschaftlichen Fragen und Visionen treiben Ihre gegenwärtige Arbeit an?

Menschen bewältigen Probleme – beispielsweise Infektionen oder andere Situationen – auf drei verschiedene Arten: Wir versuchen erstens, sie zu vermeiden. Falls das nicht funktioniert, versuchen wir zweitens, das Problem zu beseitigen. Und falls das ebenfalls nicht funktioniert, lernen wir drittens, die Störung zu tolerieren. Wenn es um Infektionen geht, dann wurde die zweite Strategie ausgiebig von Immunologen erforscht, aber die erste und dritte Strategie wurden bisher nahezu vollständig außer Acht gelassen. Ich möchte jene Mechanismen verstehen, mit denen wir vorhandene Infektionen tolerieren und mit ihnen überleben können.

Könnten Sie diese Fragen bitte für uns veranschaulichen?

Stellen Sie sich sehr laute Musik vor, die Sie nicht mögen, und das wäre Ihr Problem: Als Erstes können Sie versuchen, die Musik zu vermeiden. Oder Sie können sie abstellen – das heißt, Sie beseitigen das Problem. Schließlich können Sie sich an das Problem anpassen, indem Sie Kopfhörer aufsetzen und die Musik ignorieren. Der Lärm existiert zwar immer noch, aber mit aufgesetzten Kopfhörern sind Sie glücklich und können ihn aushalten. Sie gehen also an dieses Problem heran, indem Sie es tolerieren – und das wurde bisher noch nicht erforscht,

wenn es um Infektionen geht.

Mit anderen Worten: Wenn wir unter einer Infektion leiden, dann kann unser Immunsystem den betreffenden Erreger beseitigen. Alle Abwehrmechanismen haben allerdings ihren Preis, und manchmal sind die Kosten so hoch, dass sie selbst als Erkrankung wahrgenommen werden können. So werden zum Beispiel die meisten Symptome von Infektionskrankheiten wie Fieber und Müdigkeit von der Immunantwort selbst verursacht. Wir bezeichnen dies als Immunpathologie. Mein Interesse gilt der Frage, was uns vor dieser Immunpathologie schützt und eine Krankheitstoleranz fördert.

Es gibt bereits einige sehr bekannte Beispiele für solch eine Toleranz: Unseren Darm besiedeln Milliarden von Mikroben, wir nennen sie kommensale Mikroben. Wir tolerieren sie, beseitigen sie nicht und brauchen sie sogar. Und wir müssen lernen, wie wir sie tolerieren, wie wir sie nutzen und von ihnen profitieren können.

Wie entstand Ihr Interesse an diesen Fragen und warum legen Sie den Schwerpunkt Ihrer Arbeit darauf?

Es handelt sich um absolut grundlegende Fragen, die jedoch bisher nicht im Fokus der etablierten Immunologie standen. Wenn Kinder an einer Infektion erkranken, dann zeigen sie das typische Krankheitsverhalten: Sie haben Fieber, verlie-

ren den Appetit, werden schläfrig, beginnen zu quengeln und so weiter. Dann geben Sie ihnen ein Medikament, das Entzündungsprozesse lindert, und Sie beseitigen fast alle Aspekte dieses Krankheitsverhaltens. Wenn das Medikament zu wirken beginnt, verhalten sich die Kinder wieder vollkommen normal, obwohl sie nach wie vor infiziert sind. Sobald die Wirkung des Medikaments nachlässt, fühlen sie sich erneut schwer krank ... Das bringt mich zum Nachdenken: Warum müssen sie sich überhaupt so krank fühlen? Da diese Reaktion nicht durch den Erreger verursacht wird, geht sie auf die Immunantwort zurück. Ich denke, es gibt evolutionäre physiologische Gründe dafür, warum dieses Krankheitsverhalten existiert, und diese wollen wir begreifen.

»Ich finde es spannender, eine neue Richtung einzuschlagen, anstatt der zu folgen, die in Mode ist.«

Ruslan Medzhitov

Welche Herausforderungen stellen sich Ihrer Erwartung nach auf diesem Gebiet?

Was diese Fragen so interessant gestaltet, das macht sie auch zu einer Herausforderung – die Antworten stehen nicht nur mit einem physiologischen System im Zusammenhang, sondern umfassen verschiedene Aspekte der menschlichen Biologie. Sie haben viele weitreichende Bedeutungen für den Umgang mit chronischen Erkrankungen oder Infektionskrankheiten, bei denen keine Impfungen oder antimikrobiellen Medikamente verfügbar sind.

Gibt es bestimmte Signalwege, die Sie mit Ihrer Forschung zu ergründen hoffen?

Einige der Signalwege, von denen ich erwarte, dass sie bei Infektionskrankheiten beteiligt sind, sind bereits bekannt, aber in anderen Kontexten beschrieben worden. Wir wissen zum Beispiel, wie unsere Körper auf Stress oder Verletzungen reagieren. Einige dieser Mechanismen werden vom autonomen Nervensystem oder von bestimmten Hormonen vermittelt. Wir planen auch, das Krankheitsverhalten zu erforschen. Das wird Studien erfordern, die weit über das Feld der Immunologie hinausgehen, weil fast alle Aspekte des betreffenden Verhaltens von einem wirklich kleinen Gehirnareal namens Hypothalamus kontrolliert werden. Er ist quasi die Steuerzentrale des gesamten Organismus. Er kontrolliert den Appetit, den Schlaf und die Körpertemperatur – und Veränderungen im Hypothalamus führen zu Krankheitsverhalten. Deshalb wollen wir erforschen, wie es zu diesen Veränderungen kommt und welche Rolle sie bei Infektionen spielen.

Andere Signalwege werden meines Erachtens vollkommen neu sein. Und sie haben damit zu tun, wie Organismen sich

allgemein auf ungünstige Umgebungen einstellen. Manche Tiere verfügen über besondere Formen der Anpassung, wenn sie mit einer ausgesprochen rauen Umgebung konfrontiert sind, in der es keine Nahrung gibt oder in der sehr kalte Temperaturen herrschen. Sie fallen zum Beispiel in einen Winterschlaf, während dessen sie gegenüber vielen Arten von Problemen sehr resistent werden. Das werden die Signalwege sein, die gegenwärtig noch nicht beschrieben sind. Und es ist wahrscheinlich, dass auch diese vom Nerven- und Hormonsystem vermittelt werden.

Wie werden Sie Ihr Team aufbauen?

Ich habe vor, ein Team von Studenten und Postdocs mit diversen Hintergründen in Immunologie, Physiologie und Medizin zusammenzustellen. Ein Forscherteam mit unterschiedlichen, aber sich ergänzenden Ausrichtungen kann Synergien erzielen, die für die Erforschung von komplexen Fragen nötig sind, wie wir es planen.

In unserem Labor arbeiten momentan zwanzig Forscher, von denen bereits sieben an Projekten arbeiten, die mit Toleranz von Infektionskrankheiten und Immunpathologie im Zusammenhang stehen. Ich suche Mitarbeiter, die Wissenschaft wirklich lieben, die durch und durch leidenschaftlich und motiviert sind, die vom Forschergeist getrieben und kreativ sind.


Einer Ihrer Mentoren und Freunde war Charles Janeway, der 2003 verstarb. Haben Sie bestimmte Aspekte Ihres Arbeitsstils von ihm übernommen?

Ja, auf jeden Fall. Die Art und Weise, wie ich forsche, erinnert in vielerlei Hinsicht sehr an Janeway. Er interessierte sich für bedeutende Fragen, und sobald ihm die erste Bestätigung

eines Konzepts vorlag, sagte er: »Gut, Problem gelöst, mit den Details können andere sich beschäftigen, lass uns also zur nächsten Frage übergehen.« Nun ist mir klar, dass ich mich oft ähnlich verhalte. Sobald wir ein Konzept nachgewiesen haben, beginne ich mich für eine andere Frage zu interessieren. Auch die Art, wie ich mit den Mitarbeitern in meinem Labor und mit meinen Studenten umgehe, ist ähnlich. Charlie hat sich unter anderem sehr für die Lehre begeistert. Ich nehme die Lehre ebenfalls sehr ernst und teile diese Leidenschaft in der Tat mit ihm.

Wodurch zeichnet sich Ihr Labor aus?

Unsere Art, über wissenschaftliche Probleme nachzudenken, unterscheidet sich von anderen. Ich schätze einfache Fragen, aber solche Fragen liegen nicht immer auf der Hand. Deshalb versuche ich die »Mainstream«-Bereiche der Forschung, die populär und überlaufen sind, zu meiden. Ich finde es viel spannender, eine neue Richtung einzuschlagen, anstatt der zu folgen, die bereits in Mode ist.

Menschen, die sehr schöpferisch und kreativ sind, erkennen, dass sie viele Hypothesen aufstellen müssen und dass sich die meisten als falsch erweisen werden. Ich denke, das ist etwas, was den meisten Menschen nicht einfach fällt zu akzeptieren: Wenn du kreativ sein willst, musst du viele Male irren. Wenn du dann aber recht hast – dann wird es sehr bedeutend sein. 

Laudatio für Ruslan Medzhitov

Bahnbrechende Arbeiten zum Wohl der Menschheit

»Der Else Kröner Fresenius Award berücksichtigt Leistungen der Vergangenheit und Visionen für die Zukunft gleichermaßen«, sagt Prof. Dr. Stefan H. E. Kaufmann. Der Experte auf dem Gebiet der Infektionsbiologie leitete die Jury und setzt große Hoffnungen in den Preisträger und in dessen richtungsweisende Ansätze.

Warum Ruslan Medzhitov? Warum hat die Jury Medzhitovs Arbeit einstimmig als würdig für die Verleihung des prestigereichen Else Kröner Fresenius Awards erachtet? Die Antwort ist einfach: Wir wollten die innovativsten Leistungen auswählen, die in der Vergangenheit

auf dem Gebiet der Immunologie erbracht wurden und die gleichzeitig die größten Auswirkungen auf die künftige klinische Immunologie versprechen.

Ruslan Medzhitov wird sowohl für seinen herausragenden Beitrag zum Verständnis der molekularen Mechanismen der angeborenen Immunität geehrt als auch für den kreativen Vorschlag, wie seine Forschungsergebnisse bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen nutzbar gemacht werden können.

Auf den Spuren Elie Metchnikoffs

Alles begann mit der Entdeckung der Phagozytose durch Elie Metchnikoff gegen Ende des 19. Jahrhunderts. Obwohl die entscheidende Bedeutung der angeborenen Immunität für die Abwehr des Wirtsorganismus seit diesem Zeitpunkt anerkannt war, blieb für weitere hundert Jahre unklar, wie die Zellen des Immunsystems die Erreger auf der molekularen Ebene erkennen. Charles Janeway stellte in den achtziger Jahren die These auf, dass gleichbleibende molekulare Muster von Krankheitserregern durch spezielle Rezeptoren auf Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt werden. Diese würden in der Folge rasch Entzündungsreaktionen einleiten und so das erworbene Immunsystem anweisen, einen Schutz aufzubauen.

»Medzhitov verspricht auch in Zukunft so kreativ und innovativ wie in der Vergangenheit zu sein.«

Stefan H. E. Kaufmann

Als diese These aufgestellt wurde, hatte Ruslan Medzhitov sich gerade für das Promotionsstudium an der Staatlichen Universität Taschkent in Usbekistan eingeschrieben. In der ehemaligen Sowjetunion war es äußerst schwierig für Studierende, sich über die neuesten wissenschaftlichen Ergebnisse zu informieren. Doch eines Tages stieß Ruslan in der Bibliothek zufällig auf den berühmten Artikel von Charles Janeway. Dieses Ereignis sollte seinen beruflichen Werdegang nachhaltig verändern. Es gelang ihm, ein Postdoktorandenstipendium zur Forschung in den USA zu erhalten, zunächst im Bereich der Bioinformatik.

Schließlich wurde er Mitglied im Labor von Janeway. Dort machten die beiden sich daran, dessen These experimentell zu überprüfen. Sie entdeckten den ersten menschlichen Rezeptor für die oben beschriebene »Mustererkennung«, der mit der Familie der Toll-like-Rezeptoren in Insekten verwandt ist. In den folgenden Jahren veröffentlichten sie gemeinsam eine Fülle bahnbrechender Arbeiten, die entscheidende Schritte von der Erkennung von Krankheitserregern bis hin zur Aktivierung der schützenden Immunität aufklärten.

Als Charles Janeway im Jahr 2003 starb, setzte Medzhitov die Forschung alleine, aber mit unverminderter Produktivität fort. Er wies nach, dass die angeborene Immunerkennung für die Stimulierung der erworbenen Immunität entscheidend ist, und erläuterte die Bedeutung der Erkennung symbiotischer Bakterien für die Aufrechterhaltung des physiologischen Gleichgewichts.

Tiefere Einblicke in die Antwort unseres Körpers

Der Else Kröner Fresenius Award berücksichtigt Leistungen der Vergangenheit und Visionen für die Zukunft gleichermaßen. Medzhitov beabsichtigt, künftig Mittel und Wege zu finden, um die jeweils am besten geeignete Immunantwort auf eine bestimmte Infektion auslösen zu können. Dies wird unmittelbare Auswirkungen auf die rationale Entwicklung maßgeschneiderter Impfstoffe gegen infektiöse, entzündliche und bösartige Erkrankungen mit

sich bringen sowie zu neuen entzündungshemmenden Medikamenten führen. Darüber hinaus wird sich der Preisträger auf Aspekte des Aufspürens von Krankheitserregern konzentrieren und somit auf die Frage, wie die molekulare Erkennung durch die Wahrnehmung einzelner schädlicher Funktionen ergänzt wird. Dies wird dabei helfen, Infektionen durch Würmer und allergische Reaktionen besser zu kontrollieren – denn diese beruhen wahrscheinlich mehr auf der Erkennung von Funktionen als von Molekülen.

Medzhitov verspricht auch in Zukunft so kreativ und innovativ wie in der Vergangenheit zu sein. Mit kurzen Worten: Medzhitovs zurückliegende Leistungen und seine innovativen Visionen für die Zukunft sind eine wunderbare Kombination der menschlichen Fähigkeiten, zu vermuten, zu entdecken, zu lernen und Forschung in einer Weise umzusetzen, dass sie der gesamten Menschheit nutzt. ↙



Professor Stefan H. E. Kaufmann ist seit 2010 Präsident der International Union of Immunological Societies (IUIS). Der Biologe ist Direktor der Abteilung Immunologie am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und Professor für Immunologie und Mikrobiologie am Charité Universitätsklinikum, Berlin.

Ein Rückblick

Die Auswahl des Preisträgers

Ende 2011 standen die ehrgeizigen Ziele und Zeitrahmen für die Vergabe des Else Kröner Fresenius Awards fest. »Es ist keine leichte Aufgabe für eine nicht im Fachgebiet verankerte Stiftung, international herausragende Preisträger zu ermitteln«, sagt PD Dr. Susanne Schultz-Hector (EKFS). »Wir sind besonders dankbar, mit der International Union of Immunological Societies einen idealen Partner gefunden zu haben.«

Als Erstes galt es, Experten für eine Jury zu gewinnen. Die International Union of Immunological Societies (IUIS) bat ihre nationalen Mitgliedsgesellschaften, namhafte Persönlichkeiten auf dem Gebiet der Immunologie zu nennen. Der Verband koordiniert seit 1968 die Aktivitäten der immunologischen Gesellschaften weltweit. Auf Grundlage der Vorschläge und nach Berücksichtigung unterschiedlicher Fachgebiete und Nationalitäten wurden die Jurymitglieder nominiert. Prof. Dr. Bengt Samuelsson (Medizin-Nobelpreisträger 1982) stimmte zu, als von der IUIS unabhängiges Mitglied mitzuwirken. Insgesamt erklärten sich sieben renommierte Wissenschaftler bereit, den Preisträger mit auszuwählen. Darüber hinaus übernahm Prof. Stefan H. E. Kaufmann (Präsident der IUIS) den Juryvorsitz. Die Wissenschaftskommission der Else Kröner-Fresenius-Stiftung wurde durch ihren Vorsitzenden, Prof. Dr. Hans-Peter Schuster, vertreten.

Im April 2012 kündigte die Stiftung den Award öffentlich an und die IUIS-Gesellschaften wurden gebeten, Kandidaten vorzuschlagen. Selbstnominierungen waren möglich, wenn sie von zwei Empfehlungsschreibern international führender Forscher aus unterschiedlichen Ländern begleitet wurden. In diesem Stadium sollten sich die Vorschläge darauf beschränken, einen Überblick über die wichtigsten Beiträge der Kandidaten zur Immunologie zu geben und kurz zum

erwarteten Potenzial ihrer gegenwärtigen und künftigen Arbeit Stellung zu nehmen. Insgesamt gingen 44 Nominierungen ein (zehn Team- und 34 Einzelnennungen).

Nach einer formellen Prüfung durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung traf sich die Jury im September 2012, um einige Kandidaten in die engere Auswahl zu nehmen. Die beiden entscheidenden Kriterien waren (1) der bisherige Beitrag bahnbrechender Entdeckungen zum Fortschritt der Immunologie sowie (2) das eindeutige Potenzial, auch künftig bedeutende Arbeit zu leisten. Das Treffen führte zur Auswahl von sechs herausragenden Kandidaten – zwei Teams und vier einzelne Forscher –, die aufgefordert wurden, ausführliche Anträge auszuarbeiten. Experten aus den betreffenden Feldern der Immunologie erhielten die Unterlagen mit der Bitte um eingehende schriftliche Begutachtung. Zu jedem Antrag wurden drei oder vier solcher Gutachten eingeholt.

Die Kommission traf sich im Februar 2013 wieder, um schließlich den Preisträger zu bestimmen. Eine intensive und lebhaft diskutierte Diskussion, die auf sechs Anträgen und 22 externen Evaluierungen beruhte, führte zum einstimmigen Votum für Ruslan Medzhitov – eine Wahl, die vom Verwaltungsrat der Stiftung erfreut und einstimmig angenommen wurde. 🌿

Die Jury des Else Kröner Fresenius Awards

Immunologie: Große Möglichkeiten

Wenn sich acht hochkarätige Wissenschaftler aus acht Ländern treffen, um vier Millionen Euro für herausragende Forschung in der Immunologie zu vergeben, dann wird lebhaft diskutiert. Alle Immunologen bringen ein breites Verständnis aus ihrem jeweiligen Fachgebiet mit, haben sich jedoch im Verlauf der Jahre unterschiedlich spezialisiert.

Sebastian Amigorena ist Experte auf dem Gebiet der dendritischen Zellen; jenen antigenpräsentierenden Zellen, die eine Immunantwort starten. Wissenschaftler forschen, ob die Zellen bei Krebstherapien eingesetzt werden könnten. »Wenn wir besser verstehen würden, wie man das Immunsystem bei Krebserkrankungen beeinflussen kann, dann wären große Fortschritte bei der Behandlung der Patienten zu erwarten.« Bei der Halbzeit des Jurytreffens sagte Amigorena: »Alle in der Jury sind Spezialisten in einem bestimmten Fachgebiet. Wir haben unsere Meinungen zu den Beiträgen und Projekten der Kandidaten. Dann tauschen wir uns aus, diskutieren und hören auf das, was die anderen Mitglieder sagen. Und versuchen so, einen Konsens zu erzielen.«

Der Arzt Peter Beverley hat sich in seiner Laufbahn intensiv mit der Tumormunologie und zuletzt verstärkt mit der Infektionskrankheit Tuberkulose befasst. »Sie ist nach wie vor eine der großen Infektionskrankheiten und tritt in letzter Zeit sogar wieder verstärkt auf: aufgrund von HIV sowie gleichzeitigen Infektionen mit HIV und Tuberkulose.« Im Else Kröner Fresenius Award sieht Beverley die Chance, der Immunologie eine breite Öffentlichkeit zu verschaffen. »Es handelt sich um eine ungewöhnliche Auszeichnung. Sie besteht nicht nur aus einem persönlichen Preis, sondern es werden auch Mittel für innovative Forschung bereitgestellt. Meiner Ansicht nach wird das dem Forschungsfeld neue Impulse geben.«



Dr. Sebastian Amigorena, Direktor der Abteilung für Immunologie und Krebs, Institut Curie, Paris, Frankreich



Prof. Dr. Peter Beverley, Emeritus University of Oxford, Nuffield-Abteilung für Medizin, Oxford, England



Prof. Dr. Anne Kelso, Direktorin WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Melbourne, Australien

Auf ihrem Fachgebiet sieht Anne Kelso vor allem Potenzial, die Herstellung von Impfstoffen zu verbessern. »Impfstoffe sind enorm erfolgreich dabei gewesen, Leben zu verlängern. Insbesondere haben sie zahlreiche Kinder vor Krankheiten bewahrt, die inzwischen kaum noch auftreten. Das bekannteste Beispiel ist die Ausrottung der Pocken. Doch es gibt noch immer viele Infektionskrankheiten, die weltweit ernsthafte Probleme auslösen – und für diese haben wir entweder gar keine Impfstoffe oder zumindest keine sehr guten. Die Immunologie bietet große Möglichkeiten, bessere oder neue Impfstoffe für einige dieser Krankheiten zu entwickeln.«



Prof. Dr. Narinder Mehra, Direktor der Abteilung für Transplantationsimmunologie und Immunogenetik, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Indien

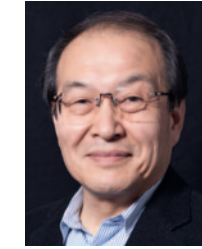
»Wir müssen nun erforschen und dafür sorgen, dass Menschen, die ein Transplantat benötigen – sei es Niere, Herz oder Leber –, tatsächlich davon ausgehen können, ein normales Leben zu führen«, sagt Narinder Mehra. Er beschreibt einen Paradigmenwechsel: »Im vergangenen Jahrhundert beschäftigte uns, dass Infektionskrankheiten sehr verbreitet waren, und in bestimmten Teilen der Welt kommen sie weiterhin häufig vor. Aber aktuell, im Jahr 2013, machen wir uns Gedanken über Autoimmunkrankheiten, Krebs und entzündliche Erkrankungen. Deren immunologische Grundlagen besser zu verstehen, ist essenziell für Vorsorgemaßnahmen sowie für die Kontrolle und Therapie dieser Erkrankungen.«



Dr. Linda J. Miller, stellvertretende Dekanin für Basic Science und stellvertretende Professorin, Abteilung für Pathologie, New York University School of Medicine, USA

»Ich bin sehr erfreut, dass die Else Kröner-Fresenius-Stiftung die fundamentale Bedeutung der Immunologie anerkennt. Denn ich war immer überzeugt, dass diese Disziplin im Zentrum der biomedizinischen Wissenschaft steht«, sagt Linda J. Miller. Vor mehr als zehn Jahren startete sie *Nature Immunology* und wurde Chefredakteurin von *Nature*. Davor arbeitete sie bei *Science*. »Die Immunologie umfasst die biomedizinische Forschung vom bloßen Molekül bis zum gesamten Organismus. Man muss seine Interessen in keiner Weise eingrenzen, wenn man die Immunologie als Forschungsgebiet wählt. Und Fortschritte in diesem Bereich haben Folgen, die weit über den eigenen Labortisch hinausreichen.«

Etwa ein Drittel der japanischen Bevölkerung leidet laut Takashi Saito an Allergien. Er beschäftigt sich vor allem mit der Funktion von T-Zellen – einer Gruppe von weißen Blutkörperchen, die für das Immunsystem extrem wichtig sind. Verschiedene T-Zellen töten infizierte Körperzellen, helfen anderen Spielern im Immunsystem und regulieren zugleich die Stärke der Immunantwort. Saito möchte das Immunsystem so beeinflussen, dass Menschen nicht mehr so anfällig für Allergien sind. Und er denkt noch weiter: »Allergien verringern und wirksamen Schutz gegen Infektionen und Tumoren erhöhen: Das ist unser wichtigstes Ziel.«



Dr. Takashi Saito, stellvertretender Direktor am RIKEN Research Center for Allergy and Immunology, Yokohama, Japan

Für seine Forschung zu Prostaglandinen (Botenstoffe des Immunsystems) teilte sich Bengt Samuelsson 1982 mit zwei Kollegen den Medizin-Nobelpreis. Der Biochemiker versucht eine Kontinuität zwischen Grundlagenforschung und der Anwendung am Patienten zu schaffen. »Es wird heute viel über translationale Medizin gesprochen. Sie ist nun en vogue, und das ist sehr, sehr wichtig. Doch wenn keine Ergebnisse vorliegen, die man übertragen könnte, wird es schwierig.« Ein Aspekt, den Samuelsson in der heutigen Forschungswelt vermisst, ist die Möglichkeit, nach neuen Wegen zu suchen, die vielleicht nicht sofort in klinische Anwendungen münden. »Und ich glaube, dass die Mittel, die mit dem Preis verbunden sind, dazu beitragen können.«



Prof. Dr. Bengt Samuelsson, Abteilung für Medizinische Biochemie und Biophysik, Karolinska Institutet Stockholm, Schweden

Die Jury des Else Kröner Fresenius Awards traf sich zweimal mit Vertretern der Stiftung in Deutschland: am 25. September 2012 in Berlin sowie am 6. und 7. Februar 2013 in einem Hotel im verschneiten Taunus (Hessen). Die Auswahlkommission wurde von Prof. Dr. Stefan H. E. Kaufmann geleitet; seine Laudatio können Sie auf der Seite 14 lesen. Einen Filmbeitrag mit Stimmen der Jury finden Sie auf www.ekfs.de

Der Else Kröner Fresenius Award motiviert

Den Nachwuchs im Blick

Mit dem Award möchte die Else Kröner-Fresenius-Stiftung auch junge Talente für die Immunologie begeistern und motivieren. Zwei Kollegiaten aus Else Kröner-Forschungskollegs sprechen darüber, wie sie eine Brücke zwischen Forschung und Klinik schlagen möchten.



Dr. med. Christina Weisheit (29),
Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin an der Universität Bonn. Mithilfe ihres EKFS-Stipendiums forscht sie an der Wirkung von Immunzellen bei Gewebeveränderungen am Herzen.

»Wenn ich mich in meinem Umfeld umsehe, merke ich, wie die Immunologie alleine hier auf dem Venusberg immer wichtiger wird. Das Lehrangebot für Studenten wird immer breiter und besser, wir haben das Exzellenzcluster ›ImmunoSensation‹, medizinische Forschung rückt in Deutschland immer stärker in den Fokus. Das ist großartig! Ich müsste lange suchen, um ein Angebot im Ausland zu finden, das den Möglichkeiten in Bonn ebenbürtig ist. Trotzdem ist es natürlich nicht einfach, Klinik und Forschung miteinander zu vereinbaren. Mein wichtigstes

Sprungbrett war das Stipendium im Rahmen des Else Kröner-Forschungskollegs. Bis auf einige wenige Wochenenddienste war ich ein Jahr lang von der Klinik freigestellt und konnte mich voll auf die Forschung an den Institutes of Molecular Medicine and Experimental Immunology (IMMEI) in Bonn konzentrieren. In der Arbeitsgruppe haben wir uns mit Umbauvorgängen im Herzgewebe befasst, die bei Patienten mit chronischem Bluthochdruck vorkommen. Durch diesen werden die Herzmuskelzellen stark belastet. Entzündungsprozesse kommen in Gang und regen Zellen des angeborenen Immunsystems an, die am Umbau des Gewebes beteiligt sind.

Bloß nicht aufhören, zu fragen

Mein Traum für die Zukunft ist eine 50:50-Lösung: Die eine Hälfte meiner Arbeitszeit würde ich gerne der Forschung, die andere der Klinik widmen. Bei aller Neugier und allem Willen sind wir jungen Forscher sehr auf gute Mentoren und Kollegen angewiesen. Menschen, die man fragen kann, die einem neue Impulse geben, wenn man sich verrannt hat, die Mut machen, wenn es im Labor nicht so gut läuft. Auszeichnungen wie der Else Kröner Fresenius Award und andere Preise sind eine schöne Honorierung. Man forscht ja immer nur an winzigen Puzzleteilen; es motiviert, zwischendurch gezeigt zu bekommen: ›Du machst es richtig‹. Denn darum geht es ja – bloß nicht aufhören, zu fragen: Warum?«

»Was mich anspricht: die Aussicht, was immunologische Forschung alles bewirken kann. Gerade im Kampf gegen Krebs wurden in den vergangenen Jahren ganz enorme Therapiefortschritte erzielt. Das Fach ist ein richtiger Hoffnungsträger. Die Komplexität der immunologischen Vorgänge im Körper ist faszinierend. Seit einem halben Jahr bin ich hier an der Universitätsklinik Würzburg Mitglied im EKFS-Forschungskolleg. In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns mit bestimmten weißen Blutkörperchen, die sich gegen Antigene von Tumoren richten. Solche T-Zellen sind im Blut von Krebspatienten enthalten, allerdings nur in geringer Zahl. Im Labor lassen sich diese körpereigenen Tumorbekämpfer jedoch vermehren. Das Ziel ist nun, dass wir in der Kulturschale innerhalb kurzer Zeit sehr viele T-Zellen gewinnen. Dann können wir sie dem Krebspatienten im Rahmen einer Immuntherapie zurückgeben. So gestärkt kann das eigene Immunsystem besser gegen den Krebs kämpfen.

Ist die Idee die richtige?

Innerhalb der Arbeitsgruppe forsche ich ganz konkret, wie wir solche Tumorantigen-spezifischen T-Zellen für die Behandlung von Kindern mit Muskel- und Knochenkrebs gewinnen können. Diese haben bislang eine sehr schlechte Prognose. Dank des Stipendiums bin ich insgesamt ein Jahr lang von der Klinik freigestellt. Ich genieße die Zeit im Labor sehr – ob-

wohl die Arbeit zwischendurch immer wieder sehr frustrierend sein kann: Eine Idee erweist sich als falsch, man muss wieder zurück auf Los – daran muss man sich erst gewöhnen. Doch all die Unsicherheit, die das wissenschaftliche Arbeiten mit sich bringt, ist eben auch das Spannende. Immer wieder stellt sich die Frage, ob die Idee die richtige war. Ob und wie sich Forschung und Klinik dann auf Dauer – und auch über meine Facharztausbildung hinaus – miteinander vereinbaren lassen, muss sich auf Dauer erst noch zeigen. Ich fände es toll, auch in Zukunft immer wieder geschützte Freiräume zu haben, um konzentriert an neuen Therapiemöglichkeiten zu forschen.«



Dr. med. Matthias Braun (31),
Assistenzarzt an der Kinderklinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg. Als Stipendiat der Else Kröner-Fresenius-Stiftung befasst er sich mit Tumorummunologie bei Kindern mit Muskel- und Knochenkrebs.

Im Kern der Medizin

Sieben Rätsel der Immunologie

Einerseits – andererseits: Unser Immunsystem macht manchmal Dinge, die widersprüchlich oder gar widersinnig erscheinen. So viel wir auch über das Immunsystem wissen – es bleiben noch viele offene Fragen, auf die Forscher Antworten suchen. Ein Überblick.

1 | Harmlos?! Doch der Körper wehrt sich

Was haben Birkenpollen, Walnüsse und Hausstaubmilben gemeinsam? Neben zahlreichen weiteren Auslösern können sie zu **Allergien** führen. Niesen, Augentränen, Ausschlag, Durchfälle oder Asthma plagen die Patienten – je nach Allergen. Etwa 10 bis 30 Prozent der Menschen in Industrieländern sollen an Allergien jedweder Art leiden. Hat diese fehlgeleitete Immunantwort einen tieferen Sinn, der sich aus der Evolution des Menschen ableitet? Und warum können Allergien im Laufe des Lebens kommen und gehen?

2 | Lebenslang trainiert – und trotzdem schwach

Eine Lungenentzündung kann für Ältere schnell lebensgefährlich werden, denn die Infektabwehr lässt nach. Ein Widerspruch, könnte man meinen: Die Abwehr hat das ganze Leben lang trainiert und müsste gegen viele Keime gewappnet sein. Immunologen erklären die Schwäche unter anderem so: Im Alter fehlt es an Nachschub an bestimmten Immunzellen und die Häufigkeit der verschiedenen Zelltypen verändert sich durch den ständigen Kampf. Könnten Ärzte diese Vorgänge beeinflussen?

3 | Weltweiter Killer Nr. 1

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind die häufigste Todesursache weltweit durch Krankheiten, die nicht übertragbar sind. Rund 17 Millionen Menschen starben laut WHO im Jahr 2008 an Leiden wie einem Herzinfarkt oder Schlaganfall. Über Jahrzehnte hinweg entstehen die typischen Veränderungen an der Gefäßwand, die letztendlich für die Symptomatik verantwortlich sind. Dabei sind Entzündungsvorgänge ganz wesentlich beteiligt. Was könnte diese Prozesse stoppen, welche Zellen spielen eine Rolle?

4 | Morbus Crohn: Versagt die Abwehr?

Die chronisch entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn wurde lange Zeit zu den Autoimmunerkrankungen gezählt. Bei solchen Krankheiten richten sich Antikörper oder Immunzellen gegen körpereigene Stoffe. Wissenschaftler sind jedoch inzwischen anderer Überzeugung, was diese Darmkrankheit angeht. Genetische Ursachen und ein Versagen der angeborenen Immunabwehr in der Schleimhaut des Verdauungsorgans sind wohl die Ursache für die dauerhaften Entzündungen. Morbus-Crohn-Patienten leiden unter anderem an lebenslang wiederkehrenden Durchfällen.

5 | Wettlauf mit der Natur

Entwickler von Impfstoffen und Antibiotika müssen mindestens so schnell sein wie die Natur – denn Krankheitserreger wandeln sich und finden in ihrem Kampf ums Überleben immer wieder Wege, die Wirkung von Medikamenten oder Impfstoffen auszuschalten. Besonders raffiniert sind Influenzaviren – was zur Folge hat, dass wir uns jährlich neu gegen Grippe impfen lassen müssen. Werden es Human- und Tiermediziner schaffen, einen universellen Grippeimpfstoff zu finden, der nachhaltig wirkt?

6 | Abwehr austricksen

In den Ländern, die mit der Organisation Eurotransplant kooperieren, wurden im Jahr 2012 mehr als 7300 Organe verpflanzt (Nieren, Lebern, Lungen, Herzen, Bauchspeicheldrüsen). Der Erfolg von Organtransplantationen hängt entscheidend davon ab, dass Ärzte das Immunsystem ihrer Patienten mit Medikamenten unterdrücken – sonst wehrt sich der Körper gegen das fremde Organ. Diese Mittel müssen meist lebenslang eingenommen werden. Gibt es Wege, das Immunsystem dieser Menschen anderweitig auszutricksen als mit Medikamenten und ihnen so das Leben zu erleichtern?

7 | Gegen den Krebs

Rund 7,6 Millionen Menschen weltweit starben nach Angaben der WHO im Jahr 2008 an den Folgen von Krebserkrankungen. Das Immunsystem übernimmt als Reaktion auf entartete Zellen eine Doppelrolle: Einerseits können gewisse Reaktionen wohl das Wachstum von bösartigen Tumoren fördern. Andererseits können Immunzellen bei der Bekämpfung von Tumorzellen helfen. Wenn Forscher es schaffen könnten, Immunzellen geschickt zu manipulieren und gezielt gegen Krebs zu richten, dann wäre dies ein großer Fortschritt für Patienten.

Wollen Sie noch mehr über Immunologie erfahren?

Nicht nur die Rubrik auf diesen Seiten trägt die Überschrift *Im Kern der Medizin*, sondern auch ein deutsch-englisches Magazin zum Thema Immunologie. Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung möchte damit etwas von der Faszination für dieses Fachgebiet weitergeben.

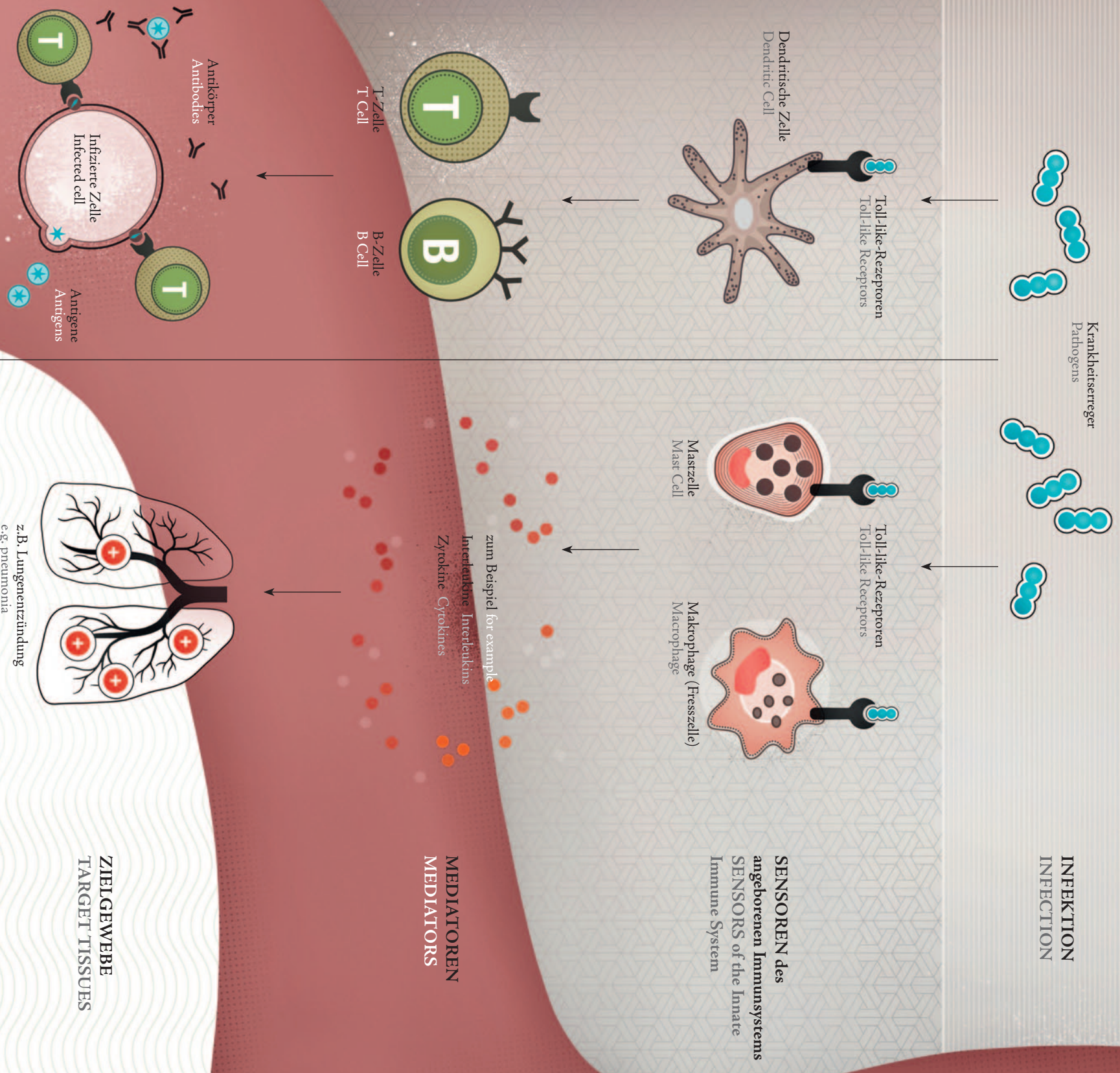
Sie können sich zum Beispiel informieren, wie Mediziner auf die Suche nach Ursachen für schwere Autoimmunkrankheiten gehen, oder die Geschichte zweier Nobelpreisträger nachlesen.

Mehr über das Magazin unter www.ekfs.de

Segen und Fluch – A Blessing and a Curse

Andockstellen auf den Zellen des angeborenen Immunsystems, die Toll-like-Rezeptoren, bewirken verschiedene Reaktionen: Zum einen schalten T- und B-Zellen Krankheitserreger aus (linke Spalte – Erworbene Immunität). Zum anderen werden Stoffe frei, die Gewebe zerstören und dazu führen können, dass wir fiebern und uns krank fühlen (rechte Spalte – Immunpathologie). Preisträger Ruslan Medzhitov möchte Wege finden, diese Immunpathologie zu umgehen.

Docking sites on cells of the innate immune system, the Toll-like receptors, cause various reactions: On the one hand, T and B cells eliminate pathogens (left column – acquired immunity). On the other hand, substances are released that damage tissue and may make us feel feverish and ill (right column – immunopathology). Awardee Ruslan Medzhitov wants to find ways to circumvent this immunopathology.



ERWORBENE IMMUNITÄT:
Eliminierung der Pathogene –
Immungedächtnis
ACQUIRED IMMUNITY:
elimination of pathogens –
immune memory

IMMUNPATHOLOGIE:
Verletztes Gewebe –
Krankheitsverhalten – Fieber
IMMUNOPATHOLOGY:
Injured tissue –
sickness behavior – fever

**ZIELGEWEBE
TARGET TISSUES**

**MEDIATOREN
MEDIATORS**

**SENSOREN des
angeborenen Immunsystems
SENSORS of the Innate
Immune System**

**INFEKTION
INFECTION**

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

In commemoration of the 25th anniversary of Else Kröner's passing

Else Kröner Fresenius Award

2013

Contents

- 3 Editorial
- 4 The Awardee Ruslan Medzhitov: Far beyond Immunology
- 11 Interview: Why do we Actually Feel Sick During an Infection?
- 14 Laudation to Ruslan Medzhitov
- 16 Finding the Winner
- 17 The Jury of the Else Kröner Fresenius Award
- 20 An Eye on Young Talent
- 22 Seven Mysteries of Immunology
- 24 Graphic: Fighting Infection

Imprint

Editor Else Kröner-Fresenius-Stiftung, **Content Editor** PD Dr. Susanne Schultz-Hector, Member of the Board (V.i.S.d.P.), **Managing Editor** Christiane Löll, **Editors** Stefan H.E. Kaufmann, Eva Lehnen, Susanne Schultz-Hector, **Translation** ML Grossman, **Art Director** Angelika Schwarz, **Image Editor** Maja Metz, **Publisher** TEMPUS CORPORATE GmbH – Ein Unternehmen des ZEIT Verlags, Office Berlin Askanischer Platz 3, 10963 Berlin / Office Hamburg Bucerusstraße, Eingang Speersort 1, 20095 Hamburg, **Project Manager** Dr. Regine Brandtner **Production** Torsten Bastian (resp.), Dirk Schmoll, **Printing** G. Peschke Druckerei GmbH, Schatzbogen 35, 81829 Munich, **Contact** Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Postbox 1852, 61288 Bad Homburg v.d.H., Telephone: +49 6172 8975-0, Telefax: +49 6172 8975-15, kontakt@ekfs.de, www.ekfs.de, **Photos/Illustrations** p. 4, 9, 10: Jalaludin Trautmann, p. 6: Lois Finley, Event Digital Photography, p. 7: Ludmila Akolzina, p. 17-19: Heinrich Voelkel/Ostkreuz, p. 20: UKB/UKom/Johann F. Saba (1), p. 24-25 skizzomat/Marie Luise Emmermann

Dear Friends and Partners of the Else Kröner Fresenius Foundation,



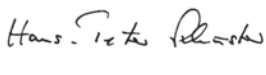
We are pleased and grateful to announce Professor Ruslan Medzhitov, PhD, as winner of the Else Kröner Fresenius Award. His research will newly define our understanding of the body's response to infection.

In late 2011, the Else Kröner Fresenius Foundation decided to mark the 25th anniversary of the death of Else Kröner with an exceptional funding initiative in the form of a substantial, future-oriented research award, in one of the most exciting fields of medical research. This award is designed to exemplify the values of Else Kröner and to recognize the scope of her life work, as an entrepreneur and benefactress.

In fulfillment of Else Kröner's wishes, the foundation supports both medical research projects and the development of young scientists. Competitive grant-making programs, research awards, doctoral programs and research schools – a variety of funding instruments are aimed at opening doors for dedicated researchers and promoting the unfolding of talent.

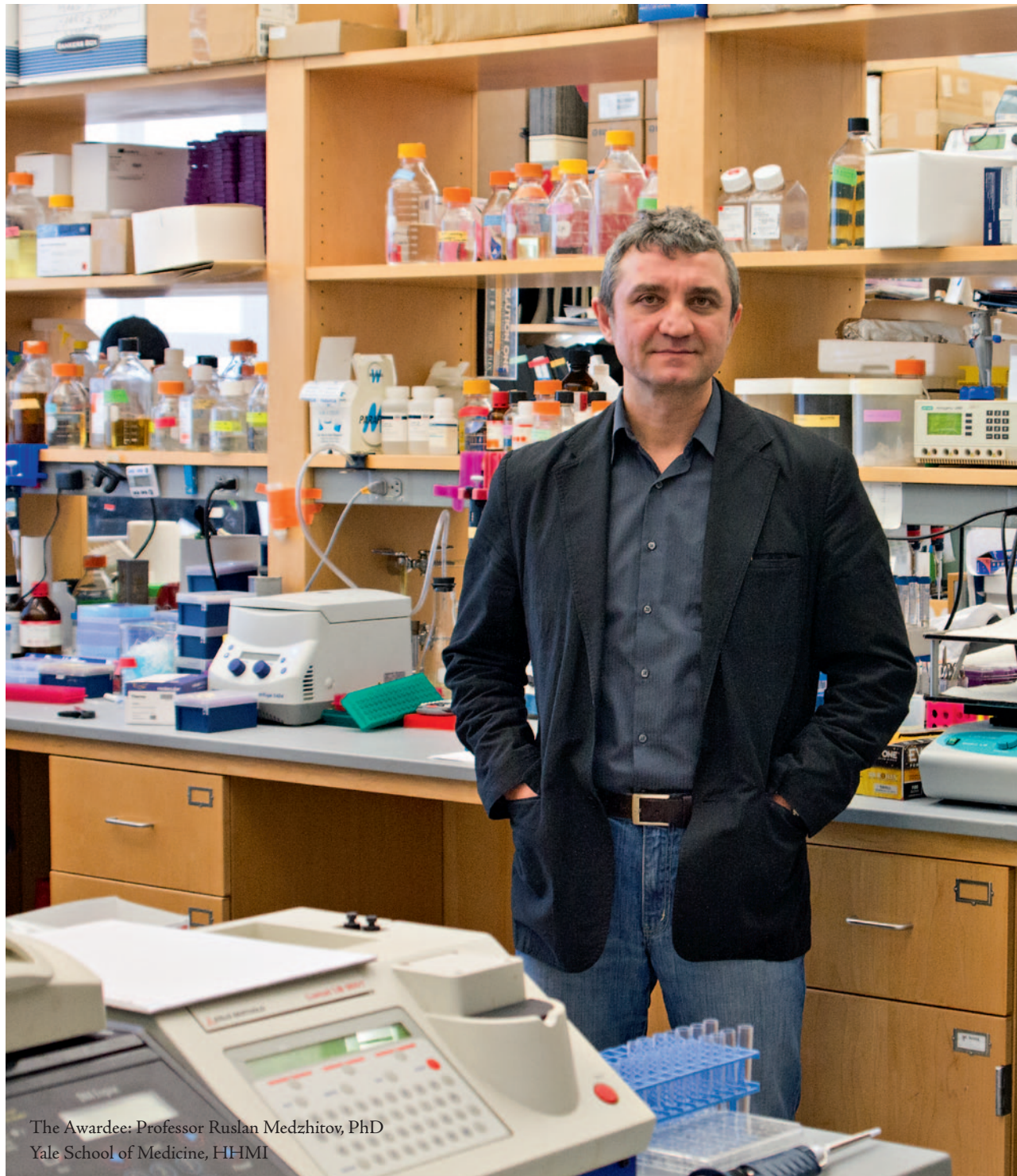
The Else Kröner Fresenius Award acknowledges outstanding scientific research and facilitates future efforts in significant research. Thereby it provides opportunities for young scientists. We hope to demonstrate that in medical research it is possible to achieve great things at a young age, and that science offers attractive career possibilities.

In Ruslan Medzhitov, we have the pleasure of acknowledging a great scientist with enormous potential, a very dedicated mentor and teacher, a deep thinker as well as a warmhearted, generous and modest person. We wish him and his team the best of luck and much success!

		
Dr. Dieter Schenk Chairman of the Administrative Board	PD Dr. Susanne Schultz-Hector Member of the Board	Prof. Dr. med. Hans-Peter Schuster Chairman of the Academic Commission



In her diary in 1948, the young pharmacy student wrote what was to become one central theme of her life: »Science calls for our efforts.« Else Kröner recognized early on the enormous challenge and the great potential of medical research. She built the worldwide healthcare company Fresenius from the Frankfurter Hirsch-Apothecary and a smaller pharmaceutical company.



The Awardee: Professor Ruslan Medzhitov, PhD
Yale School of Medicine, HHMI

The Awardee: Ruslan Medzhitov

Far Beyond Immunology

»I do like simple questions, but simple questions are not always obvious questions« says Ruslan Medzhitov (47), recipient of the Else Kröner Fresenius Award. The jury felt that Medzhitov's answers lead us to the most exciting and innovative areas of immunology.

Walking through his laboratory and talking to his students: for Ruslan Medzhitov, Professor of Immune Biology, this is pure pleasure. Young researchers can approach him at any time. »If someone has an interesting result they usually don't wait until we have a formal meeting with the whole lab team. They will say 'he'll want to know that,' will come up to me and I usually drop what I am doing and discuss it with them,« says Medzhitov.

Many ideas and research questions do occur to Medzhitov outside his lab and office; for example at home, when he is browsing in his library, and perusing books that are remote from his own research area, looking for fundamental questions about life. Or, when one of his two small daughters is ill and he ponders over infections and the immune system.

Why do we actually feel sick during an infection?

Why do we feel lackluster, feverish and without appetite when we are down with an infection? Do these symptoms help us to deactivate the pathogen – or rather, to tolerate the pathogen in our body and somehow cope with it? Why does the immune system's response impair the human organism, often more than the pathogen itself? Lung infections can be deadly for some patients, although the triggering virus or bacteria does not greatly afflict the tissues, but rather more the body's own inflammatory response. This phenomenon is referred to as immunopathology.

Medzhitov's questions lead into the most exciting and in-

novative areas of immunology. In the past 40 years, research activity has intensively studied the body's defenses in fighting and deactivating pathogens. However, the mechanisms protecting the body against the aftermath of infection and its potential to develop a form of tolerance toward a pathogen – these areas are largely unknown territory.

Which signaling chains, receptors, mediators or cells protect our bodies? Can we perhaps direct these in a targeted manner,

»And that was the moment when I realized: Yes, now we have evidence for this idea.«

Ruslan Medzhitov

to make humans less susceptible to disease? The answers to his questions could result in advances in the treatment and prevention of various diseases. These include not only infections with bacteria or viruses, but also allergies, reactions to toxins, autoimmune diseases and tumors. Medzhitov will use the funding, which is part of the Else Kröner Fresenius Award, to further advance research in this area, and expand his interdisciplinary team. He came to Yale University in New Haven, in the U.S. state of Connecticut in 1994: He started in the lab of Charles Janeway, who Medzhitov describes as one of the major »thought leaders in immunology with great intellectual power.« After an almost 20-year research career in the USA, which has been rewarded with outstanding discoveries and numerous research awards, Medzhitov still feels that it was a lucky coincidence as well as an honor that his life crossed paths with Janeway's.

Ruslan Medzhitov with his wife Akiko Iwasaki, also Professor at Yale (in 2011).



From Tashkent to New Haven

Medzhitov was born in 1966 and grew up in a family of mathematicians in the Uzbek capital of Tashkent, which at the time was part of the Soviet Union. »I was always attracted to various insects and plants,« he remembers. His father regularly brought him biology books, and soon his goal to become a scientist was more important to him than his hobby of playing basketball. His young adulthood was formed by two years of service in the Soviet Army and biology studies in Tashkent.

In 1990, Medzhitov joined a doctoral program at Moscow State University – at a time of political unrest. Shortly afterwards, the Soviet Union collapsed and former member states were shaken by a financial crisis. »Normal scientific work was completely interrupted. But in retrospect, these chaotic times did something good for me. Because I spent most of my time in the library reading about various subjects that I was interested in,« says Medzhitov.

In doing so, he stumbled upon a report, which Janeway had written for the *Cold Spring Harbor Symposia*. This was inspiring for Medzhitov. In this paper the famous immunologist wrote that humans possess an innate immune system, which represents an immediate, general defense against pathogenic organisms. The innate immune system developed early in evolution – and not only insects, but even plants show related mechanisms. Vertebrates additionally have a specific immune system, which, over the course of a lifetime develops and specifically acts against pathogens. Janeway proposed the theory that there must be a mediator between these two systems, specific docking areas or receptors. In this way, the »old« immune system can recognize pathogens by patterns on their surfaces – and then via signals, launch the cells of the evolutionarily »newer«



Ruslan Medzhitov with his mentor Charles Janeway (left) und Alexander Rudensky (right) in the 1990s.

immune system. Among these, for example, are the white blood cells, named T and B lymphocytes. Medzhitov was so taken at the time by this revolutionary concept that he spontaneously tried to make direct contact with Janeway. It was during the early days of e-mail correspondence and Medzhitov was excited and surprised when Janeway actually answered his electronic letter. Medzhitov then won a scholarship for the USA. He was able to join the lab of Russell Doolittle in California for several months, and become acquainted with, and develop fascination for, experimental work. Doolittle, a pioneer in the area of protein science, recognized the unusual motivation and talent in the young researcher. He introduced Medzhitov to the immunologist Richard Dutton, who in turn recommended him as a postdoc to Janeway. Thus Medzhitov's wildest dreams were fulfilled. »In the beginning I thought that I would never be able to come to Janeway's lab, this was beyond my dreams. I thought I was just a student from this country which is falling apart and I had absolutely no credentials,« remembers Medzhitov. »But still, Janeway took a chance with me.«

»For me this was like being in paradise«

Medzhitov immediately set out to search for evidence to prove Janeway's, then still rather hypothetical concept – and at the same time he had to catch up in learning laboratory techniques. »I had to learn very quickly from zero to get up to speed and learn to do the experiments that were expected of me. For me this was like being in paradise.« The postdoc searched for the mediator between the »old« and »new« immune systems. »This required that we identify receptors that could detect infection and induce an adaptive immune response. So there were certain criteria that these receptors would need.« In 1996, Medzhitov succeeded in cloning human protein, located on the surface of immune cells. »I started doing functional analysis with this gene and there were some very specific responses that we expected to induce if the theory was correct. And there was one evening when I got the result and I saw: It did induce the response! And that was the moment when I realized: Yes, now we have evidence for this idea.« He instantly called Janeway at home. »People would not normally bother him at home. That was a very exciting moment which I will probably remember the rest of my life.« The protein Medzhitov cloned belongs to the group of so-called Toll-like receptors, of which about 10 have since been discovered.

Medzhitov's research has been internationally recognized for some time. »Ruslan Medzhitov was first to clone a human Toll-like receptor and to identify its downstream signaling. Independent of the highly recognized work of the 2011 Nobel Laureate Bruce Beutler (USA) and that of Shizuo Akira (Japan), Medzhitov's seminal landmark publication in *Nature* in 1997 resulted in a now globally accepted paradigm shift that allows understanding the specificity of innate immunity,« writes immunologist and

Professor emeritus Hermann Wagner from the Technical University of Munich.

Among the successes of the award recipient, Wagner also counts Medzhitov's contributions to the elucidation of the role of specific T lymphocytes or substances that are released by immune cells. »His work avoids mainstream science, but gives birth to novel concepts that address clinically relevant key questions,« writes Wagner.

In 1999, Medzhitov became a faculty member of the Department of Immunobiology at Yale University Medical School and since 2000, has been an Investigator of the Howard Hughes Medical Institute, one of the most prestigious research institutions of the U.S.

»He goes beyond his duty to help others no matter what their rank.«

Akiko Iwasaki

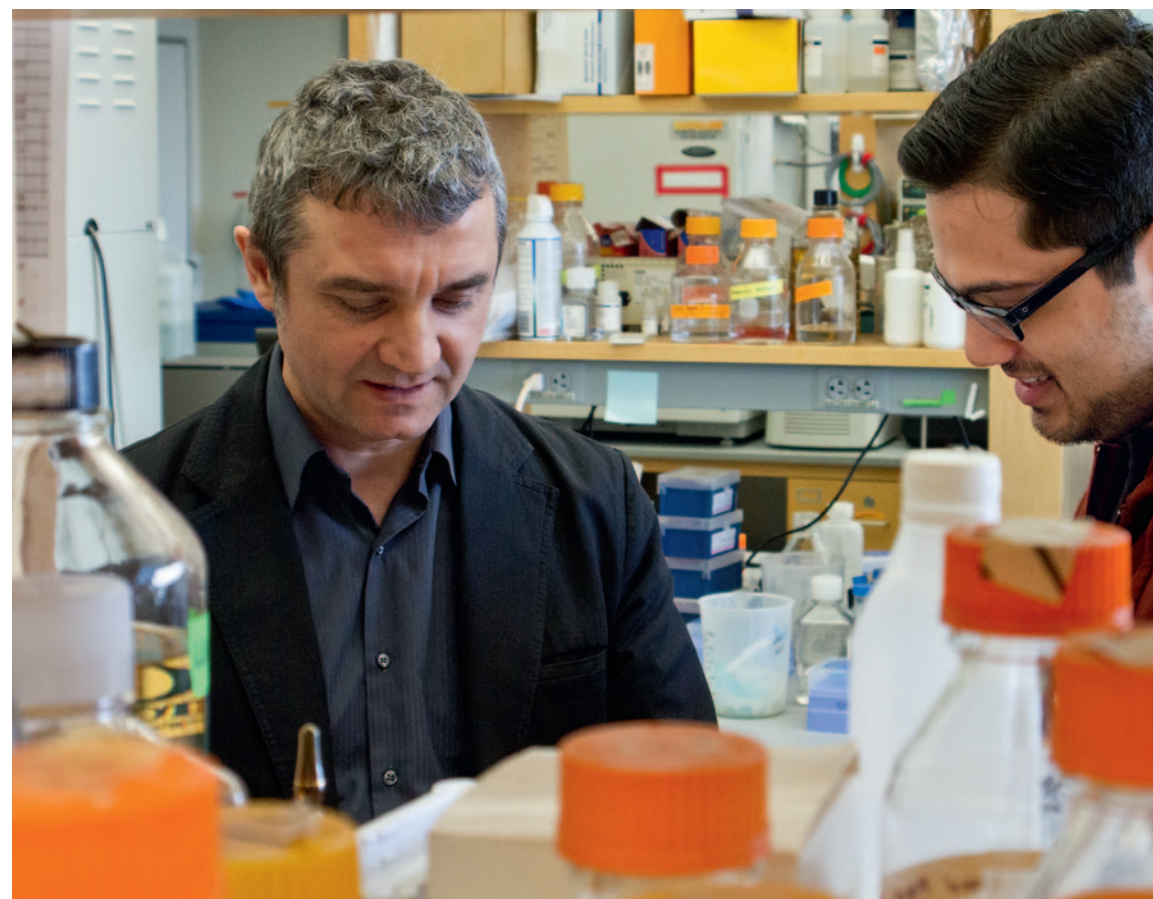
He stayed in very close contact with his mentor, Charles Janeway, who over the years also became a personal friend until Janeway died in 2003. Today he still feels an affinity in thought and in methodology. This includes a desire to answer fundamental questions about immunology, and to let others look into the details. Medzhitov regularly writes commentary or review articles for high-ranking scientific journals that question current theory. In a recent contribution to *Nature*, for example, he addresses the question if there could be an evolutionary explanation underlying the problem of allergies.

In Yale, Medzhitov also met his wife Akiko Iwasaki, a Professor of Immunology. Her research interests focus on the recognition of viruses by the innate immune system. The two researchers share ideas on their way to work – the family lives about 20km from campus – or when the children are in bed. »We do discuss science together, as much as parents with two small children possibly can. Ruslan has a knowledge base that spans biology, mathematics, psychology and other areas of science. His thinking is highly based on evolution, and this helps me think about the problems from a very different angle,« explains Iwasaki.

According to Iwasaki, it is particularly impressive how her husband coaches younger scientists. »Ruslan is extremely generous with his time and resources. He goes beyond his duty to help others no matter what their rank. He makes sure to offer projects to postdocs leaving his lab, to ensure their career success.«

Exchanging ideas after dinner

In Medzhitov's home office, a white board serves to illustrate



Young researchers like Raj Chovatiya can approach Ruslan Medzhitov at any time when they have an interesting result.

the exchange of scholarly ideas. There, friends and dinner guests are invited to share ideas, to allow ideas to spark. Actually, Medzhitov attaches great importance to his private study: it houses his book collection, and is the one place of undisturbed reflection and refuge. »The books that I read are not really related to things I am working on, but they

deal with questions that are fundamental and they give me ideas about how to deal with something else. Many of them actually relate to human psychology, phenomena of the physical world or linguistics. You would be surprised by all the books I collect, but all of them have something in common for me. For example, the way that humans behave

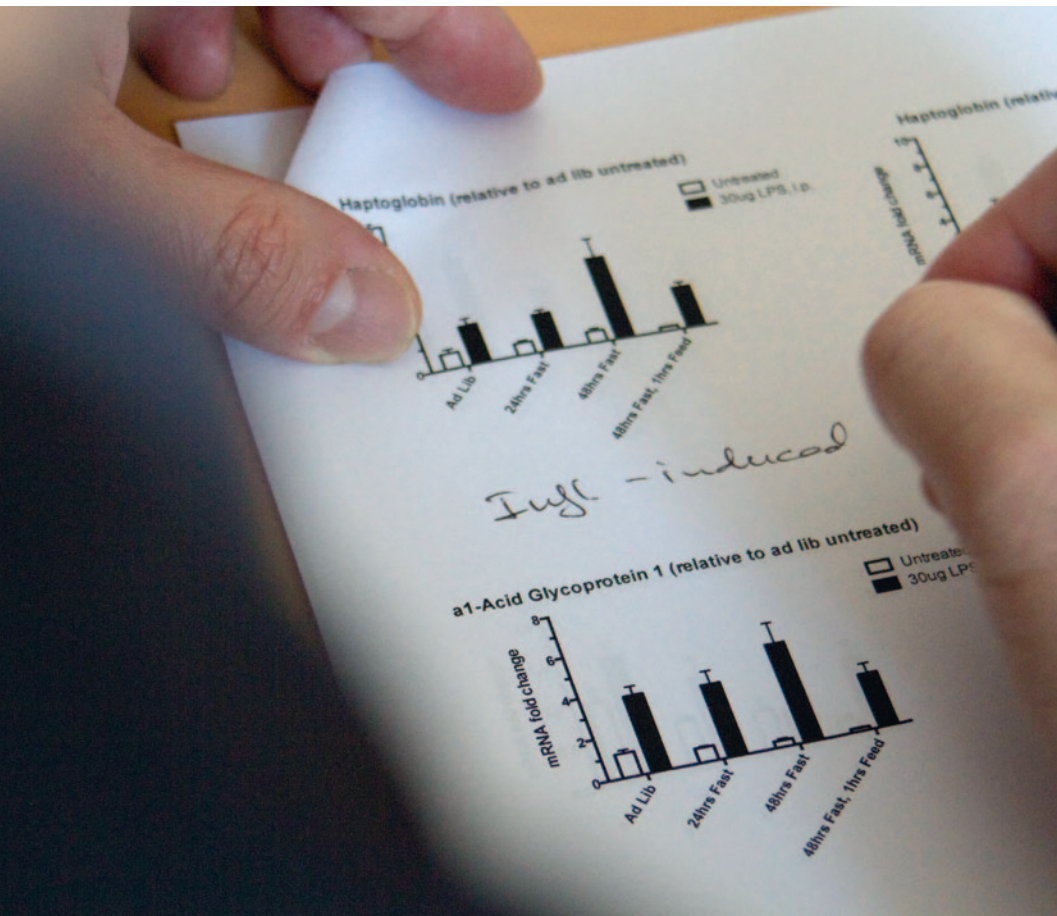
on their own is very different from how they behave when they interact, and I can adapt similar ideas to the way that cells act in the body.«

Thus, among his favorite books are, for example, *Order out of Chaos* by Chemistry Nobel Prize winner Ilya Prigogine and the philosopher Isabelle Stengers, or, *An Introduction to Cybernetics* by the psychiatrist William Ross Ashby. This

is recognized as a definitive work in the field of research in complex systems.

Yet reading isn't enough for Medzhitov. His goal: translating his theories into practice, and finding ways to help humans fight disease. Congratulant Wagner sums it up: »Medzhitov perfectly personifies duality in the sense that he boldly pioneers basic and translational immunology as well as clinical medicine of infectious diseases.«

Ruslan Medzhitov often questions current theory.



Interview: Scientific Questions and Visions

Why do we Actually Feel Sick During an Infection?

When we become infected with a pathogen the immune system tries to get rid of it. Sometimes the costs are very high: Tissue is injured and the patient feels very sick due to the immune response. Awardee Ruslan Medzhitov wants to find out how our body can tolerate bacteria or viruses more effectively (cf. graphics p. 24-25).

Which scientific questions and visions drive your current work?

Humans deal with problems – like infections or any other problem – in three different ways:

1. We try to avoid them.
 2. If that doesn't work, we try to eliminate the problem.
 3. If that doesn't work, we learn to tolerate the disturbance.
- When it comes to infections, the second strategy has been studied extensively by immunologists, but the first and third strategies are almost completely overlooked. I am interested in understanding the mechanisms that allow us to tolerate and survive the presence of infections.

Could you illustrate these questions for us?

Imagine there is some very loud music that you don't like, and that is your problem: First, you can try to avoid it. Or you can turn off the music – this means you eliminate the problem. Or third, you can adapt to the problem, put on headphones and ignore the music. The noise is still there, but with your headphones on, you are happy and you can tolerate it. So you handle the problem by tolerating it – and that has not been studied when it comes to infection.

So in other words: When we have an infection our immune

system can get rid of the pathogen. However all defense mechanisms come with a cost, and sometimes the costs can be so high that they themselves can be perceived as a disease. For example, most symptoms of infectious diseases like fever or fatigue are caused by the immune response itself. This is known as immunopathology. I am interested in determining the mechanisms that protect us from immunopathology and thus promote disease tolerance.

Regarding tolerance, we already have some very famous examples: We colonize billions of microbes in our intestines, we call these commensal microbes. We tolerate them, we don't get rid of them, and we actually need them. And, we have to learn how to tolerate them, how to take advantage of them, and how to benefit from them.

How did you become interested in these questions and why did you choose them as a focus of your work?

These questions are very fundamental and yet they have not been the focus of mainstream immunology. When children come down with an infection this is the typical picture: They exhibit what is known as sickness behavior: they have a fever, they lose their appetite, get sleepy, get very cranky and so on. Then you give them a drug that will reduce

inflammation and you almost completely eliminate all these aspects of sickness behavior. Once the drug starts working, the children return to being completely normal despite still being infected. As soon as the effect of the drug stops, they feel extremely sick again.

So, that makes you think: Why do they even need to feel that sick? Because this reaction is not caused by the pathogen, it's caused by the immune response. I think, there are some evolutionary, physiological reasons why sickness behavior exists and that's what we want to understand.

»I much prefer finding a new direction than following what is already fashionable.«

Ruslan Medzhitov

What are the challenges that you expect to face in this field?

What makes these questions very interesting is also what makes them challenging – the answers are not confined to a single physiological system, but span many diverse aspects of human biology. They have many important implications especially for chronic disease and for dealing with infectious diseases, when no vaccination or antimicrobial drug is available.

In your research: Are there any particular pathways you expect to find?

Some of the pathways I expect to be involved in infectious disease are known, but all characterized in a different context. For example we know how our bodies react to stress or injury. Some of these mechanisms are mediated by the autonomous nervous system or certain hormones.

We also plan to study sickness behavior. That will require studies that are going far beyond the area of immunology, because mostly all aspects of sickness behavior are controlled by a really small area in our brain called the hypothalamus. It is like the control center for the entire organism. It controls our appetite, sleep, temperature – and changes in the hypothalamus lead to sickness behavior. So we want to study how these changes happen and what their role is during infection.

Other pathways I think will be completely new. And they have to do with the way that organisms in general adapt to unfavorable environments. Some animals, when they face

a very harsh environment where there is no food or a very cold temperature, have special forms of adaptation. For example, they may fall into hibernation during which they become very resistant to all kinds of problems. So these will be the pathways that are currently not characterized. And they again will be likely to be mediated by the nervous and endocrine systems.

How are you going to set up your team?

I plan to assemble a team of students and postdocs with diverse backgrounds in immunology, physiology and medicine. A team of investigators with different yet complementary backgrounds can provide the powerful synergy necessary to address complex questions such as those we plan to study. In our lab we currently have about 20 people, seven of them are already working on projects related to infectious disease tolerance and immunopathology. What I am looking for is people who really love science, who are really passionate and motivated and driven by science, and also people who are creative.

One of your mentors and friends was Charles Janeway, who died in 2003. Are there things you adopted from him in your style of working?

Oh absolutely yes. There are many aspects of how I do research that are very, very similar to the way Janeway did it. He would be interested in a very big question and once he got the first proof of concept he would say: OK, this is

solved, others can now figure out the details of that question, so let us go on the next one. I realize now that I am often doing the same. Once we have proof of concept, I then immediately become interested in some other question. And the way that I interact with people in my lab, with my students, is also similar. One of the things that Charlie was passionate about was teaching. I take teaching very seriously as well and really share this passion with him.

What is special about your lab?

We have a different way of thinking about scientific problems. I do like simple questions, but simple questions are not always obvious questions. So I try to avoid the 'mainstream' areas of research that are popular and overcrowded. I much prefer finding a new direction than following what is already fashionable.

People who are very original, who are very creative, they basically realize that they just need to make many hypotheses and most of them will be wrong. I think that's the part that most people cannot really accept easily: That in order to be creative you have to be wrong many times. But when you are right – it will be very important. ↙

Laudation to Ruslan Medzhitov

Pioneering Research that is Beneficial for Humankind

»The Else Kröner Fresenius Award equally considers achievements of the past and visions for the future,« says Professor Stefan H.E. Kaufmann. The expert in infection biology was chair of the selection committee and has high hopes for the awardee and his pioneering approaches.

Why Ruslan Medzhitov? Why has the selection committee unanimously considered Medzhitov's work worthy of the prestigious Else Kröner Fresenius Award? The answer is simple: We wanted to single out the most innovative work in immunology done in the past that promises to have the highest impact on future clinical immunology.

»Medzhitov promises to remain as creative and innovative as he has been in the past.«

Stefan H.E. Kaufmann

Ruslan Medzhitov is honored for his outstanding contributions to the understanding of the molecular mechanisms underlying innate immunity, and for his creative proposal of how to harness his research for measures for infectious and inflammatory diseases.

Following Ilya Mechnikoff

It all began with the discovery of phagocytosis by Ilya Mechnikoff towards the end of the 19th century. Although the critical role of innate immunity in host defense has been appreciated since then, sensing of pathogens by innate immune cells, in molecular terms, remained obscure for another 100 years. In the 1980s, Charles Janeway proposed that conserved molecular patterns expressed by pathogens would be sensed by specific pattern recognition receptors on innate immune cells, which would rapidly induce inflammatory responses and subsequently instruct the adaptive immune system to generate protection. When this proposal was made, Ruslan Medzhitov had just enrolled in a PhD program at the National University of Tashkent, in Uzbekistan. For students in the former Soviet Union, it was hard to keep abreast of the latest findings in science. Yet, one day in the library, Ruslan stumbled over the famous paper of Charles Janeway. This event turned out to be a transformative change in his career. He succeeded in

receiving a postdoctoral fellowship to study in the U.S., first in bioinformatics, and then as member of the Janeway lab. There, the two together embarked on the experimental proof of Janeway's hypothesis. They identified the first human pattern recognition receptor, a cognate of the Toll-like receptor family of insects. In subsequent years, together they published a plethora of seminal papers, which elucidated major steps in the sequence from pathogen recognition to activation of protective immunity.

When Charles Janeway passed away in 2003, Medzhitov continued on his own, but with equal productivity. He demonstrated that innate immune recognition is essential for stimulation of adaptive immunity and elucidated the importance of recognition of symbiotic bacteria for maintenance of physiological homeostasis.

Deep insights into our body's response

The Else Kröner Fresenius Award equally considers achievements of the past and visions for the future. In the future, Medzhitov intends to identify means to stimulate the most appropriate immune response for a given infection. This will have direct consequences for the rational design of tailor-made vaccines against infectious, inflammatory, and malignant diseases, and it will lead to novel anti-inflammatory medicines. Moreover, he will focus on the functional aspects of pathogen sensing, i.e., how the recognition of pathogen invasion via defined molecules is complemented by sensing of discrete harmful functions. This will lead to the development of means to control helminth infections and allergic responses, which are likely sensed via functions rather than molecules.

Medzhitov promises to remain as creative and innovative as he has been in the past. In a nutshell, Medzhitov's accomplishments of the past and his innovative visions for the future are a prodigious combination of the human abilities to propose, to discover, to learn and to translate research into something that is beneficial for all of humankind. ✎



STEFAN H.E. KAUFMANN has been President of the International Union of Immunological Societies (IUIS) since 2010. The biologist serves as Director of the Department of Immunology at the Max Planck Institute for Infection Biology in Berlin and is Professor for Immunology and Microbiology at the Charité University Hospital, Berlin.

A retrospective view

Finding the Winner

By the end of 2011, the ambitious goals and proposed time frame for the Else Kröner Fresenius Award were agreed on. »However, to find an internationally outstanding winner is not an easy task for a foundation that is not based in the field of immunology,« says PhD Susanne Schultz-Hector (Else Kröner Fresenius Foundation). »We are therefore very grateful to have found an ideal partner in the International Union of Immunological Societies.«

The first step was to recruit experts to form a jury. The International Union of Immunological Societies (IUIS) asked all their member societies to identify prominent individuals with immunological expertise. The union has coordinated the activities of immunological societies worldwide since 1968. Based on the suggestions and considering the extent of expertise, as well as representation of nationalities, committee members were nominated. Professor Bengt Samuelsson (Nobel Prize in Medicine, 1982) agreed to participate as a member independent of the IUIS. Altogether seven outstanding experts agreed to take part in the selection of the awardee. Professor Stefan H.E. Kaufmann, as IUIS president, was appointed chairman of the jury. The Else Kröner Fresenius Foundation scientific board was represented by its chairman, Professor Hans-Peter Schuster.

In April 2012, the award was publicly announced and IUIS member societies were asked to propose candidates. Self-nominations, accompanied by two letters of recommendation from internationally leading researchers from two different countries, were also accepted. Nominations at this stage were restricted to an overview of the candidates' most important contributions to immunology and brief consideration of the expected potential of their current and future work. A total of 44 nominations (10 team and 34 individual), were received.

After formal prescreening of nominations by the Else Kröner Fresenius Foundation, the selection committee met in September 2012 to select a short list of candidates. The two major criteria were (1) contribution of groundbreaking discoveries to the progress of immunology, and (2) strong potential to carry out significant future work. This meeting was decisive in selecting six outstanding candidates, two teams and four individuals, all of which were asked to prepare full proposals. These documents were then submitted to experts in the relevant fields of immunology for in-depth written reviews. For each proposal, three to four reviews were obtained.

The committee met again in February 2013 to select the awardee. A very thorough and lively discussion, based on six full proposals and 22 external evaluations, resulted in a unanimous vote for Ruslan Medzhitov – a vote that was happily and also unanimously accepted by the foundation's administrative board. ↩

The Jury of the Else Kröner Fresenius Award

Immunology: A Lot to Offer

When eight top-class researchers from eight countries meet to award 4 million euros to outstanding research in immunology, then there is going to be a lively discussion. All of the immunologists on the jury bring a broad understanding of their discipline with them, but have developed differing expertise over the course of the years.

Sebastian Amigorena is an expert in the field of dendritic cells, the antigen presenting cells that initiate immune responses. Researchers study whether these cells could be implemented in cancer treatment. »So if we could better understand how to manipulate the immune system in cancer, we could then expect major advances in patient treatment.« Midway through the jury meeting, Amigorena said: »In the jury, we are all specialists in different fields. We all have our own opinions about the candidates contributions and projects. But then we exchange ideas, we always discuss, and listen to what the others have to say, and we try to reach a consensus.«

During the course of his career, physician Peter Beverley worked intensively with tumor immunology and more recently increasingly with the infectious disease tuberculosis. »It remains one of the major infectious diseases and it has made a comeback recently because of HIV and coinfection with HIV and tuberculosis.« With the Else Kröner Fresenius Award, he sees an opportunity to bring immunology to a broad public. »It comes as an unusual award. It is not only a prize but it also provides funding for innovative research and that I think will give the field a push.«



Sebastian Amigorena, PhD, Director of the Immunity and Cancer Unit, Institut Curie, Paris, France



Peter Beverley, Emeritus Professor at the University of Oxford, Nuffield Department of Medicine, Oxford, England



Anne Kelso, Professor and Director of the WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Melbourne, Australia

In her field, Anne Kelso especially sees the potential to improve vaccine production. »Vaccines have been hugely successful in lengthening life, saving many children in particular from diseases that we almost don't see anymore. The most famous example is the elimination of smallpox through vaccination, but there are still many infectious diseases which cause severe problems around the world and for which we don't have any vaccine or we don't have very good vaccines. And immunology has a lot to offer in the design of better vaccines or new vaccines for some of these diseases.«



Narinder Mehra, Professor and Head of the Department of Transplant Immunology and Immunogenetics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

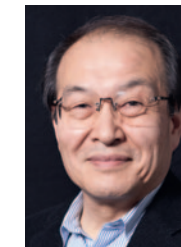
»This is what we need to learn now and make sure: That people who require an organ graft – kidney, or heart or liver – can actually expect to live a normal life,« says Narinder Mehra. He describes a change of paradigm: »In the last century we were concerned that infectious diseases were very high, and they are still high in certain parts of the world. But if we are talking 2013, we are concerned more with autoimmune diseases and cancer, we are concerned with inflammatory diseases. A greater understanding of their immunological basis is essential for their prevention, control and therapy.«



Linda J. Miller, PhD, Associate Dean for Basic Science and Associate Professor, Department of Pathology, New York University School of Medicine, USA

»I was very pleased that the EKFS recognized the fundamental importance of immunology, because I have always felt that immunology is at the core of biomedical science,« says Linda J. Miller. Over ten years ago, she launched *Nature Immunology*, and became the executive editor of *Nature*. Before that she had worked with *Science*. »Immunology encompasses biomedical research from the very molecular to the whole organism. You don't have to narrow down your interests at all when choosing to go into it, and progress in immunology has implications far beyond your own lab bench.«

According to Takashi Saito, about a third of the Japanese population suffers from allergies. He focuses on the function of T cells – a group of white blood cells that is extremely important for the immune system. Different T cells kill infected body cells, help other team players in the immune system, and at the same time regulate the strength of the immune response. Saito would like to influence the immune system in a way that people are no longer so susceptible to allergies. And Saito thinks one step further: »Reducing allergy and increasing strong protection against infection and tumors. That is our major goal.«



Takashi Saito, PhD, Deputy Director of the RIKEN Research Center for Allergy and Immunology, Yokohama, Japan

Bengt Samuelsson shared the 1982 Nobel Prize in Medicine with two colleagues for his research on prostaglandins (messengers of the immune system). The biochemist tries to establish continuity between fundamental research and its application in patient treatment. »People talk today a lot about translational medicine; it has become en vogue, and this is very, very important. But if you don't have anything to translate, then you are in trouble.« One aspect that Samuelsson misses in the current world of research is the possibility of investigating new paths that may not immediately result in clinical application. »And I think this grant which comes with the prize, can contribute to that,« says Samuelsson.



Bengt Samuelsson, Professor at the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

The jury for the Else Kröner Fresenius Award met twice in Germany with representatives of the foundation: On September 25, 2012 in Berlin, and on February 6 and 7, 2013 in a hotel in the Taunus hills (Hesse), while there was still a lot of snow outside. The selection committee was directed by Professor Stefan H.E. Kaufmann. Read his laudation on page 14. For a short film about the jury please go to www.ekfs.de

The Else Kröner Fresenius Award is motivating

An Eye on Young Talent

Through this Award, the Else Kröner Fresenius Foundation also aims to inspire and motivate young talent toward immunology. Two members of Else Kröner Research Colleges talk about how they want to bridge the gap between research and clinical therapy.



Dr. med. Christina Weisheit (29), Assistant Medical Doctor at the Clinic and Polyclinic for Anaesthesiology and Operative Intensive Medicine at the University of Bonn. With the aid of her Else Kröner Fresenius grant she researched the effects of immune cells in changes of heart tissues.

»When I look around my environment, I realize that immunology is becoming more and more important even here at the Venusberg (Bonn). The courses offered to students are increasing in number and quality; we have the Excellence Cluster ›ImmunoSensation‹, medical research in Germany is receiving increasing attention. That is excellent! I would have to search long and hard to find an opportunity abroad that is comparable to one in Bonn. Nevertheless, it is naturally not easy to reconcile clinical therapy and research. My most important springboard

was the grant awarded in the framework of the Else Kröner Research College. Apart from only a few days of weekend duty, I was freed from clinical work and I could fully concentrate on research at the Institutes of Molecular Medicine and Experimental Immunology (IMMEI) in Bonn. In the working group we were concerned with regenerative processes of heart tissue that are observed in patients with chronic high blood pressure. Heart muscle cells are heavily burdened by this activity. Inflammatory processes are initiated and activate cells of the innate immune system, which are involved in tissue regeneration.

Just don't stop asking questions

My dream for the future is a 50/50 solution: Half of my working time I would like to dedicate to research, and the other half to the clinic. Notwithstanding our curiosity and our ambitions, we still need to depend upon good mentors and colleagues; people who we can address our questions to, who give us new impulses when we go off track, and who give us courage when things don't go so well in the lab. Distinctions such as the Else Kröner Fresenius Award and other prizes are a nice reward. One always conducts research on small pieces of the puzzle; it is motivating to occasionally be shown that ›You are doing it right.‹ That is what it is all about, right: Just don't stop asking questions – why?«

»What motivates me: The prospect of all the changes that immunological research can bring about. Enormous therapeutic advances have been achieved, especially in the fight against cancer in recent years. This subject area is truly a bearer of hope. The complexity of immunological processes in the body is fascinating.

For half a year I have been here at the University Clinic in Würzburg as member of the EKFS Research College. In our working group we are concerned with certain leukocytes that act against tumor antigens. Such T cells are in the blood of cancer patients, yet, only in small numbers. In the lab, however, we propagate these self-tumor antagonists. The goal now is that we can generate great numbers of T cells from these cultures in a short period of time. Then, we can return these cells to cancer patients through immunotherapy. Strengthened in this way, the body's immune system can better fight against the cancer.

Is this the right idea?

Within the working group I research how we can obtain such tumor antigen-specific T cells for the treatment of children with muscle and bone cancer. So far, these patients have a very poor prognosis.

Thanks to this grant I have been free from clinical duty for one year. I enjoy time in the lab very much – although the work can sometimes be very frustrating: once an idea is prov-

en false, you have to start over again – one has to get used to this. However, all of the insecurity that research entails, is also what makes it so exciting. Repeatedly, the question arises as to whether the idea posed is right or not. If, and how, research and clinical therapy can be reconciled in the long run – as well as after my specialization as a medical doctor – will be decided in time. It would be great to have dedicated time, also in the future, to concentrate on research of new therapeutic possibilities.«



Dr. med. Matthias Braun (31), Assistant Medical Doctor at the Children's Clinic and Polyclinic at the University Clinic Würzburg. As a grantee of the Else Kröner Fresenius Foundation he is concerned with tumor immunology in children with muscle and bone cancer.

Seven Mysteries of Immunology

On the one hand – on the other hand: Our immune system does things that sometimes appear contradictory or even paradoxical. As much as we know about the immune system – there still remain many open questions, which researchers are searching to answer. An overview.

1 | Harmless?! Yet the body defends itself

What do birch pollen, walnuts, and dust mites have in common? Aside from numerous other triggers, they can lead to allergies. Sneezing, watery eyes, rashes, diarrhea or asthma plague the patient – depending on the particular allergy. About 10 to 30 percent of people living in industrialized countries suffer from some form of allergy. Do these errant immune responses have a deeper meaning, which are derived from human evolution? And why can allergies come and go throughout one's lifetime?

2 | Lifelong training – and nevertheless weak

A lung infection can easily be life-threatening for people that are elderly, because defense against infection deteriorates. A contradiction, you might think: Their defense has trained for a whole lifetime and should be armed against many germs. One explanation immunologists have for this weakness is: In old age there is a shortage in the supply of specific immune cells and the frequency of different cell types changes due to the constant battle. Can doctors influence these processes?

3 | Number one killer worldwide

Among noncommunicable diseases, cardiovascular diseases are the most frequent cause of death worldwide. Approximately 17 million people died due to conditions such as heart attacks or strokes in the year 2008, according to the WHO. Over decades, typical changes occur in the vascular walls, which are ultimately responsible for pathology. Inflammatory processes are fundamentally involved. What could arrest these processes; which cells play a role?

4 | Crohn's disease: is defense failing?

The chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, was long counted among the autoimmune diseases. In such diseases, antibodies or immune cells turn against the body's own substances. Researchers now, however, have other opinions about what this bowel disease might involve. Genetic causes and failure of innate immune defense in the mucous membranes of the intestinal organs are possible reasons for the chronic inflammation. Crohn's disease patients suffer from, among other things, lifelong recurrent diarrhea.

5 | A race against nature

Developers of vaccines and antibiotics have to be at least as fast as nature – because pathogens transform and in their fight for survival continually find ways of deactivating the effects of medicines or vaccines. Especially sophisticated are influenza viruses – therefore we must be newly immunized each year. Will doctors and veterinarians find a universal flu vaccine with lasting effects?

6 | Outwitting defense

In countries that cooperate with the organization Eurotransplant, there were more than 7300 organ (kidney, liver, lung, heart and pancreas) transplants in 2012. The success of organ transplantation critically depends on the suppression of the patient's immune system with medication – without which the body would fight the foreign organ. Usually, this medicine must be taken lifelong. Are there alternative ways, aside from medication, to outwit the immune system of these patients, and thus ease their burden in life?

7 | Fighting cancer

According to the WHO, about 7.6 million people died in 2008 due to cancer. The immune system adopts a dual role in reacting to degenerated cells: On the one hand, certain reactions probably support the growth of malignant tumors, on the other hand, immune cells can help in the fight against tumor cells. If researchers could manage to skillfully manipulate immune cells against cancer, enormous progress would be made for patients.

Do you want to learn even more about immunology?

Not only the heading on these pages carries the title *At the Core of Medicine*, but also a German-English brochure on immunology. The Else Kröner Fresenius Foundation wishes to spread its fascination for this area of research with this brochure. You can inform yourself, for example, about how doctors are searching for the causes of serious autoimmune diseases, or read about the history of two Nobel Prize winners.

For more about the brochure:
www.ekfs.de