Preisverleihung 1981

STIFTUNG PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Heft Nr. 9

«Selbst»-Erkennung in der Immunologie

Spielt aktiver Sauerstoff eine Rolle
in der Karzinogenese?

STIFTUNG
PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Achte Preisverleihung

30. November 1981
Zürich

Heft Nr. 9 der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Kurhausstrasse 28, 8032 Zürich

INHALT

Begrüssung durch den Präsidenten des Stiftungsrates, Herrn Dr. Hans W. Kopp 5

Laudatio von Herrn Professor Dr. Jacques Rüttner auf den ersten Preisträger, Herrn Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel 8

Urkunde für Herrn Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel 11

Kurzbiographie von Herrn Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel 13

Festvortrag von Herrn Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel mit dem Thema: «„Selbst"-Erkennung in der Immunologie» 14

Laudatio von Herrn Professor Dr. Henri Isliker auf den zweiten Preisträger, Herrn Professor Dr. Peter A. Cerutti 53

Urkunde für Herrn Professor Dr. Peter A. Cerutti 57

Kurzbiographie von Herrn Professor Dr. Peter A. Cerutti 59

Festvortrag von Herrn Professor Dr. Peter A. Cerutti mit dem Thema: «Spielt aktiver Sauerstoff eine Rolle in der Karzinogenese?» 60

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta 69

BEGRÜSSUNG ZUR PREISVERLEIHUNG VOM 30. NOVEMBER 1981

Hans W. Kopp

Zum achtenmal schon habe ich die Ehre und das Vergnügen, Sie zur jährlichen Preisverleihungsfeier der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta begrüssen zu dürfen.

In der Einladung finden Sie auch dieses Jahr die Namen zweier Preisträger verzeichnet, nämlich die der Herren Professor Dr. Peter A. Cerutti und Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel. Die Herren Cerutti und Zinkernagel sind der zehnte und der elfte Preisträger der Stiftung. Der Stiftungsrat bittet mich, erneut zu unterstreichen, dass die Reihenfolge der Aufzählung der Preisträger im Programm des heutigen Abends keine Rangfolge beinhaltet. Sie sind uns beide gleich lieb; keiner ist, um mit George Orwell zu sprechen, «gleicher als der andre».

Ganz besonders begrüsst haben wir wiederum die Möglichkeit, aus den deutsch- wie französischsprachigen Bereichen der Schweiz je einen Preisträger auszuzeichnen. Ich sage «Möglichkeit» und meine doch, präziser, die sozusagen «höhere Notwendigkeit», den Leistungen zweier Forscher gerecht zu werden, die in ausserordentlichem Mass die Aufmerksamkeit der Fachwelt auf sich gezogen haben. Beide Preisträger werden uns in ihren Vorträgen mit kleinen Ausschnitten aus ihrer persönlichen und wissenschaftlichen Welt vertraut zu machen versuchen. Die Herren Professor Dr. Henri Isliker und Professor Dr. Jacques R. Rüttner haben es liebenswürdigerweise übernommen, uns in knapper Form in ihre Wertung der bisherigen Entwicklung und damit in die wichtigsten Arbeitsergebnisse der Preisträger einzuführen.

Namens des einstimmigen Stiftungsrats und, wie ich gewiss annehmen darf, von Ihnen allen, meine sehr verehrten Damen und Herren, beglückwünsche ich die Preisträger 1981 der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta, die Herren Cerutti und Zinkernagel, aufs herzlichste zur Würdigung ihrer Persönlichkeit und ihrer fachlichen Leistungen

durch die Überreichung der beiden Cloëtta-Preise dieses Jahres. Mit unserer Gratulation verbinden wir die besten Wünsche für die Zukunft beider Forscher; noch viele schöne Erfolge, aber vor allem auch ein reiches Mass an menschlicher und wissenschaftlicher Befriedigung mögen ihnen weiterhin beschieden sein.
Den Herrn Isliker und Rüttner danke ich bereits an dieser Stelle für ihre Bereitschaft, die Preisverleihung durch die Übernahme der Laudationes rühmenderweise und, wie wir schon jetzt wissen, in rühmlicher Weise mitzugestalten.
Herr Bundesrat Dr. Hans Hürlimann, in dessen Zuständigkeit die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta – soweit sie am Rand mit dem Staat zu tun hat – fällt, hat mich ausdrücklich gebeten, unseren Preisträgern seine persönlichen Grüsse und Wünsche zu übermitteln. Ich tue dies zugleich im Namen von Herrn Dr. Eduard Freitag, Betriebsdirektor der ETH Zürich, den Herr Bundesrat Dr. Hürlimann als persönlichen Vertreter an unsere Feier delegiert hat.
Einmal mehr und wohl noch konsequenter als zum Teil in den Vorjahren darf ich Sie um Ihr Verständnis und Ihre Nachsicht dafür bitten, dass ich auf weitere namentliche Begrüssungen verzichte. Die Liste von Gästen, die der Stiftung und dem Sprechenden teuer sind, ist beeindruckend und lang. Wahre Prominenz aber hat es bekanntlich nicht nötig, bei jeder Gelegenheit auf- und angerufen zu werden. Einer falschen oder nicht vorhandenen Prominenz möchte ich, anderseits, niemanden verdächtigen. So gesehen, wird, wie ich annehmen darf und hoffe, meine Zurückhaltung und Diskretion Sie alle sogar sehr freuen.
Ich möchte nicht schliessen, ohne zur schrittweise sich weiter entwickelnden Tätigkeit der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta ein Wort gesagt zu haben. Der Stiftungsrat hat sich entschlossen, während der nächsten Jahre, beginnend mit 1982, auf die Finanzierung von Forschungsprofessuren einen sehr starken Akzent zu legen. Der Ausdruck «Forschungsprofessuren» ist dabei insofern etwas zu eng, als es generell um die Finanzierung von Stellen für medizinische Forschung an schweizerischen Universitätskliniken und Instituten geht. Im Sinn der amerikanischen «career development awards» werden

die Stellen Forschern mit klinisch-experimenteller oder experimenteller Erfahrung, die sich bereits profiliert haben, aber in der Regel nicht mehr als vierzig Jahre alt sein sollen, zur Verfügung gestellt. Es sollen die Bestrebungen zur Nachwuchsförderung des Schweizerischen Nationalfonds und der Stiftung für medizinisch-biologische Stipendien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften ergänzt werden. Die Cloëtta-Forschungsstellen sind für bereits ausgebildete und selbständig arbeitende Forscher gedacht, die für später frei werdende staatliche Stellen in Betracht kommen. Durch die Schaffung von länger dauernden Forschungsstellen will die Cloëtta-Stiftung dem zu befürchtenden Mangel an Forschernachwuchs als Folge der gegenwärtigen Restriktionen entgegenwirken. Die Unterstützung wird für fünf Jahre zugesprochen, möglich ist eine Verlängerung um in der Regel äusserstens weitere fünf Jahre. Spätestens nach vier Jahren soll eine Bewertung der wissenschaftlichen Leistungen durch die Stiftung erfolgen. Diese dient auch als Grundlage für den Entscheid über eine allfällige Verlängerung. Zusätzliche Bewertungen sind im Prinzip jederzeit möglich. Die Inhaber der Cloëtta-Forschungsstellen müssen zu etwa 80% ihrer Arbeitszeit in der Forschung tätig sein. Gesuche sollen von der jeweiligen Departements-, Klinik- oder Institutsleitung eingereicht werden. Die Stiftung behält sich vor, zur Beurteilung der Gesuche Experten beizuziehen. Weitere Einzelheiten wollen Sie der Neuauflage 1981 des roten Hefts Nr. 1 der Schriftenreihe unserer Stiftung entnehmen; das Heft liegt heute auf und kann jederzeit beim Sekretariat der Stiftung kostenlos angefordert werden.

Fällig ist, last but not least, der Dank an die Eidgenössische Technische Hochschule, bei der wir auch für die Preisverleihung 1981 ein Gastrecht geniessen dürfen, ohne das wir nicht mehr auskommen möchten.

Und damit übergebe ich das Wort Herrn Professor Dr. Jacques R. Rüttner für seine Laudatio auf den ersten Preisträger, Herrn Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel.

LAUDATIO
AUF PROFESSOR DR. ROLF M. ZINKERNAGEL

Professor Dr. J. R. Rüttner

Die Immunologie hat in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts, in ausgesprochenem Masse in den vergangenen 70er Jahren, eine stürmische Entwicklung erfahren und einen dominierenden Einfluss auf die biologische Forschung gewonnen. Die mit anspruchsvollen, subtilen Methoden experimentell erarbeiteten Erkenntnisse über immunologische Vorgänge haben sich als ausserordentlich fördernd erwiesen sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die angewandte praktisch orientierte Forschung. Blickt man einige Jahrzehnte zurück, als sich nur wenige, zumeist Mikrobiologen, mit den klassischen immunologischen Problemen der Vakzination auseinandersetzten, so kann man erst den Aufschwung ermessen, den die Immunologie genommen hat. Die Zahl der heute erscheinenden wissenschaftlichen Publikationen, Fachzeitschriften und Fachbücher geht in die Abertausende. In gleicher Weise hat die Zahl der immunologisch Forschenden aus verschiedensten Disziplinen immens zugenommen und legt beredtes Zeugnis ab von der Faszination, die von der modernen Immunologie ausstrahlt und immer mehr junge Forscher animiert, sich ihr zuzuwenden. Ausschliesslich für immunologische Forschung errichtete Laboratorien sind heute ein nicht mehr wegzudenkender integrierender Teil an vielen Hochschulen und in der pharmazeutischen Industrie. Wesentlich mitbestimmend für diese Entwicklung sind die grossen Erfolge der Biochemie, die Aufklärung der komplexen Strukturen der Antikörper und damit eng verknüpft die Vertiefung der Kenntnisse auf dem Gebiet der Vererbungswissenschaft mit der Aufdeckung genetischer Codes. Sie waren Anlass zur Entwicklung neuer Vorstellungen über die teils schützenden, teils schädigenden Wirkungen immunologischer Vorgänge. Die Impulse sind primär von der humoral orientierten Immunologie ausgegangen, später wurde die Forschung massgeblich mitgeprägt durch die Erkenntnis, dass die im Vertebraten-Organismus als Haupt-

akteure tätigen Lymphozyten, die man morphologisch kaum voneinander unterscheiden kann, in verschiedene Kategorien mit spezifischen Funktionen unterteilt werden können. Die Unterscheidung von B-Lymphozyten, die vorwiegend bei humoralen Immunprozessen mitwirken, von den T-Lymphozyten, die bei der zellulär vermittelten Immunität eine Rolle spielen, hat sich als besonders fruchtbar erwiesen.

Um die Erforschung und Klärung der Prozesse, die bei der zellulär vermittelten Immunität Bedeutung besitzen, hat sich der Preisträger, Prof. Rolf Zinkernagel, hervorragende Verdienste erworben. 1974 gelang es ihm, zusammen mit P. C. Doherty, erstmals zu zeigen, dass zytotoxische Lymphozyten virusinfizierte Zellen nur dann zu vernichten vermögen und damit die Virusvermehrung unterbrechen können, wenn sie und die virusbefallenen Zellen auf der Zellmembran Strukturhomologien aufweisen. Bei diesen Strukturen handelt es sich um die sogenannten starken Transplantationsantigene. Aus dieser Beobachtung, dem Zinkernagel-Doherty-Phänomen, leitete sich die Theorie ab, dass eine doppelte Spezifität der zytotoxischen T-Lymphozyten angenommen werden kann. Die T-Zelle muss einmal das Virusantigen und zum anderen die Transplantationsantigene der Zielzelle erkennen, um ihre zytolytische Wirkung entfalten zu können.

Während seiner Tätigkeit in Canberra und anschliessend in La Jolla hat Rolf Zinkernagel zahlreiche weitere Experimente über die Überwachungsrolle von T-Lymphozyten bei viralen Infektionen erfolgreich durchgeführt. Seine Arbeiten haben weltweit grosse Beachtung gefunden, und kaum in einer neueren Publikation über zelluläre Immunität werden Hinweise auf Zinkernagels Beiträge fehlen; er gehört heute zum Kreis der führenden Immunologen.

Das Institut für Pathologie schätzt sich glücklich, dass Prof. Rolf Zinkernagel 1979 die Berufung als Professor für experimentelle Pathologie angenommen hat. In überraschend kurzer Zeit mit harter Arbeit und zielstrebig ist es ihm und seinen Mitarbeitern gelungen, am Institut ein leistungsfähiges Laboratorium für experimentelle Immunologie zu errichten. Es darf erwartet werden, dass von ihm noch

zahlreiche richtungsweisende Ideen ausgehen werden. In Anerkennung der von Rolf Zinkernagel geleisteten grundlegenden Beiträge zum Verständnis der komplexen immunologischen Vorgänge bei der Infektabwehr wird ihm verdienterweise der Cloëtta-Preis 1981 verliehen. Wir gratulieren und wünschen ihm weiterhin Erfolg.

DER CLOËTTA-PREIS 1981
WIRD

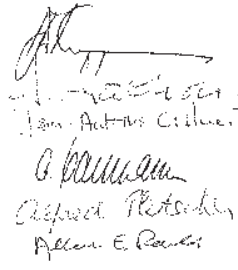
HERRN PROFESSOR DR. MED.

ROLF M. ZINKERNAGEL

GEBOREN 1944, DERZEIT PROFESSOR FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE AM INSTITUT FÜR
PATHOLOGIE DER UNIVERSITÄT ZÜRICH
IN ANERKENNUNG SEINER GRUNDLEGENDEN ARBEITEN ÜBER
DIE ROLLE DER TRANSPLANTATIONSANTIGENE
FÜR DIE ZELLULÄRE IMMUNITÄT
BEI VIRUSINFEKTIONEN VERLIEHEN.

ZÜRICH, 30. NOVEMBER 1981

DER STIFTUNGSRAT



Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel

KURZBIOGRAPHIE
VON HERRN PROFESSOR DR. ROLF M. ZINKERNAGEL

Geburtsdatum	6. Januar 1944
Heimatort	Riehen (BS)
Zivilstand	verheiratet, drei Kinder (geb. 1970/1972/1974)
Schule/Universität	Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium, Basel, Matura 1962 Medizinische Fakultät, Basel Naturwissenschaftliche Prüfung: Sommer 1963 Anatomisch-physiologische Prüfung: Sommer 1964 Ärztliche Fachprüfung: Herbst 1968 Annahme der Doktorarbeit durch Fakultät: Herbst 1970
Arbeitsplätze	
1969	Chirurgische Abteilung, Claraspital Basel (Prof. A. Meier)
1970	Institut für Anatomie, Universität Basel (Prof. R. Schenk)
1970	Postgraduate-Kurs in Experimenteller Medizin, Universität Zürich
1970 bis 1972	Assistent, Institut de Biochemie, Université de Lausanne (Prof. H. Isliker)
1973 bis 1975	Forschungsassistent, Dept. Microbiology, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra (Prof. G. Ada)
1975 bis 1979	Assistent, Associate und full Member, Scripps Clinic and Research Foundation, Dept. of Immunopathology, La Jolla, Calif.
Seit 1980	a. o. Professor für Experimentelle Pathologie, Universität Zürich

«SELBST»-ERKENNUNG IN DER IMMUNOLOGIE

Professor Dr. Rolf M. Zinkernagel

Die zentrale Frage in der Immunologie ist: wie kann ein hochreaktives System zwischen «Selbst» und «Nicht-Selbst» (das heisst fremden Substanzen, Antigene genannt) unterscheiden. Ursprünglich wurde postuliert, dass das Immunsystem alle Lymphozyten mit Spezifität für «Selbst» entweder kontinuierlich eliminiert oder unterdrückt. Ehrlich nannte es den *horror autoxicus* des Immunsystems, heute nennen wir es Toleranz gegen «Selbst», Unresponsiveness gegen «Selbst» usw. Es hat sich bald gezeigt, dass das Vermögen, «Selbst» von «Nicht-Selbst» zu unterscheiden, wie alles in der Immunologie, nicht absolut ist; im Gegensatz zu T-Zellen können vor allem die B-Zellen und die von ihnen produzierten Antikörper zum Teil gegen normales «Selbst» reagieren, unter pathologischen Bedingungen sogar stark (zum Beispiel bei gewissen Autoimmunerkrankungen).

In den vergangenen 13 Jahren haben sich die Ansichten über immunologische «Selbst»-Erkennung stark geändert: einerseits wurden immunologische Netzwerke [4, 9, 13, 18] postuliert, denen «Selbst»-Erkennung zugrunde liegt; anderseits hat sich entgegen den langgehegten Grundvorstellungen der Immunologie gezeigt, dass positive «Selbst»-Erkennung ein fundamentales Prinzip der zellvermittelten Immunologie ist. In der Tat scheint zellvermittelte immunologische Erkenntnis von «Fremd» nur im Zusammenhang mit Erkenntnis von «Selbst» zu erfolgen [10, 19, 20]. Interessanterweise sind die Zelloberflächen, die als «Selbst»-Referenzstrukturen erkannt werden, die altbekannten sogenannten Transplantationsantigene [12, 8]. Transplantationsantigene waren definiert worden als die Zelloberflächenantigene, die bei der Übertragung von fremden Geweben oder Organen deren immunologische Abstossung verursachen. Es ist offensichtlich, dass diese Transplantationsantigene nicht dafür «erfunden» worden sind, den Transplantationschirurgen

die erwünschten Erfolge streitig zu machen. Die Abstossungsreaktion ist stammesgeschichtlich eine alte Erscheinung, zum Beispiel kommt sie auch bei Coelenteraten vor; die immunologische Transplantationsreaktion, wie wir sie heute kennen, gibt es erst seit ein paar Jahren in der Medizin.

Was sind Transplantationsantigene wirklich? Transplantationsantigene sind eine Art Rezeptoren auf Zelloberflächen, die, wenn sie durch den Einfluss von thymusabhängigen Lymphozyten, kurz T-Zellen genannt, betätigt werden, einen bestimmten Einfluss auf die Physiologie der Zielzelle haben. Dies geschieht als Artefakt, auch wenn fremde Zellen transplantiert werden. Im Normalfall geschieht dies im Organismus bei jeder immunologischen Interaktion zwischen einer T-Zelle und irgendeiner anderen Zelle. Transplantationsantigene sind also die Referenzpunkte auf Zellen, die von T-Zellen als «Selbst» immer erkannt werden müssen. Die Wichtigkeit der Rolle von Transplantationsantigenen in allen T-Zell-Interaktionen widerspiegelt sich darin, dass die eigenen Transplantationsantigene nicht nur die Effektorfunktion von thymusabhängigen Lymphozyten vermitteln (zusammengefasst in [20]), sondern zusätzlich die Kapazität der thymusabhängigen Lymphozyten, gegen ein fremdes Antigen zu antworten, positiv oder negativ beeinflussen können [2, 10, 15, 20]. Und darin liegt die Vielfalt der Transplantationsantigene [1, 6, 8] begründet, wegen dieser Vielfalt gibt es ja erst die Transplantations- oder Abstossungsreaktion. Transplantationsantigene sind zwar nicht zum Transplantieren da, es muss aber ergänzend festgehalten werden, dass Transplantationsantigene etwas mit der Transplantationsreaktion zu tun haben, und dies soll einleitend kurz erläutert werden.

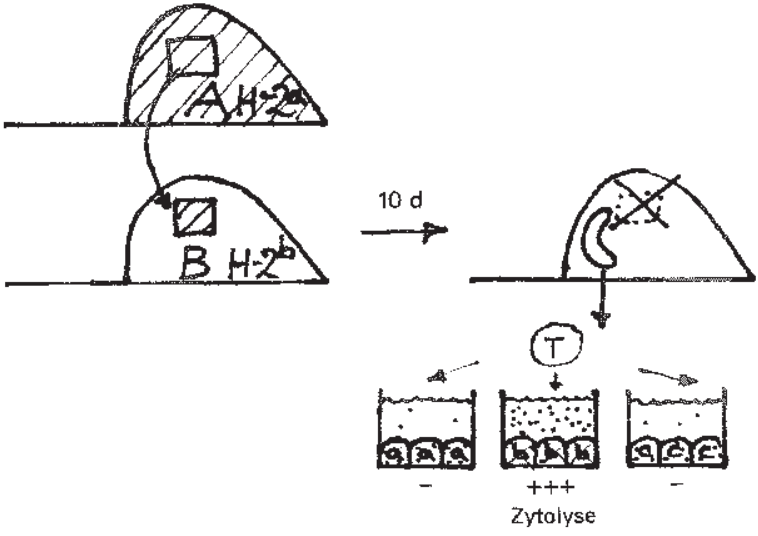
Die immunologische Gewebsabstossung oder Transplantationsreaktion

Wie der Name sagt, sind Transplantationsantigene Antigene, die man entdeckt, wenn man fremde Zellen oder Organe transplantiert [7, 8, 10, 12]. Sie sind vergleichbar den sogenannten Blutgruppenantigenen auf roten Blutkörperchen, nur finden sich Transplantations-

antigene auf den meisten Zellen, vor allem aber auf weissen Blutkörperchen, ausgedrückt. Im Menschen heissen sie HLA-Antigene (HLA für Humane Lymphozyten-Antigene [1, 6, 8]), in der Maus sind es die H-2-Antigene [12] (H-2 steht für das zweite Histokompatibilitätsantigensystem, das Gorer in den 1930er Jahren gefunden hatte). Es ist offensichtlich, dass sich die Individuen einer Art bezüglich der Transplantationsantigene unterscheiden müssen, sonst würde man keine immunologische Reaktion und Abstossung auslösen. In der Tat sind Transplantationsantigene stark polymorph [1, 6, 8], das heisst sie sind sehr vielfältig, viel vielfältiger als zum Beispiel die klassischen Antigene der roten Blutkörperchen des AB0-Systems, wo es nur 3 allele Formen A, B, 0 gibt.

Damit wir die wirkliche Funktion von Transplantationsantigenen verstehen können, müssen wir also zu erklären versuchen, warum es so viele verschiedene Transplantationsantigene gibt, warum Transplantationsantigene polymorph sind.

Wie wird die Transplantationsreaktion gemessen? Man hat schon lange begonnen, Mäuse zu züchten, die genetisch identisch sind [12]. Von diesen sogenannten Inzuchtmäusen gibt es zum Beispiel einen Stamm A mit den Transplantationsantigenen $H\text{-}2^a$ und einen Stamm B ($H\text{-}2^b$). Ein Hauttransplantat, das sich vom Empfänger in den klassischen Transplantationsantigenen unterscheidet, wird in der Regel sehr rasch in etwa 8 bis 12 Tagen abgestossen *(Figur 1* [7, 12]*)*. Diese Abstossung wird vor allem durch zellvermittelte Immunität und nicht durch Antikörper verursacht. Man kann die zelluläre Immunantwort auch im Reagenzglas nachweisen; während der immunologisch bedingten Abstossung werden unter anderem immune thymusabhängige Lymphozyten, also T-Zellen, induziert, die *in vitro* zellzerstörend sein können [7]. In einer Maus $H\text{-}2^b$ können zellzerstörende, zytotoxische T-Zellen gegen $H\text{-}2^a$ erzeugt werden, die *in vitro* auf Gewebszuchtzellen vom Typ $H\text{-}2^a$ nachgewiesen werden können (Figur 1). Zu diesem Zweck markiert man Zielzellen $H\text{-}2^a$ oder $H\text{-}2^b$ oder $H\text{-}2^c$ mit einer radioaktiven Substanz, nämlich ^{51}Cr, gibt sie dann bei 37° in kleinen Reaktionsgefässen zusammen mit immunen Lymphozyten und stellt dann fest, wieviel Radioaktivität in den



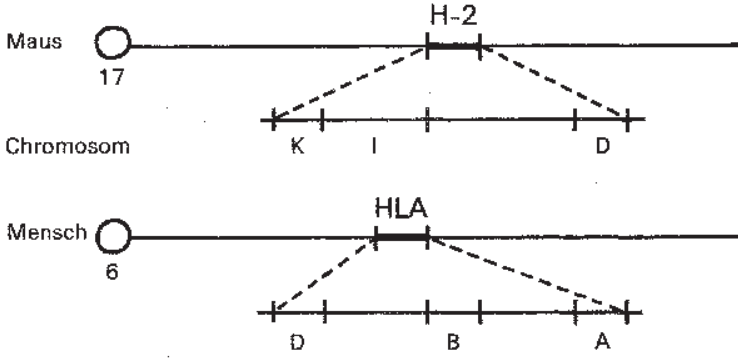
Figur 1
Die Transplantations- oder Abstossungsreaktion: Haut von einer Maus A mit den Transplantationsantigenen H-2^a wird von einer Maus B (H-2^b) als fremd in etwa 10 Tagen abgestossen. Wenn um diese Zeit der Abstossung thymusabhängige Lymphozyten (T-Zellen) aus der Milz geprüft werden gegen Zielzellen H-2^a, H-2^b oder H-2^c, zerstören die immunen T-Zellen die H-2^b-(B)-Zielzellen. Die Zielzellen werden mit einer radioaktiven Substanz (Chrom ^{51}Cr) markiert; bei der Zerstörung wird Radioaktivität in den Überstand abgegeben; die Konzentration von Radioaktivität im Überstand ist ein direktes Mass der Zerstörung von Zielzellen.

Überstand geht. Da tote Zielzellen das radioaktive ^{51}Cr sehr schnell entlassen, ist die Konzentration von ^{51}Cr im Überstand ein direktes Mass für die Zerstörung von Zielzellen. Dieser Test ist von Brunner und später zusammen mit Cerottini in Lausanne ausgearbeitet und populär gemacht worden [7]. Der ^{51}Cr-Zytotoxizitätstest hat den Vorteil, dass er technisch sehr einfach ist und einzig und allein die zellzerstörende Interaktion von 2 Zellen, einer immunen T-Zelle mit einer markierten Zielzelle, testet.
Dank dieser relativ einfachen experimentellen Methoden wurde von den Mäusegenetikern und den Transplantations-Immunologen ana-

lysiert, wo die starken Transplantationsantigene genetisch kodiert sind. Bei der Maus findet sich der Genokomplex für Transplantationsantigene H-2 auf dem 17. Chromosom und ist in mehrere Unterregionen K, I, D aufgeteilt [8, 12]. Der menschliche Genkomplex für Transplantationsantigene – HLA – liegt auf dem 6. Chromosom und ist vergleichbar in A-, B- und D-Regionen unterteilt [8] *(Figur 2)*. Mit genetisch definierten Mäusen konnte gezeigt werden, dass Hautabstossungen sehr rasch geschehen, wenn Empfänger und Hautspender sich nur in der K- oder D- oder in der I-Region unterscheiden [7]. Interessanterweise erzeugt ein fremdes K- oder D-Transplantat vor allem immune T-Zellen, die zellzerstörend, das heisst zytotoxisch sind, während fremde I-Transplantate nicht zytotoxische T-Zellen, dafür aber zum Beispiel proliferierende T-Zellen anregen [7, 12].

Hinweise für eine biologische Funktion von Transplantationsantigenen

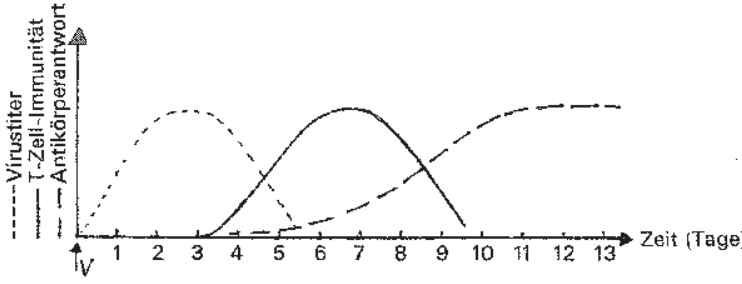
In den 60er Jahren, während denen die Transplantationsantigene und deren Genetik und die Abstossungsreaktion studiert wurden, wurden verschiedene Beobachtungen gemacht, die darauf hinwiesen, dass die Transplantationsantigene irgendwie etwas mit der Immunreaktivität von Mäusen zu tun haben *(Tafel I)*. Die Empfindlichkeit gegen Tumorentwicklung hängt mit Transplantationsantigenen zusammen, und die Antikörperantwort variiert mit den Transplantationsantigenen. Anfang 1970 wurde dann von Kindred und Shreffler [11] und Katz und Benacerraf [10, 2] entdeckt, dass gereinigte T-Lymphozyten und antikörperproduzierende B-Zellen nur zusammenarbeiten, wenn sie die gleichen Transplantationsantigene tragen. Diese Experimente und vor allem Studien über T-Zell-Immunität gegen Viren zeigten, dass im Gegensatz zu Antikörpern T-Zellen nicht nur eine Spezifität für ein fremdes Antigen X haben *(Tafel II)*, sondern noch eine Spezifität für die eigenen «Selbst»-Transplantationsantigene ausdrücken. T-Zellen können fremdes Antigen also nur auf Zelloberflächen erkennen, und dies nur, wenn sie dabei «Selbst»-Transplantationsantigene *(Tafel III)* miterkennen.



Figur 2
Die Genkomplexe für die wichtigen Transplantationsantigene: Die wichtigen Transplantationsantigene werden bei der Maus auf dem 17. (H-2), beim Menschen auf dem 6. Chromosom (HLA) kodiert. Diese Gene stellen nur einen sehr kleinen Teil des totalen Genmaterials dar (weit weniger als 0,01 %). Angegeben ist die Unterteilung der Genkomplexe für Transplantationsantigene: H-2 K, I, D bei der Maus, HLA-D, B, A beim Menschen. H-2 I entspricht funktionell und strukturell HLA-D, H-2 K, D entsprechen HLA-B, A.

Immunität gegen infektiöse Erkrankungen

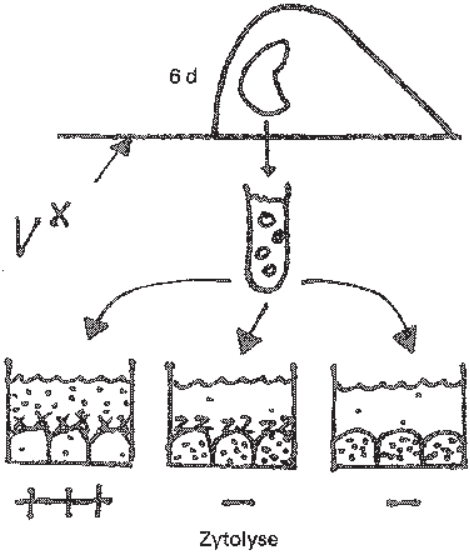
Diese Erkenntnis kam vor allem aus einem altmodischen Gebiet der Immunologie, der Immunologie von infektiösen Krankheiten. Es gibt viele Hinweise dafür, dass das Immunsystem sich in höheren Wirbeltieren unter dem Evolutionsdruck der infektiösen Krankheiten, Viren und Bakterien entwickelt hat (Kinder, die nicht fähig sind, T-Zellen oder Antikörper zu produzieren, sind sehr anfällig gegenüber Viren und Bakterien; auch wenn man versucht, die Transplantationsreaktion bei nierentransplantierten Patienten mittels allgemeiner Immunosuppression zu unterdrücken, folgt sofort die Gefahr der infektiösen Krankheit).
Unter der Annahme, dass in Vertebraten Immunität vor allem etwas mit der Kontrolle von infektiösen Erregern zu tun hat, soll als Beispiel eine Modellinfektion beim Menschen oder der Maus analysiert werden: die Pockenvirusinfektion.



Figur 3
Schematischer Verlauf einer Virusinfektion und der dabei ausgelösten Immunreaktionen: Virus vermehrt sich nach der Infektion im Wirt. Nach dem 3. Tag fallen Virustiter relativ rasch ab, gleichzeitig kann man immune T-Zellen nachweisen. Der Verlauf von Virustiter und T-Zell-Aktivität ist ähnlich, nur dass die T-Zell-Antwort etwa 3 Tage verschoben ist. Antikörper können erst etwas später nachgewiesen werden, sie bleiben aber im Gegensatz zu den T-Zellen, welche rasch abfallen, längere Zeit (bis zu Jahren) in relativ hohen Konzentrationen im Blut nachweisbar.

Wenn Pockenviren via Hautkontakt Epithelzellen infizieren *(Fig. 3)*, gelangen sie von dort zum lokalen Lymphknoten, dort findet Virusvermehrung vor allem in Makrophagen statt, und das Virus wird via Lymph- und Blutgefässe gestreut und verursacht weitere, sogenannte sekundäre Gewebsschäden, zum Beispiel in der Leber und der Haut [5, 17]. Pockenviren sind zellzerstörend, das heisst sie usurpieren den zellulären Haushalt so komplett, dass er fast ausschliesslich der Virusproduktion dient; die Wirtszelle geht dabei zugrunde. Die Immunantwort gegen Pockenviren ist mannigfaltig und gestaffelt; zelluläre Immunantworten können relativ früh gemessen werden, wenn Antikörper noch nicht nachweisbar sind. Demgegenüber klingen T-Zell-Antworten oft sehr schnell ab, während Antikörperspiegel lange erhöht bleiben [5, 17].
Die T-Zell-Antwort kann *in vitro* am einfachsten und überzeugendsten mit dem Zytotoxizitätstest gemessen werden *(Figur 4)*. Im Falle der zellvermittelten Immunität gegen intrazelluläre Parasiten wird vom Wirt jedoch kein fremdes Transplantat oder keine fremde Zelle zerstört, sondern virusinfizierte eigene Zellen.

Was haben zellzerstörende T-Zellen bei der Abwehr gegen Viren zu suchen? Es scheint paradox, dass Immunschutz gegen zellzerstörende Viren selbst durch Zellzerstörung vermittelt werden soll! Wenn ein Virus eine Zelle infiziert, entlässt es, nach der Absorption an die Zelle, das genetische Material in die Zelle, hinterlässt aber oft (zum Beispiel Parainfluenzaviren) auf der Zelloberfläche Fussspuren oder induziert früh die Synthese von viralen Antigenen auf der Zellmembran (zum Beispiel Pocken- und Arborviren). Diese Antigene

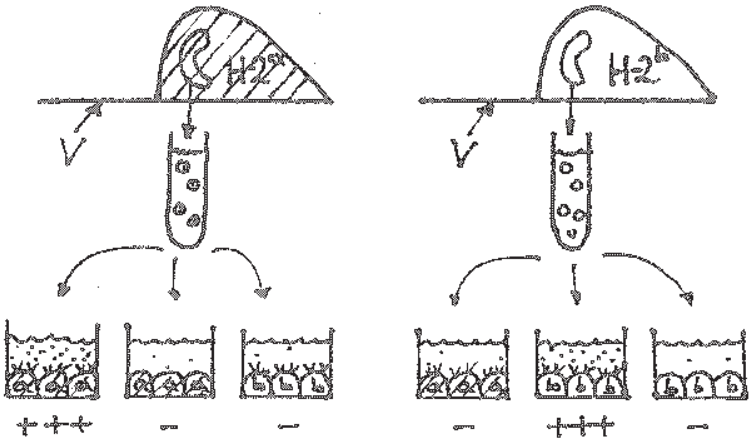


Figur 4
Zytotoxizitätstest zum Nachweis virusspezifischer T-Zellen: Virusspezifische T-Zellen können am einfachsten *in vitro* gemessen werden mit dem ^{51}Cr-Zytotoxizitätstest (vergleiche Figur 1). Sechs Tage (d) nach der Infektion mit Virus X werden T-Lymphozyten aus der Milz getestet auf mit radioaktivem ^{51}Cr markierten Zielzellen, die entweder mit dem gleichen Virus X, einem nicht verwandten Virus Z oder nicht infiziert worden sind. Radioaktivität wird nur freigesetzt durch Zielzellzerstörung von X-infizierten Zielzellen (+++).

können von T-Zellen erkannt werden. Während der Virusvermehrung werden einerseits das genetische Material repliziert und andererseits verschiedene virale Proteine hergestellt. Während der Zeit nach der Absorption bis zum Zusammensetzen der neuen Viren ist kein vermehrungsfähiges Viurspartikel nachweisbar, deshalb wird diese Zeitspanne Eklipsphase der Virusinfektion genannt. Wenn die infizierte Zelle während dieser Eklipsphase zerstört wird, kann Virus eliminiert werden (eine Möglichkeit, die experimentell nachgewiesen werden konnte [20]). Zytotoxische T-Zellen können also während der frühen Phase der Infektion die Zielzellen zerstören und damit das Virus eliminieren oder während einer Infektion mit einem nichtzytopathogenen Virus jederzeit die Virusfreisetzung anhalten. Sollten die T-Zellen zu spät kommen und die Virusnachkommen schon zusammengesetzt sein, werden sie bei der nächsten Infektionsrunde die Viren eliminieren, oder freigesetzte Viren können durch weitere Immunmechanismen eliminiert werden, wie aktivierte Makrophagen, Antikörper usw. Der Ausgang der Virusinfektion wird also wesentlich bestimmt durch das Rennen zwischen Zellzerstörung durch Viren und Zellzerstörung durch T-Zellen.

«Selbst»-Erkennung durch T-Zellen

Zufällig und völlig unerwartet wurde beobachtet [20], dass immune T-Zellen von Mäusen vom Inzuchtstamm H-2^a zwar infizierte H-2^a-Zellen zerstören konnten, dass aber immune T-Zellen von Mäusen vom Inzuchtstamm H-2^b, die mit dem gleichen Virus immunisiert worden waren, die infizierten Zielzellen, die vom Mausstamm H-2^a herstammten, nicht zerstören konnten *(Figur 5)*. Es war aus verschiedenen anderen Experimenten klar, dass die Mäuse H-2^b auch immun waren gegen das Virus. Im kreuzweise ausgeführten Zytotoxizitätstest wurde nachgewiesen, dass virusimmune T-Zellen von H-2^b infizierte Zielzellen vom Typ H-2^b, aber nicht vom Typ H-2^a zerstören konnten *(Tafel III, Figur 5)*. Daraus geht klar hervor, dass virusimmune zytotoxische T-Zellen nicht nur das Virus erkennen, sondern noch etwas dazu, nämlich «Selbst»-H-2^a oder «Selbst»-H-2^b.

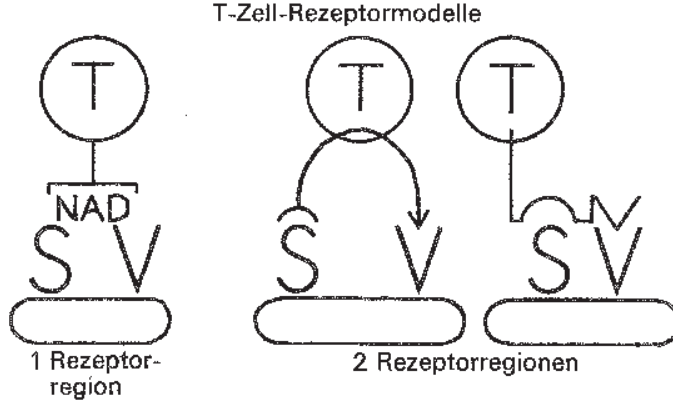


Figur 5
Doppelspezifität von T-Zellen: «Selbst»-Erkennung von «Selbst»-Transplantationsantigenen. Virusspezifische T-Zellen von virusinfizierten Mäusen H-2^a und von Mäusen H-2^b wurden auf infizierten oder nicht infizierten Zielzellen geprüft. Virusimmune T-Zellen von H-2^a-Mäusen zerstören nur infizierte H-2^a-Zielzellen, aber nicht mit dem gleichen Virus infizierte H-2^b-Zielzellen. Umgekehrt zerstören virusimmune T-Zellen von H-2^b-Mäusen nur infizierte H-2^b-Zielzellen, nicht aber infizierte H-2^a-Zielzellen. Nichtinfizierte Zellen werden von den immunen T-Zellen nicht zerstört. Immune T-Zellen haben also eine zweifache Spezifität für Virusantigene einerseits und für «Selbst»-H-2^a oder H-2^b andererseits. (Es sei darauf hingewiesen, dass T-Zellen von virusimmunen Mäusen H-2^a nicht gegen uninfizierte H-2^b aktiv sind, dies aber dann sein könnten, wenn sie zuerst gegen die H-2^b-Transplantationsantigene immunisiert worden wären, wie in Figur 1 illustriert.)

Was wird in der Maus durch zytotoxische virusspezifische T-Zellen als «Selbst»-H-2^a erkannt? Und was in einer Maus H-2^b als «Selbst»-H-2^b?

Mittels genetisch definierter Mäuse, die zum Studium der Abstossungsreaktion entwickelt worden waren, wurde nachgewiesen, dass «Selbst»-H-2^a oder «Selbst»-H-2^b die eigenen Transplantationsantigene sind *(Tafel III)*. Innerhalb des Genkomplexes, der die Transplantationsantigene kodiert, gibt es verschiedene Regionen. Wenn

virusimmune T-Zellen auf infizierten Zielzellen getestet werden, die nur die K- oder D-Region gemeinsam haben, ist Lyse messbar, nicht aber wenn nur die I-Region gemeinsam ist *(Tafel III,* [20]*)*.
Zusammenfassend kann man festhalten, dass Transplantationsantigene die T-zellvermittelte Effektorfunktion in der Zielzelle auslösen *(Tafel IV)*. K- und D-Strukturen der Maus oder HLA-A und -B beim Menschen scheinen die vorperforierten Stellen auf allen Zellen zu sein, wo T-Zellen die immunologisch spezifische Zellzerstörung am leichtesten anregen können, während I-kodierte Strukturen oder HLA-D, die nur auf lymphohaemopoietischen Zellen ausgedrückt sind, eher Differenzierungssignale an T- oder B-Zellen oder Makrophagen empfangen. Die Lymphozyten, die anatomisch nicht in einem geschlossenen Gewebeverband zusammengeschlossen sind,



Figur 6
T-Zell-Erkennung: Zwei Modelle, um die Doppelspezifität von T-Zellen zu erklären. Im 1-Rezeptor-Modell wird postuliert, dass T-Zellen weder das fremde (virale) Antigen V allein noch das «Selbst»-H-2 (S) allein erkennen, sondern eine neoantigene Determinante NAD (altered self), die bei der Interaktion von «Selbst»-H-2 mit dem fremden Antigen entsteht.
Das 2-Rezeptor-Modell schlägt vor, dass T-Zellen zwei Rezeptorqualitäten, eine für die Erkennung von «Selbst»-H-2, die andere für die Erkennung des fremden Antigens (V) besitzen; diese können auf einem Molekül oder auf zwei funktionell verbundenen Molekülen sein.

benützen starke Transplantationsantigene als ihr zellspezifisches Kommunikationssystem. Dies sondert sie funktionell klar gegenüber allen anderen Zellen ab und gibt ihnen eine funktionell definierte Einheit.

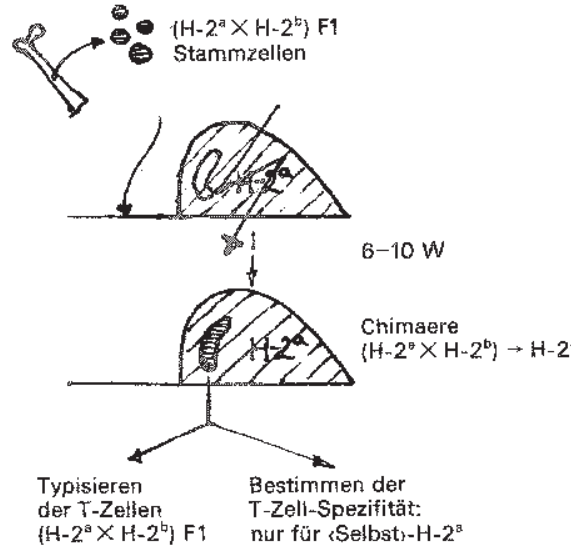
Die ungelöste Frage ist, wie erkennt die T-Zelle «Selbst»-Transplantationsantigene und wie erkennt sie das fremde, zum Beispiel virale Antigen? Es sind zwei Modelle für die T-Zell-Erkennung vorgeschlagen worden *(Fig. 6)*, um diese Doppelspezifität von T-Zellen zu erklären [20]. Entweder besitzen T-Zellen eine einzige Rezeptorstelle, die weder «Selbst»-Transplantationsantigene noch das fremde Antigen allein erkennen, sondern nur eine *neue Antigen-Determinante,* die als Produkt der Interaktion von «Selbst»-Transplantationsantigenen und fremden Antigenen entsteht, das heisst T-Zellen erkennen verändertes «Selbst» («altered self»); oder T-Zellen haben zwei Rezeptorstellen, eine für «Selbst»-Transplantationsantigene und eine für das fremde Antigen. Welches dieser Modelle richtig ist, ist zurzeit experimentell ungeklärt. Die Transplantationsreaktion gegen fremde Transplantationsantigene, von der wir ausgegangen sind, ist also ein Sonderfall, wo die vorperforierte Stelle zugleich auch das fremde Antigen ist; in diesem Fall scheint die T-Zelle nicht auf die Doppelspezifität angewiesen zu sein. Wie dies im Detail geschieht und welche der hypothetischen Rezeptoren beteiligt sind, ist immer noch unklar (Übersicht in [10, 20, 12]).

T-Zell-Differenzierung und Erkennung von «Selbst»-Transplantationsantigenen

T-Zellen unterscheiden sich von B-Zellen und deren Produkt, den Antikörpern, in 2 Punkten, sie müssen im Thymus einen Differenzierungsschritt durchmachen und erkennen fremdes Antigen nur zusammen mit «Selbst»-starken Transplantationsantigenen ausschliesslich auf Zelloberflächen. Experimente während der vergangenen vier Jahre haben gezeigt, dass diese beiden Hauptmerkmale zusammenhängen: «Selbst»-Erkennung durch T-Zellen wird während der Reifung im Thymus so selektioniert, dass die starken Trans-

plantationsantigene des Thymus als «Selbst» erkannt werden; also ist «Selbst»-Erkennung nicht ein genetisch fixiertes Merkmal, sondern ein aus einer Vielzahl von in der Spezies vorgegebenen Möglichkeiten selektionierter Phänotyp [3, 19].

Diese Erkenntnis wurde im wesentlichen durch folgende Experimente erbracht *(Tafel V)*. (H-2^a × H-2^b)-F1-heterozygote Mäuse (Nachkommen von einer H-2^a-Mutter und einem H-2^b-Vater), die aus genetischen Gründen (zum Beispiel sogenannte nackte [nude] Mäuse) oder experimentell weder Thymus noch reife T-Zellen besitzen, werden mit einem Thymus vom parentalen Typ H-2^a transplantiert [19]. Die neu differenzierenden T-Zellen solcher Mäuse erkennen nur H-2^a als «Selbst», nicht aber H-2^b *(Tafel V)*. Umgekehrt, wenn die selben Mäuse einen H-2^b-Thymus erhalten, sind die differenzierenden T-Zellen spezifisch für «Selbst»-H-2^b. Genetisch hätten (H-2^a × H-2^b)-F1-Stammzellen beide Selbsterkennungsspezifitäten für H-2^a und für H-2^b ausdrücken können, davon ist aber durch den Thymus nur die eine selektioniert worden. Eine zweite Gruppe von Experimenten *(Fig. 7, Tafel VI)* erwies, dass pluripotentielle Stammzellen vom Typ H-2^a, die in einem Thymus von (H-2^a × H-2^b)-F1-Typ reifen, Restriktionsspezifität für «Selbst»-H-2^a oder aber für «Selbst»-H-2^b ausdrücken können. Hier und in ähnlichen anderen Experimenten haben Stammzellen «gelernt», neben der genetisch erwarteten Spezifität für «Selbst»-H-2^a noch eine neue zusätzliche, nämlich für H-2^b auszudrücken. Der Thymus, von dem man seit 20 Jahren gewusst hatte [16], dass er in der T-Zell-Reifung eine ausschlaggebende Rolle spielt, beeinflusst die Selektion der Erkennung von «Selbst». Es ist heute aber noch nicht klar, welche Zellen innerhalb des Thymus, ob epitheliale Zellen oder makrophagenartige Zellen, bei dieser Selektion ausschlaggebend sind. Es ist noch offen, ob diese «Selektion» eine preferenzielle Vermehrung (positive Selektion) von T-Zellen oder aber Suppression der Lymphozyten bedeutet, die nicht thymische Transplantationsantigene erkennen. Diese Experimente haben gezeigt, dass die Erkennung von «Selbst» nicht genetisch fixiert ist, sondern eine Fähigkeit ist, die die T-Zellen während der Reifung im Thymus auszudrücken beginnen und die selek-



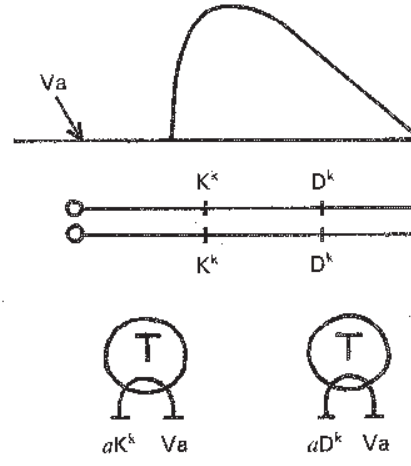
Figur 7
Beeinflussung der «Selbst»-Erkenntnis durch Transplantationsantigen des Thymus in Knochenmarks-Chimaeren: Pluripotentielle Stammzellen vom Knochenmark von (H-2^a × H-2^b)-F1-Mäusen wurden auf tödlich bestrahlte Mäuse H-2^a übertragen, um sie vom Tod zu retten. Nach 6 bis 8 Wochen (W) war die Immunreaktivität der bestrahlten Mäuse wieder hergestellt, da T-Zellen aus den Knochenmarkszellen vom (H-2^a × H-2^b) im Thymus des H-2^a-Wirtes herangereift waren. Nach der Infektion dieser (H-2^a × H-2^b) → H-2^a-Chimaere wurden immune T-Zellen aus der Milz bezüglich deren Herkunft (H-2^a × H-2^b) F1 und deren Spezifität für «Selbst»-H-2 getestet (siehe Tafel VI). Die T-Zellen der Chimaere konnten nur H-2^a (des Wirtes) als «Selbst» erkennen, obwohl sie selbst vom (H-2^a × H-2^b)-F1-Typ waren. Also hat die Reifung dieser T-Zellen im Wirt H-2^a die «Selbst»-Erkennung für «Selbst»-H- 2^a selektioniert.

tioniert wird. Diese Fähigkeit, «Selbst» zu erkennen, scheint klonal unter den T-Zell-Vorläufern verteilt zu sein, so dass ein T-Zell-Vorläufer nur eine Spezifität für ein bestimmtes Transplantationsantigen ausdrücken kann [19, 20]. Die T-Zell-Vorläufer, die «Selbst» erkennen können, so wie es im Thymus ausgedrückt ist, werden in der wei-

teren Reifung und Vermehrung irgendwie bevorzugt, so dass die T-Zell-Population in der Peripherie vor allem «Selbst» erkennt, wie es im Thymus und auf den T-Zell-Vorläufern und den anderen lymphohaemopoietischen Zellen ausgedrückt ist. Wie weit die bevorzugte Erkennung von «Selbst»-Transplantationsantigenen auch beeinflusst wird durch die Antigen-präsentierenden Zellen in der Peripherie (zum Beispiel Makrophagen und anderen Lymphozyten), wird zurzeit abgeklärt [14, 20].

Regulation der Immunantwort durch Transplantationsantigene

Der Schlüssel zum Verständnis der Transplantationsantigene ist die Vielfalt von Transplantationsantigenen in einer Population. Die wahrscheinlich überzeugendste Erklärung für diesen extremen Polymorphismus von Transplantationsantigenen liegt in der Tatsache, dass die Fähigkeit einer Maus oder eines Menschen, eine zelluläre Immunantwort zu machen, irgendwie von den Transplantationsantigenen abhängig ist. Wie sich der Zusammenhang zwischen Spezifität der T-Zellen für «Selbst»-Transplantationsantigene und Reaktivität gegen das fremde Antigen erklären lässt, ist zurzeit ein fruchtbares Feld wilder Spekulationen [2, 20, 28, 33]. Die experimentelle Beobachtung ist folgende:
Nimmt man Inzuchtmäuse vom Stamm H-2^k, die also zwei identische Gegensätze und darum ein K^k- und D^k-Transplantationsantigen besitzen, erwarten wir, dass zwei Arten von zytotoxischen T-Zellen gegen Virus induziert werden *(Fig. 8)*, nämlich solche T-Zellen, die spezifisch sind für «Selbst»-K^k und andere für D^k. Wir würden erwarten, dass es etwa gleich viel von jeder Spezifität gibt *(Fig. 8)*.
Dies ist aber *nicht* der Fall [2, 15, 20]; zum Beispiel gegen Pockenviren gibt es viele von den «Selbst»-K^k- und weniger oder keine D^k-spezifischen T-Zellen; gegen LCMV werden keine oder wenig T-Zellen erzeugt, die spezifisch sind für «Selbst»-K^k und LCMV, aber viele sind spezifisch für «Selbst»-D^k und LCMV *(Fig. 8)*. Bei einem anderen Mausstamm H-2^b mag es umgekehrt sein. Das bedeutet, dass die Fähigkeit zu einer zellulären Immunantwort und das



Expected:	50	:	50
Found for Vaccinia:	99	:	1
For LCMV:	20	:	80

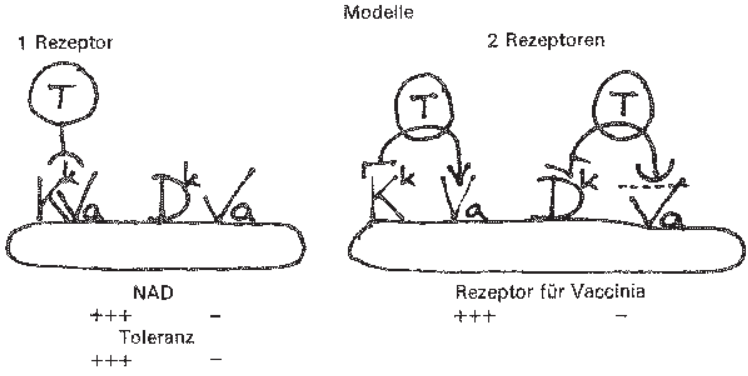
Figur 8
Immunregulation durch Transplantationsantigene: Bei der T-zellvermittelten Immunantwort gegen Vacciniavirus erwartet man, dass in einer H-2^k-Maus zwei zytotoxische T-Zell-Populationen angeregt werden, die eine spezifisch gegen Vaccinia plus «Selbst»-K^k, die andere gegen Vaccinia plus «Selbst»-D^k. Wenn getestet, findet man aber nur die ersteren, nicht aber die letzteren T-Zellen. Gegen LCMV werden hingegen nur etwa 20% zytotoxische T-Zellen gegen LCMV plus K^k, dagegen 80% gegen LCMV und D^k erzeugt. Dies zeigt, dass je nachdem, welche Spezifität für «Selbst»-K oder «Selbst»-D von T-Zellen ausgedrückt wird, dadurch deren Fähigkeit beeinflusst wird, ein fremdes virales Antigen zu erkennen.

Ausmass dieser Antwort gekoppelt ist an die «Selbst»-Erkennung und damit an die Transplantationsantigene. Also (siehe *Tafel VII*) sind T-Zellen spezifisch für «Selbst»-Transplantationsantigene, weil via ihre Spezifität für «Selbst»-Transplantationsantigene die Effektorfunktion vermittelt wird; irgendwie hinterlässt die Wahl der Spezifität für ein bestimmtes «Selbst»-Transplantationsantigen einen blinden Fleck im immunologischen Gesichtsfeld.

Wie kann man den Einfluss der Transplantationsantigene, beziehungsweise der Spezifität der T-Zellen für «Selbst»-Transplantationsantigene auf die Immunreaktivität gegen Virus erklären [2, 10, 20]? Es gibt entsprechend den beiden Modellen für T-Zell-Erkennung 2 Hypothesen *(Fig. 9)*. Anhänger des 1-Rezeptor- oder «Altered-self»-Modells argumentieren, dass der Defekt auf der Seite der Antigenpresentation liege; das heisst «Selbst»-Transplantationsantigen und virales Antigen komplexieren nicht oder mangelhaft. Es kommt deshalb nicht zur Bildung eines veränderten «Selbst» oder einer neuen Antigendeterminanten, und deshalb können T-Zellen auch nichts erkennen und nicht reagieren.
Anhänger der 2-Rezeptor-Theorie postulieren, dass in einer T-Zelle die Wahl eines Rezeptors für «Selbst»-Transplantationsantigene, die ja aus genetischen Gründen meist gegeben ist, die Möglichkeiten einengt, was diese T-Zelle noch als Rezeptor für fremde Antigene ausdrücken kann. Dies kann mit immunologischer Toleranz erklärt werden. Oder man postuliert, dass jede T-Zelle nur einen Satz Rezeptoren habe; wird Anti-«Selbst»- und antifremdes Antigen aus demselben Satz genommen, dann hinterlässt die Wahl des Anti-«Selbst»-Rezeptors notgedrungen ein Loch im Repertoire. Man kann sich auch vorstellen, dass ein bestimmter Rezeptor für «Selbst»-Transplantationsantigene sich aus biochemischen, strukturellen Gründen nicht mit gewissen, viel variableren Rezeptoren für fremde Antigene kombinieren kann, ganz ähnlich wie für Antikörper die Struktur der konstanten Region einen Einfluss darauf hat, welche antigenbindende Rezeptorstrukturen damit verbunden werden können. Da wir die Natur der T-Zell-Rezeptoren nicht kennen, bleibt dies alles Spekulation.

Polymorphismus der Transplantationsantigene

Nehmen wir das Beispiel einer theoretischen, nicht existierenden Ur-Maus-Spezies, die nur das «Selbst»-Transplantationsantigen D^k hat, das immunologisch dazu verwendet werden kann, antiviralen Schutz zu gewähren. Diese D^k-Mäuse könnten sich ausgezeichnet



Figur 9
Erklärungsmöglichkeiten für Immunregulation durch Transplantationsantigene; Innerhalb des 1-Rezeptor-(altered self)-Modells wird postuliert, dass eine Immunantwort nur dann ausgelöst wird, wenn «Selbst»-K mit dem fremden Virusantigen eine neue antigene Determinante (NAD) oder altered self bilden kann; wenn dies nicht geschieht, wie hier zwischen D^k und Vacciniavirus, dann wird keine D^k-spezifische T-Zelle angeregt. Zum selben Ergebnis gelangt man auch, wenn postuliert wird, dass K^k + Vaccinia eine NAD formt, die keinem anderen eigenen Antigen gleicht, während D^k + Vaccinia eine NAD formt, die eigenen Antigenen gleicht; weil immunologische Toleranz gegen normale eigene Antigene herrscht, kann keine D^k+Vaccinia-spezifische T-Zelle erzeugt werden.
Das 2-Rezeptor-Modell argumentiert: Weil eine Rezeptorqualität für «Selbst»-K oder -D ausgedrückt werden muss, engt dies die Möglichkeit, einen zweiten Rezeptor für fremdes Virusantigen auszudrücken, ein. Verschiedene hypothetische Möglichkeiten sind dafür vorgeschlagen worden (zusammengefasst in [20]).

gegen LCM-Virus wehren, aber nicht gegen Pockenvirus. Die Konsequenz wäre katastrophal für diese Maus-Spezies D^k, denn obwohl die einzelnen Mäuse LCMV-Infektionen überleben, würde eine Pockenepidemie die Spezies eliminieren [20].
Eine Lösung dieses Problems ist, dass Transplantationsantigene auch in anderen genetischen Varianten (Allele genannt) in der Bevölkerung verteilt werden, zum Beispiel D^b, D^c, D^x usw. Die Chance ist dann gross, dass die meisten Individuen zwei verschiedene Trans-

plantationsantigene haben, zum Beispiel ein D^k vom Vater und ein D^x von der Mutter. Um das Risiko, dass die individuelle heterozygote Maus von D^k- und D^x-Eltern gegen den einen oder anderen Virus nicht reagieren kann, weiter zu reduzieren, wurde Polymorphismus der Transplantationsantigene wahrscheinlich kombiniert mit einer Verdoppelung der Transplantationsantigene, so dass nicht nur ein Transplantationsantigen D, sondern zwei Transplantationsantigene pro Gensatz, also K + D, ausgedrückt sind. Wegen des Polymorphismus werden deshalb von den meisten Individuen vier verschiedene Transplantationsantigene ausgedrückt; deshalb werden mindestens vier zytotoxische T-Zell-Populationen induziert, von denen mit grösster Wahrscheinlichkeit mindestens immer eine oder zwei gegen jedes Antigen reagieren können. Dasselbe Argument gilt für I-spezifische nichtlytische T-Zellen [20, 2].

Es ist klar, dass die Güte des Immunschutzes der Population davon abhängt, dass es optimal viel verschiedene K- und D-Transplantationsantigene gibt, nur so kann in den Nachkommen ein möglichst hoher Grad an Variabilität bezüglich der Transplantationsantigene und deshalb ein weitgehender immunologischer Schutz garantiert werden. Es ist die Vielfalt der Transplantationsantigene, die der Abstossungsreaktion zugrunde liegt.

Zusammenfassung und Schluss

Zytotoxische T-Zellen sind essentiell für antiviralen Schutz. Transplantationsantigene bestimmen die Effektorfunktion von T-Zellen, und die Wahl der Spezifität für «Selbst»-Transplantationsantigene während der Differenzierung von T-Zellen im Thymus beeinflusst das immunologische Reaktionsspektrum der T-Zelle. Wegen dieser offenbar direkten Zusammenhänge zwischen T-Zell-Spezifität, T-Zell-Funktion und Transplantationsantigenen ist Polymorphismus, das heisst die Vielfalt von Transplantationsantigenen, nötig, weil so das Risiko der Nichtreaktivität gegen Viren oder andere intrazelluläre Parasiten stark vermindert, wenn nicht gar ausgeschlossen wird,

so dass das Überleben des Individuums und vor allem der Population und Spezies gegen Virusinfektion garantiert ist.
Transplantationsantigene tragen also einen falschen Namen, denn es ist eigentlich eine Tücke der Geschichte, dass diese Zelloberflächenantigene eben aufgrund einer sehr künstlichen biologisch wenig sinnvollen medizinisch experimentellen Situation, der Transplantationsreaktion, entdeckt worden sind. Wären sie nicht vorher entdeckt worden, sondern erst in den 60er Jahren, als offenbar wurde, dass diese Zelloberflächenantigene etwas zu tun haben mit Immunregulation oder Immunreaktivität, hätte man sie (und hat man sie) Immunregulationsantigene genannt. In den letzten paar Jahren ist klar geworden, dass diese Zelloberflächenantigene dazu dienen, verschiedene T-Zell-Effektor-Funktionen an die Zielzellen zu vermitteln, wie zum Beispiel Zellzerstörung (Zytolyse) oder Zelldifferenzierung. Heute entdeckt, würden wir sie immunolgische Effektor- oder Restriktionsantigene für T-Zellen bezeichnen. Die Transplantationsantigene und die T-Zellen sind wahrscheinlich in der heutigen Form bei höheren Wirbeltieren entstanden, um diese gegen intrazelluläre, vor allem virale Parasiten zu schützen. Aus dieser Sicht kann mechanistisch sinnvoll erklärt werden, warum zytotoxische Effektorfunktionen wünschenswert sind und warum in der Population Polymorphismus, das heisst die Vielfalt von Effektor- oder Restriktionsantigenen, nötig ist: nämlich, dass das Risiko möglichst niedrig gehalten wird, dass ein Individuum oder die ganze Spezies sich gegen ein Virus nicht wehren kann. Aus dieser Sicht ist die Transplantationsreaktion ein Artefakt, der wegen des Polymorphismus möglich ist. Transplantationsantigene dienen zur «Selbst»-Erkenntnis durch/und Kommunikation zwischen Lymphozyten.
Was haben diese Untersuchungen über die biologische Funktion von Transplantationsantigenen erbracht und was erhofft man sich davon?

1. Sie haben schon ergeben und werden sicher weiter führen zu Erkenntnissen über grundlegende Mechanismen, wie Zellen miteinander kommunizieren und gegenseitig Differenzierungssignale abgeben und empfangen.

2. Ein besseres Verständnis des Immunsystems und der Regeln und Mechanismen, die die Immunreaktivität beeinflussen, wird sicher zu einem besseren Verständnis von infektiösen Erkrankungen, von Immunschutz und Immunpathologie führen. Dazu gehört auch hoffentlich ein Verständnis der Zusammenhänge zwischen Transplantationsantigenen und Krankheitsempfindlichkeit. Die diagnostischen, prognostischen und prophylaktischen Erkenntnisse und Gewinne daraus könnten enorm sein.

Viele Fragen bleiben offen: Hat die T-Zelle zwei oder einen Rezeptor und wie sieht oder sehen die T-Zell-Rezeptoren aus? Warum erkennen T-Zellen vor allem die allelspezifischen Antigendeterminanten der Transplantationsantigene? Was heisst Immunregulation via Transplantationsantigene, wie beeinträchtigt die «Selbst»-Erkennung die T-Zell-Reaktivität gegen fremdes Antigen? Wie geschieht T-Zell-Differenzierung und Selektion von «Selbst»-erkennenden T-Zellen im Thymus?

Ich danke den vielen, mit denen ich während der letzten 12 Jahre zusammenarbeiten konnte: A. Althage, R. V. Blanden, M. Brenan, G. Callahan, P. C. Doherty, H. Hengartner, J. Klein, G. Kreeb, M. B. A. Oldstone, K. Rosenthal, L. Stitz, R. Welsh.

Gedankt sei an dieser Stelle auch der Australian National University Canberra, Australien, Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California, dem National Institute of Health, Bethesda, der Universität, der Medizinischen Fakultät, Stadt und Kanton Zürich und dem Schweizerischen Nationalfonds dafür, dass sie mir und meinen Mitarbeitern Ambiance, Räume und Mittel für meine Arbeit zur Verfügung gestellt haben und weiter die Möglichkeit geben, diesen äusserst spannenden Fragen nachzugehen.

Tafel I

Erkenntnisse über die Funktion der Transplantationsantigene (Referenzen in [7, 8, 10, 20])

Beobachtung		Konsequenz
Abstossungsreaktion gegen fremde Organe oder Tumorzellen	Little 1900 ff. Snell	Entwicklung von Inzuchtmäusen
Toleranz gegen fremde Transplantationsantigene, wenn Lymphozyten sehr früh in der Embryonalzeit in den Wirt gelangen	Owen 1947 Medawar 1944 ff. Burnet 1949	Formulation von «Selbst»-«Nicht-Selbst» Diskrimination durch Immunsystem
Verzögerte Hautreaktion gegen Tuberkulose gleicht einer Abstossungsreaktion	Lawrence 1959	Postulat, dass Lymphozyten gegen (self + ×) reagieren
Empfindlichkeit gegen Tumorinduktion hängt mit Transplantationsantigenen zusammen	Sjögren, Ringertz 1961	
Haut von Virusträgern wird von genetisch identischen, aber nicht infizierten Mäusen abgestossen, wie wenn es fremde Haut wäre	Svet-Moldavsky 1963	
Antikörperantwort gegen gewisse fremde Antigene hängt von Transplantationsantigenen ab	McDevitt 1969	Definition von Immunregulationsgenen (Ir)
T-Zellen kooperieren mit B-Zellen nur wenn H-2-identisch	Kindred und Shreffler 1971 Katz und Benacerraf 1973	
Virusspezifische zytotoxische T-Zellen lysieren infizierte Zielzellen nur wenn H-2-identisch	Zinkernagel und Doherty 1974	T-Zell-Restriktion als Konsequenz von «Selbst»-Erkennung: «Altered self *vs.* Dual receptor»-Modelle postuliert
Zytotoxische T-Zell-Antworten werden durch K oder D reguliert	Levy 1977, Simpson 1977	K, D sind auch Ir-Gene
Thymus selektioniert Spezifität für «Selbst» während T-Zell-Reifung	Zinkernagel Bevan } 1977/78	

Tafel II

Doppelte Spezifität von virusspezifischen zytotoxischen T-Zellen

Immune T-Zellen von Mäusen	Nach Infektion mit Virus	Zytotoxität gegen Zielzellen $H\text{-}2^c$ Vaccinia	$H\text{-}2^a$ LCMV	$H\text{-}2^a$ uninfiziert	$H\text{-}2^b$ Vaccinia	$H\text{-}2^b$ LCMV	$H\text{-}2^b$ uninfiziert
$H\text{-}2^a$	Vaccinia	+++	–	–	–	–	–
$H\text{-}2^a$	LCMV	–	+++	–	–	–	–
$H\text{-}2^b$	Vaccinia	–	–	–	+++	–	–
$H\text{-}2^b$	LCMV	–	–	–	–	+++	–

Inzuchtmäuse vom angegebenen H-2-Typ wurden mit Vacciniavirus oder lymphozytärem Choriomeningitis-Virus (LCMV) infiziert. Immune T-Zellen wurden auf den angegebenen Zielzellen auf zytotoxische Aktivität geprüft.

Tafel III

Bestimmung der Genregionen innerhalb des Transplantationsantigen-Genkomplexes, welche die von virusspezifischen zytotoxischen T-Zellen als «Selbst» erkannten Zelloberflächenantigene bestimmen

Virusimmune T-Zellen von Mäusen mit starkem Transplantationsantigen-Genkomplex (H-2)	Restliches Genom (G)	Zytotoxizität gegen virusinfizierte Zielzellen H-2 K^a I^a D^a G^0	gemeinsam zwischen T-Zellen und Zielzellen
H-2 $K^aI^aD^a$	a	+++	K, I, D, G
H-2 $K^aI^aD^a$	b	+++	K, I, D
H-2 $K^bI^bD^b$	a	–	G
H-2 $K^aI^cD^a$	b	+++	K, D
H-2 $K^aI^cD^c$	b	+++	K
H-2 $K^cI^aD^c$	b	–	I
H-2 $K^cI^cD^a$	b	+	D

Inzuchtmäuse mit dem angegebenen H-2-Typ (H-2 K, I, D) und dem Nicht-H-2-Genom (G) wurden mit Virus infiziert und 6 bis 7 Tage später betreffend T-zellvermittelter Zytotoxizität geprüft auf den angegebenen infizierten Zielzellen. Die H-2-Regionen oder das Nicht-H-2-Genom (G), das den immunen T-Zellen und den Zielzellen gemeinsam ist, wurden in der letzten Kolonne angegeben. Virusspezifische zytotoxische T-Zell-Reaktivität kann gemessen werden, wenn H-2 K und/oder D, nicht aber wenn G oder H-2I gemeinsam ist zwischen immunen T- und Zielzellen.

Tafel IV

Die Effektorfunktion von T-Zellen wird durch deren Spezifität für «Selbst» bestimmt

Effektorfunktion	Spezifität für «Selbst» Maus H-2	Mensch HLA
Differenzierungsausstossende T-Zell-Funktionen:		
T Hilfe	I-A, I-E	D
T DTH (verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion)	I-A, I-E	D
T Proliferativ	I-A, I-E	D
T Suppression	(I-J?)	(?)
Zerstörerische T-Zell-Funktion Zytolyse, Zytotoxizität	K, D	A, B

Tafel V

Einfluss des Thymus auf die Selektion der T-Zell-Spezifität für «Selbst»-H-2

Maus ohne Thymus und ohne T-Zellen	Transplantierter Thymus	Virusspezifische Zytotoxizität, gemessen 10 bis 20 Wochen nach Thymustransplantation ist spezifisch für «Selbst»-H-2
Nude (H-2^a × H-2^b) F1	H-2^a	H-2^a
	H-2^b	H-2^b
	H-2^a + H-2^b	H-2^a, H-2^b
ATXBM (H-2^a × H-2^b) F1	H-2^a	H-2^a
	H-2^b	H-2^b
	H-2^a + H-2^b	H-2^a, H-2^b

Nackte Mäuse (Nude) oder erwachsen thymektomisierte, γ-bestrahlte und mit Stammzellen vom Knochenmark (BM) rekonstituierte Mäuse (ATXBM) wurden mit Thymus transplantiert vom angegebenen H-2-Typ und 2 bis 4 Monate später mit Virus infiziert. Die virusimmunen reifen T-Zellen wurden für Zytotoxizität gegen infizierte H-2^a- oder H-2^b-Zielzellen geprüft. Die von den T-Zellen ausgedrückte Spezifität für «Selbst»-H-2 entspricht dem H-2-Typ des Thymus.

Tafel VI

Spezifität für «Selbst»-H-2 von T-Zellen aus Chimaeren

Chimaere		Virusspezifische T-Zell-Zytotoxizität gegen Zielzellen			
Knochenmark Stammzelle	Wirt (bestrahlt)	$H\text{-}2^a$ Vaccinia	$H\text{-}2^a$ uninfiziert	$H\text{-}2^b$ Vaccinia	$H\text{-}2^b$ uninfiziert
$(H\text{-}2^a \times H\text{-}2^b)$ F1	$\longrightarrow H\text{-}2^a$	+++	–	–	–
$(H\text{-}2^a \times H\text{-}2^b)$ F1	$\longrightarrow H\text{-}2^b$	–	–	+++	–
$H\text{-}2^a$	$\longrightarrow (H\text{-}2^a \times H\text{-}2^b)$ F1	+++	–	++	–
$H\text{-}2^b$	$\dashrightarrow (H\text{-}2^a \times H\text{-}2^b)$ F1	++	–	+++	–

Chimaeren wurden hergestellt, indem Knochenmarkstammzellen auf γ-bestrahlte Wirte übertragen wurden. Diese Chimaeren wurden 10 bis 20 Wochen später mit Vacciniavirus infiziert. 6 Tage danach wurden deren T-Zellen geprüft auf zytotoxische Aktivität gegen vacciniavirusinfizierte oder uninfizierte Zielzellen von $H\text{-}2^a$- oder $H\text{-}2^b$-Herkunft. Die T-Zell-Spezifität für «Selbst»-H-2 entspricht dem H-2-Typ des Thymus.

Tafel VII

Zusammenhänge zwischen T-Zell-Spezifität für «Selbst»-Transplantationsantigene, der T-Zell-Effektorfunktion und Immunregulation der T-Zell-Antwort

Effektorfunktion	Spezifität für «Selbst»		Immunregulation durch	
	Maus H-2	Mensch HLA	Maus H-2	Mensch HLA
Differenzierungs-ausstossende T-Zell-Funktionen:				
T Hilfe T DTH T Proliferativ	I-A – I-E	D	I-A – I-E	D
Zytotoxische T-Zell-Funktion	K, D	A, B	K, D	A, B

Literatur

1 Amos D. B., Bodmer W. F., Ceppellini R., Contiffe P. C., Dausset J., Fahey J. L., Goodman H. C., Klein G., Klein J., Lilly F., Mann D. L., McDevitt H., Nathenson S., Palm J., Reisfeld R. A., Rogentine G. N., Sanderson A. R., Shreffler D. C., Simonsen M., Van Rood J. J. 1972. Biological significance of histocompatibility antigens. Fed. Proc. *31*: 1087–1104.

2 Benacerraf B. and Germain R. 1978. The immune response genes of the major histocompatibility complex. Immunol. Rev. *38*: 70–119.

3 Bevan M. J. and Fink P. J. 1978. The influence of thymus H-2 antigens on the specifity of maturing killer and helper cells. Immunol. Rev. *42*: 4–19.

4 Binz H. and Wigzell H. 1977. Antigen-binding, idiotypic T-lymphocyte receptors. In "Contemporary Topics in Immunobiology" (O. Stutman, ed.). Plenum, New York. Vol. 7. pp. 113–177.

5 Blanden R. V. 1974. T cell response to viral and bacterial infection. Transplant. Rev. *19*: 56–88.

6 Bodmer W. F. 1972. Evolutionary significance of the HL-A system. Nature (London). *237*: 139–145.

7 Cerottini J.-C. and Brunner K. T. 1974. Cell-mediated cytotoxicity, allograft rejection and tumor immunity. Adv. Immunol. *18*: 67–132.

8 Dausset J. and Svejgaard A. 1977. "HLA and Disease" (J. Dausset and A. Svejgaard, eds.). Munksgaard, Copenhagen.

9 Jerne N. K. 1974. Towards a network theory of the immune system. Ann. Immunol. *125 C*: 373–389.

10 Katz D. H. ed. 1977. "Lymphocyte Differentiation, Recognition and Regulation". Academic Press, New York.

11 Kindred B. and Shreffler D. C. 1972. H-2 dependence of co-operation between T and B cells *in vivo*. J. Immunol. *109*: 940–943.

12 Klein J. 1975. "Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex". Springer-Verlag, Berlin and New York.

13 Lindenmann J. 1972. Aktuelle Probleme der Immunologie: Erkennungsstrukturen, Idiotypen, Allotypen. Path. Microbiol. *38*: 9–16.

14 Longo D. L. and Schwartz R. H. 1980. T cell specificity for H-2 and Ir gene phenotype correlates with the phenotype of thymic antigen-presenting cell. Nature (Lond.). *287*: 44.

15 McDevitt H. O. and Bodmer W. F. 1974. HL-A, immune response genes and disease. Lancet. *1*: 1269–1275.

16 Miller J. F. A. P. and Osoba D. 1967. Current concepts of the immunological function of the thymus. Physiol. Rev. *47*: 437–520.

17 Notkins A. L., ed. 1975. "Viral Immunology and Immunopathology". Academic Press, New York.

18 Ramseier H., Aguet M. and Lindenmann J. 1977. Similarity of idiotypic determinants of T- and B-lymphocyte receptors for allo-antigens. Immunol. Rev. *34*: 50–88.

19 Zinkernagel R. M. 1978. Thymus and lymphohemopoietic cells: Their role in T cell maturation in selection of T cells' H-2-restriction-specificity and in H-2 linked Ir gene control. Immunol. Rev. *42*: 202.

20 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. 1979. MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction-specificity, function and responsiveness. Adv. Immunol. *27*: 52–142.

Bibliographie
Rolf Martin Zinkernagel

1 Zinkernagel R. M. Der distale Typ der Plexus-brachialis-Neuritis. *Praxis 59*: 1602–1608, 1970.

2 Schenk R. K., Müller J., Zinkernagel R. M. and Willenegger H. Ultrastructure of normal and abnormal bone repair (7th European Symp. on Calcified Tissues, Italy, March, 1970). *Calcified Tissue Research (Suppl.). 4*: 110–111, 1970.

3 Riede U. N., Zinkernagel R. M., Remagen W. und Villiger W. Knorpelmineralisation nach umschriebener Schädigung der Ratten-Tibiaepiphysenfuge. *Beiträge zur Pathologie. 143*: 271–283, 1971.

4 Riede U. N., Zinkernagel R. M. und Rohr H. P. Goldphagocytose durch die Chondrozyten des Gelenkknorpels und der Menisci. *Schweizerische Medizin. Wochenschrift. 102*: 614–617, 1972.

5 Zinkernagel R. M., Riede U. N. und Schenk R. K. Ultrastrukturelle Untersuchungen der juxtaepiphysären Kapillaren nach Perfusionsfixation. *Experientia. 28*: 1205–1206, 1972.

6 Frei P. C., Erard Ph. and Zinkernagel R. M. Cell-mediated immunity to hepatitis-associated antigen (HAA) demonstrated by leukocyte migration test during and after acute B hepatitis. *Biomedicine. 19*: 379–383, 1973.

7 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Cytotoxic thymus-derived lymphocytes in cerebrospinal fluid of mice with choriomeningitis. *J. Exp. Med. 138*: 1266–1269, 1973.

8 Zinkernagel R. M., Blanden R. V. and Langman R. E. Early appearance of sensitized lymphocytes in mice infected with *Listeria monocytogenes*. *J. Immunol. 112*: 496–501, 1974.

9 Doherty P. C., Zinkernagel R. M. and Ramshaw I. A. Specificity and development of cytotoxic thymus-derived lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *J. Immunol. 112*: 1548–1552, 1974.

10 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Characteristics of the interaction *in vivo* between cytotoxic thymus derived lymphocyte and target monolayers infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *Scand. J. Immunol. 3*: 287–294, 1974.

11 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. T-cell mediated immunopathology in viral infections. *Transplant. Rev. 19*: 89–120, 1974.

12 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Restriction of *in vitro* T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature. 248*: 701–702, 1974.

13 Zinkernagel R. M. Restriction by the H-2 gene complex of the transfer of cell mediated immunity to *Listeria monocytogenes*. *Nature. 251*: 230–233, 1974.

14 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Indications of active suppression in mouse carriers of lymphocytic choriomeningitis virus. In: Immunological Tolerance Mechanisms and Potential Therapeutic Applications, D. H. Katz and B. Benacerraf, eds., Academic Press, New York, pp. 403–411, 1974.

15 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature. 251*: 547–548, 1974.

16 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Capacity of sensitized thymus derived lymphocytes to induce fatal lymphocytic choriomeningitis is restricted by the H-2 gene complex. *J. Immunol. 114*: 30–33, 1975.

17 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Quantitative studies on the growth and rejection of allogeneic tumor cells in mouse cerebrospinal fluid. Elimination in the absence of H-2 differences. *Clinc. Exp. Immunol. 19*: 355–375, 1975.

18 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. H-2 compatibility is required for T cell mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Exp. Med. 141*: 502–507, 1975.

19 Blanden R. V., Doherty P. C., Dunlop M. B. C., Gardner I. D., Zinkernagel R. M. and David C. S. Genes required for T Cell mediated cytotoxicity against virus infected target cells are in the K or D regions of the H-2 gene complex. *Nature. 254*: 269–270, 1975.

20 Zinkernagel R. M. and Blanden R. V. Macrophage activation in mice lacking thymus-derived (T) cells. *Experientia. 31*: 591–593, 1975.

21 Zinkernagel R. M., Pang T. and Blanden R. V. Effect of cell dose and of the dose of infectious agent on expression of protection against *Listeria monocytogenes* and ectromelia virus in cell transfer models. *Infect. Immunity. 11*: 1170–1173, 1975.

22 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. H-2 compatibility requirement for T cell mediated lysis of targets infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Different cytotoxic T cell specilities are associated with structures coded in H-2K or H-2D. *J. Exp. Med. 141*: 1427–1436, 1975.

23 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Enhanced immunological surveillance in mice heterozygous at the H-2 gene complex. *Nature. 256*: 50–52, 1975.

24 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet. 1*: 1406–1409, 1975.

25 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Peritoneal macrophages on targets for measuring virus-specific T cell-mediated cytotoxicity *in vitro*. *J. Immunol. Methods. 8*: 263–266, 1975.

26 Globerson A., Zinkernagel R. M. and Umiel T. Immunosuppression by embryonic liver cells. *Transplantation. 20*: 480–484, 1975.

27 Zinkernagel R. M. and Colombini A. Passive oral immunization with bovine immunoglobulins: Enteropathogenic *E. coli* from infants and bovine anti-*E. coli* lactoserum assayed in the rabbit ileal loop. *Med. Microbiol. Immunol. 162*: 1, 1975.

28 Zinkernagel R. M., Dunlop M. B. C. and Doherty P. C. Cytotoxic T cell activity is strain specific in outbred mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Immunol. 115*: 1613–1616, 1975.

29 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Cortisone-resistant effector T cells in acute lymphocytic choriomeningitis and *Listeria monocytogenes* infection of mice. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 53*: 297–303, 1975.

30 Zinkernagel R. M. H-2 compatibility requirement for virus-specific T cell mediated cytolysis. The H-2K structure involved is coded by a single cistron defined by H-2K^b mutant mice. *J. Exp. Med. 143*: 437–443, 1976.

31 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. H-2K or H-2D compatibility is required for T cell-mediated lysis of virus-infected cells: A biological role for the major H antigens. Proc. 5th Int. Cong. on Germinal Centers and Lymphatic Tissue, Tiberias, June, 1975, M. Feldman and A. Globerson, eds., Academic Press, New York, pp. 387–396, 1976.

32 Zinkernagel R. M. T helpers may be sensitized by antigen-specifically altered structures which are coded by the I region of the H-2 gene complex. Proc. 5th Int. Cong. on Germinal Centers and Lymphatic Tissue, Tiberias, June, 1975, M. Feldman and A. Globerson, eds., Academic Press, New York, pp. 527–530, 1976.

33 Zinkernagel R. M. Cell-mediated immune response to *Salmonella typhimurium* infection in mice: Development of nonspecific bactericidal activity against *Listeria monocytogenes*. *Infect. and Immunity. 13*: 1069–1073, 1976.

34 Doherty P. C., Blanden R. V. and Zinkernagel R. M. Specificity of virus-immune effector T cells for H-2K or H-2D compatible interactions: Implications for H-antigen diversity. *Transplant. Rev. 29*: 89–124, 1976.

35 Zinkernagel R. M. Virus specific T cell-mediated cytotoxicity across the H-2 barrier to "virus-altered alloantigen". *Nature. 261*: 139–141, 1976.

36 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Does the apparent H-2 compatibility requirement for virus-specific T cell mediated cytolysis reflect T cell specificity for „altered self" or physiological interaction mechanisms? In: The Role of Products of the Histocompatibility Gene Complex in Immune Responses, D. H. Katz and B. Benacerraf, eds. Academic Press, New York, pp. 203–211, 1976.

37 Blanden R. V., Hapel A. J., Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Lymphocytemacrophage interactions and macrophage activation in the expression of antimicrobial immunity *in vivo*. In: Immunobiology of the Macrophage, D. S. Nelson, ed., Academic Press, New York. pp. 367–400, 1976.

38 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Specific immune lysis of paramyxovirus-infected cells by H-2 compatible thymus-derived lymphocytes. *Immunology. 31*: 27–32, 1976.

39 Doherty P. C., Dunlop M. B. C., Parish C. R. and Zinkernagel R. M. Inflammatory process in murine lymphocytic choriomeningitis is maximal in H-2K or H-2D compatible interactions. *J. Immunol. 117*: 187–190, 1976.

40 Zinkernagel R. M. H-2 restriction of virus-specific T cell-mediated effector functions *in vivo*. II. Adoptive transfer of delayed type hypersensitivity to murine lymphocytic choriomeningitis virus is restricted by the K and D regions of H-2. *J. Exp. Med. 144*: 776–787, 1976.

41 Zinkernagel R. M., Dunlop M. B. C., Blanden R. V., Doherty P. C. and Shreffler D. C. H-2 compatibility requirement for virus-specific T cell-mediated cytolysis. Evaluation of the role of H-2I region and non H-2 genes in regulating immune response. *J. Exp. Med. 144*: 519–532, 1976.

42 Dunlop M. B. C., Doherty P. C., Zinkernagel R. M. and Blanden R. V. Secondary cytotoxic cell response to lymphocytic choriomeningitis virus II. Nature and specificity of effector cells. *Immunology. 31*: 181–186, 1976.

43 Zinkernagel R. M. and Oldstone M. B. A. Cells that express viral antigens but lack H-2 determinants are not lysed by immune T cells but are lysed by other anti-viral immune attack mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73*: 3666-3670, 1976.

44 Zinkernagel R. M. H-2 restriction of virus-specific cytotoxicity across the H-2 barrier. Separate effector T cell specifities are associated with self H-2 and with the tolerated allogeneic H-2 in chimeras. *J. Exp. Med. 144*: 933–945, 1976.

45 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. The role of major histocompatibility antigens in cell-mediated immunity to virus infections. Proc. ICN-UCLA Winter Symp. on Animal Virology, March 1976. In: Animal Virology, Academic Press, Inc., New York, pp. 735–750, 1976.

46 Doherty P. C., Götze D., Trinchieri G. and Zinkernagel R. M. Models for recognition of virally modified cells by immune thymus derived lymphocytes. *Immunogenetics. 3*: 517–524, 1976.

47 Zinkernagel R. M. and Welsh R. M. H-2 compatibilty requirement for virus-specific T cell-mediated effector functions *in vivo*. I. Specificity of T cells conferring antiviral protection against lymphocytic choriomeningitis virus is associated with H-2K and H-2D. *J. Immunol. 117*: 1495–1502, 1976.

48 Zinkernagel R. M. and Althage A. Anti-viral protection by virus-immune cytotoxic T cells: Infected target cells are lysed before infectious virus progeny is assembled. *J. Exp. Med. 145*: 644–651. 1977.

49 Zinkernagel R. M., Callahan G. N., Streilein J. W. and Klein J. Neonatally tolerant mice fail to react against virus-infected tolerated cells. *Nature. 266*: 837, 1977.

50 Zinkernagel R. M., Althage A., Adler B., Blanden R. V., Davidson W. F., Kees U., Dunlop M. B. C. and Shreffler D. C. H-2 restriction of cell-mediated immunity to an intracellular bacterium. Effector T cells are specific for Listeria antigen in association with H-2I region coded self-markers. *J. Exp. med. 145*: 1353–1367, 1977.

51 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. The concept that surveillance of self is mediated via the same set of genes that determines recognition of allogenic cells. *Cold Spring Harbor Lab. XLI*: 505–510, 1977.

52 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Major transplantation antigens virus and specificity of surveillance T cells. The "altered self" hypothesis. In: *Contemporary Topics in Immunobiology. 7*: 179–220, 1977.

53 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. Possible mechanisms of disease susceptibility association with major transplantation antigens. In: HLA and Disease, J. Dausset and A. Svejgaard, eds., Munksgaard, Copenhagen. (First Edition) 256–268, 1977.

54 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Modulation of viral infection by cell-mediated immunity. *Micro. Biol.* pp. 484–487, 1977.

55 Dunlop M. B. C., Doherty P. C., Zinkernagel R. M. and Blanden R. V. Cytotoxic T cell response to lymphocytic choriomeningitis virus. Properties of precursors of effector T cells, primary effector T cells and memory T cells *in vitro* and *in vivo*. *Immunology. 33*: 361–368, 1977.

56 Zinkernagel R. M. and Klein J. H-2 associated specificity of virus-immune cytotoxic T cells from H-2 mutant wild-type mice: M523 (H-2K^{ka}) and M505 (H-2K^{ha}) do, M504 (H-2d^{du}) and M506 (H-2K^{fs} do not cross-react with wildtype H-2K or H-2D. *Immunogenetics. 4*: 581–590, 1977.

57 Zinkernagel R. M. and Dixon F. J. Comparison of T cell-mediated immune responsiveness of NZB, (NZB × NZW) F_1 hybrid and other murine strains. *Clin. Exp. Immunol. 29*: 110–121, 1977.

58 Welsh R. M. and Zinkernagel R. M. Heterospecific cytotoxic cells during acute lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Nature. 268*: 646–648, 1977.

59 Perrin L. H., Zinkernagel R. M., Oldstone M. B. A. Immune response in humans after vaccination with vaccinia virus: Generation of a virus specific cytotoxic activity by human peripheral lymphocytes. *J. Exp. Med. 146*: 949–969, 1977.

60 Zinkernagel R. M., Althage A. and Jensen F. C. Cell-mediated immune response to lymphocytic choriomeningitis and vaccinia virus in rats. *J. Immunol. 119*: 1242–1247, 1977.

61 Zinkernagel R. M. Role of the H-2 gene complex in cell-mediated immunity to infectious disease. *Trans. Proc. IX*: 1835–1838, 1977.

62 Zinkernagel R. M. The role of major transplantation antigens in T cell mediated immunity to virus. *La Recherche. 8*: 937–945, 1977.

63 Zinkernagel R. M., Adler B. and Holland J. J. Cell-mediated immunity to vesicular stomatitis virus infections in mice. *Exp. Cell. Biol. 46*: 53. 1978.

64 Zinkernagel R. M., Adler B. and Althage A. The question of derepression of H-2 specificities in virus-infected cells: Failure to detect specific alloreactive T cells after systemic virus infection or alloantigens detectable by alloreactive T cells on virus infected target cells. Immunogenetics *5*: 367–378, 1977.

65 Zinkernagel R. M. H-2 restriction of cell-mediated virus-specific immunity and immunopathology: Self-recognition, altered self, and autoaggression. In: Autoimmunity, N. Talal, ed., Academic Press, New York, Chapter 13, pp. 363–381, 1977.

66 Zinkernagel R. M. Possible biological function of cell surface structures recognized by H-2 restricted T cells. In: *Regulation of the Immune System, Proc. ICN-UCLA Symp. on Molecular and Cellular Biology. VI*: 593–597, 1977.

67 Zinkernagel R. M., Callahan G. N., Klein J. und Dennert G. Cytotoxic T cells learn specificity for self H-2 during differentiation in the thymus. *Nature. 271*: 251–253, 1978.

68 Zinkernagel R. M. Major transplantation antigens in cell-mediated immunity. *Excerpta Medica. IX*: 113–116, 1977.

69 Zinkernagel R. M. The major histocompatibility gene complex and cell-mediated immunity. Proc. 5th Intl. Cong. Human Genetics, Excerpta Medica, Amsterdam. Series 411, pp. 325–336, 1976.

70 Zinkernagel R. M. Immunological cellular effector mechanisms as examples of cellular interactions. In: Proc. 1st Int. Conf. on the Molecular Basis of Cell-Cell Interaction. *Alan R. Liss. XIV*: 343–348, 1978.

71 *Zinkernagel R. M., Callahan G. N., Althage A., Cooper S., Klein P. A. and Klein J. On the thymus in the differentiation of "H-2 self-recognition" by T cells: Evidence for dual recognition? J. Exp. Med. 147*: 882–896, 1978.

72 Zinkernagel R. M., Callahan G. N., Althage A., Cooper S., Streilein J. W. and Klein J. The lymphoreticular system in triggering virus-plus-self-specific cytotoxic T cells: Evidence for T help. *J. Exp. Med. 147*: 897–911, 1978.

73 Zinkernagel R. M., Althage A., Cooper S., Kreeb G., Klein P. A., Selton B., Flaherty L., Stimpfling J., Shreffler D. and Klein J. Ir genes in H-2 regulate generation of anti-viral cytotoxic T cells: Mapping to K or D and dominance of unresponsiveness. *J. Exp. Med. 148*: 592, 1978.

74 Zinkernagel R. M., Althage A., Jensen F., Streilein J. W. and Duncan W. R. Cell-mediated immunity to viruses in hamsters. *Fed. Proc. 37*: 2078–2081, 1978.

75 Zinkernagel R. M. Major transplantation antigens in host responses to infection. *Hosp. Prac. 13*: 83, 1978.

76 Zinkernagel R. M. Possible function of H-2 coded cell-surface markers: H-2 structures are receptors for differentiation signals. In: *Ir Genes and Ia Antigens*. Proceedings of the Third Ir Gene Workshop, Asilomar, CA, 1976. (H. McDevitt, ed.), Academic Press, p. 373.

77 Zinkernagel R. M. Major transplantation antigens in T-cell mediated immunity: A comparison of the transplantation reaction with anti-viral immunity. *Fed. Proc. 37*: 2379–2384, 1978.

78 Doherty P. C., Taylor J. and Zinkernagel R. M. Experimental analysis of effector thymus derived lymphocyte in viral infections. In *Methods in Virology* Vol. 6: 29–57. (Ed. Marmorosh). Academic Press 1977.

79 Doherty P. C. and Zinkernagel R. M. Surveillance T cell function in virus infections. Natl. Inst. of Child Health and Human Development Conference on Development of Host Defenses, May, 1976, Elkridge, M. D.

80 Zinkernagel R. M., Althage A., Holland J. J. Target antigens for H-2 restricted vesicular stomatitis virus-specific cytotoxic T cells. *J. Immunol. 121*: 744–748, 1978.

81 Zinkernagel R. M., Althage A., Cooper S., Callahan G. and Klein J. In irradiation chimeras, K or D regions of the chimeric host, not of the donor lymphocytes determine immune responsiveness of antiviral cytotoxic T cells. *J. Exp. Med. 148*: 805–810, 1978.

82 Zinkernagel R. M., Klein P. and Klein J. Host-determined T cell fine-specificity for self-H-2 in radiation bone marrow chimeras of standard C57BL/6 ($H\text{-}2^b$), mutant Hz1 ($H\text{-}2^{bz}$) and F_1 mice. *Immunogenetics. 7*: 73–77, 1978.

83 Zinkernagel R. M. Speculations on the role of major transplantation antigens in cell-mediated immunity against intracellular parasites. *Current Topics in Microbiology and Immunology* (ed. N. K. Jerne). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 113–138, 1978.

84 Zinkernagel R. M. The thymus: Its influence on recognition of "self major histocompatibility antigens" by T cells and consequences for reconstitution of immunodeficiency. *Seminars in Immunology*. 1978.

85 Zinkernagel R. M. Thymus and lymphohemopoietic cells: Their role in T cell maturation in selection of T cells' H-2-restriction-specificity and in H-2 linked Ir gene control. *Immunological Reviews*, pp. 224–270, 1979.

86 Zinkernagel R. M. H-2 restricted virus-specific cytotoxic T cells: Role of the thymus and lymphoreticular cells. Proc. of 4th Eur. Imm. Congress (Budapest) State Publishing House. In: *Immunology 1978* (ed. Gergely, Medgyesi, Hollan), pp. 133–141, 1979.

87 Zinkernagel R. M. T cell-mediated immunity to viruses and polymorphism of major histocompatibility antigens. *Microbiology 1979* (ed. D. Schlessinger), pp. 237–241, 1979.

88 Zinkernagel R. M. On the association of disease susceptibility to major histocompatibility antigens. *Transplant. Proc. XI*: 624–627, 1979.

89 Welsh R. M., Zinkernagel R. M. and Hallenbeck L. A. Cytotoxic cells induced during lymphocytic choriomeningitis virus infection of mice. II. "Specifities" of the natural killer cells. *J. Immunol. 122*: pp. 475–481, 1979.

90 Croker B. P., Zinkernagel R. M. and Dixon F. J. Natural cytotoxic cells in NZB mice: spontaneous *in vivo* and *in vitro* primed activity and structural characteristics. *Clin. Immunol. Immunopath. 12*: 410–424, 1979.

91 Zinkernagel R. M. Cellular immune responses to intracellular parasites: Role of major histocompatibility gene complex and thymus in determining immune responsiveness and the susceptibility to disease. *Parasite Immunol. 1*: 111–129, 1979.

92 Zinkernagel R. M. T cell-mediated immunity to intracellular parasites: Role of the major histocompatibility gene complex and of the thymus. Proc. of the 6th International Convocation of Immunology 45: *Immunopath.* 1979, 230–235.

93 Zinkernagel R. M. Heterogenetization and MHC restricted T cells. In: Immunological Zenogenization of Tumor Cells, GANN Monograph on Cancer Research 23: 41–44, 1979.

94 Zinkernagel R. M. and Althage A. Search for suppression of T cells' specificity for the second non-host H-2 haplotype in $F^1 \rightarrow P$ irradiation bone marrow chimeras. *J. Immunol. 122*: 1742–1749, 1979.

95 Zinkernagel R. M. Associations between major histocompatibility antigens and susceptibility to disease: A consequence of MHC-restricted T cells causing autoaggressive immunopathology. *Annual Review in Microbiology 33*: 201–213, 1979.

96 Perrin L. H., Reynolds D., Zinkernagel R. and Oldstone M. B. A. Generation of virus-specific cytolytic activity in human peripheral lymphocytes after vaccination with vaccinia virus and measles virus. *Med. Microbiol. Immunol. 166*: 71–79, 1978.

97 Zinkernagel R. M. and Doherty P. C. MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction-specificity, function and responsiveness. *Adv. Immunol. 27*: 52–142, 1979.

98 Zinkernagel R. M. and Althage A. Thymic reconstitution of nude F_1 mice with one or both parental thymus grafts. *J. Exp. Med. 150*: 693–697, 1979.

99 Creighton W. D., Zinkernagel R. M. and Dixon F. J. T cell-mediated immune responses to lupus-prone BXSB mice and other murine strains. *Clin. Exp. Immunol. 37*: 181–189, 1979.

100 Geiger B., Rosenthal K. L., Klein J., Zinkernagel R. M. and Singer S. J. The selective and unidirectional membrane redistribution of an H-2 antigen with an antibody-clustered viral antigen: Its relation to the mechanisms of cytotoxic T-cell interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76*: 4603–4607.

101 Zinkernagel R. M. The cellular immune response to viruses and the biological role of polymorphic major transplantation antigens. *Comprehensive Virology. 15*: 171–204, 1979.

102 Zinkernagel R. M. On the role of the thymus and lymphohemopoietic stem cells in determining T cells' restriction specificity and responsiveness: Implications for the reconstitution of immunodeficiency. *Biological Basis for Immunodeficiency* (E. W. Gelfand and H.-M. Dosch, eds.), pp. 283–291, Raven Press, New York, 1980.

103 Zinkernagel R. M. MHC-restriction and differentiation of T cells. "T and B lymphocytes: Recognition and Function". ICN-UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology, Vol. XVI (eds. F. Bach, B. Bonavida, E. Vitetta and C. F. Fox), Academic Press, New York, 1979. pp. 505–509.

104 Zinkernagel R. M., Althage A., Waterfield E. M., Pincetl P., Callahan G. and Klein J. Two stages of H-2 dependent T cell maturation. Proc. of the Symposium on Cell Lineage and Stem Cell Determination (Seillac, France, May 20–24, 1979).

105 Zinkernagel R. M., Althage A., Waterfield E., Kindred B., Callahan G. and Pincell P. Restriction specifities, alloreactivity and allotolerance expressed by T cells from nude mice reconstituted with H-2 compatible thymus grafts. *J. Exp. Med.* 151: 376–399, 1980.

106 Zinkernagel R. M., Kreeb G. and Althage A. Lymphohemopoietic origin of the immunogenic, virus-antigen presenting cells triggering anti-viral T cell responses. *Clin. Immunol. Immunopath. 15*: 565–576, 1980.

107 Zinkernagel R. M. Activation or suppression of bactericidal activity of macrophages during a graft-versus-host reaction against *I-A* and *I-J* region differences, respectively. *Immunogenetics. 10*: 373–382, 1980.

108 Zinkernagel R. M., Welsh R., Callahan G. and Althage A. On the immunocompetence of H-2 incompatible irradiation bone marrow: chimeras. *J. Immunol. 124*: 2356–2365, 1980.

109 Zinkernagel R. M. Polymorphic major transplantation antigens and cell-mediated immunity to intracellular parasites. Josiah Macy Conference, New Orleans, Louisiana, Dec. 4–6, 1978. *Receptors and Human Diseases.* 135–139.

110 Rosenthal K. L. and Zinkernagel R. M. Cross-reactive cytotoxic T cells to serologically distinct vesicular stomatitis virus. *J. Immunol. 124*: 2301–2308, 1980.

111 Zinkernagel R. M. What about MHC restricted T cells? In: Strategy of Immune Regulation. Ed. E. Sercarz and A. J. Cunningham, Academic Press 1980, 283–285.

112 Kreeb G. and Zinkernagel R. M. Role of the H-21 region in the generation of an anti-viral cytotoxic T cell response *in vitro*. *Cell. Immunology, 53*: 285–297. 1980.

113 Kreeb G. and Zinkernagel R. M. Virus-specific proliferative T cell responses: Parameters and specificity. *Cell. Immunol. 53*: 267–284, 1980.

114 Zinkernagel R. M. T cell-mediated antiviral protection versus immunopathology: a question of balance. In: Communications on Liver Cells, ed. Popper H., Bianchi L., Gudat F. and Reutter W. MTP Press. 279–284, 1980.

115 Zinkernagel R. M. T Cell Differentiation and T Cell Restriction. Progress in Immunology, Vol. IV. (eds. M. Fougereau and J. Dausset), Academic Press Inc. (London) Ltd., London, 1980. pp. 338–350.

116 Rosenthal K. L. and Zinkernagel R. M. Inability of mice to generate cytotoxic T lymphocytes to vesicular stomatitis virus restricted to H-2K^k or H-2D^k. *J. Immunol. 126*: 446–451, 1981.

117 Doherty P. C., Zinkernagel R. M., Ramshaw I. A. and Grant C. K. Rejection of allogeneic tumor cells growing in mouse cerebrospinal fluid. Functional analysis of the inflammatory process. Journal of Neuroimmunology, Vol. 1. 93–99, 1981.

118 Zinkernagel R. M. Restriction-specificity of virus-specific cytotoxic T cells from thymectomised irradiation bone marrow chimeras reconstituted with thymus-grafts. *Thymus. 2*: 321–327, 1981.

119 Zinkernagel R. M. Cellular immune responses to intracellular parasites and the biological role of polymorphic major transplantation antigens. In: Immunological Recognition and Effector Mechanisms in Infectious Diseases. Ed. by G. Torrigiani and R. Bell. Immunology, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1981, 69–93.

120 Zinkernagel R. M. Specific, restricted interactions functionally close the anatomically, open fluid organ formed by lymphoreticular cells. Third International Menarini Symposium on Immunopathology – Immunogenetics, Florence. Vol. *3*. 111–115, 1981.

LAUDATIO
AUF PROFESSOR DR. PETER A. CERUTTI

Professor Dr. H. Isliker

Es ist heute erwiesen, dass die Mehrzahl der bösartigen Tumoren auf Umwelteinflüsse zurückzuführen ist. Der Kampf gegen die steigende Umweltverschmutzung ist zu einem Leitmotiv nicht nur der Ökologen, sondern ganz allgemein der menschlichen Gesellschaft geworden. Der unverantwortlichen Sorglosigkeit während der Industrialisierung folgte in vielen Ländern eine extrem scharfe Gesetzgebung, um der Verbreitung möglicher Karzinogene Einhalt zu bieten. Dem Studium der chemischen Karzinogenese wurde demzufolge hohe Priorität eingeräumt, und es ist erfreulich, dass zwei der erfolgreichsten Forscher auf diesem Gebiet mit dem Cloëtta-Preis ausgezeichnet wurden: Franz Oesch, für seine Arbeiten über die Aktivierung und Inaktivierung karzinogener Verbindungen, und heute Peter Cerutti, in Anerkennung seiner Beiträge zur Aufklärung karzinogeninduzierter Chromosomenschäden und ihrer Reparatur.

Als Peter Cerutti in Zürich sein Medizinstudium und anschliessend das Chemiestudium mit einer Dissertation über organische Photochemie abschloss, ahnte er wohl kaum, dass diese Orientierung ihn in eine für die Krebsforschung zentrale Richtung treiben würde. Der hochbegabte Dr. med. et phil. war von dem Mechanismus der Einwirkung ultravioletter Strahlen auf Nukleinsäuren fasziniert und begab sich 1964 auf Anraten von Herrn A. Pletscher zu S. Udenfriend an das NIH in Bethesda, wo ihn auch andere berühmte Lehrer wie B. Witkop und M. Nirenberg in die Geheimnisse der Biochemie einweihten. Erst dort wurde sich unser heutiger Preisträger der weitreichenden Konsequenzen bewusst, die Strahlen sowie gewisse Chemikalien auf unser Erbgut ausüben können.

Von 1966 bis 1970 finden wir Peter Cerutti an der Universität Princeton, wo er sich voll dem Problem der Nukleinsäureschäden durch ultraviolettes Licht und Röntgenstrahlen widmet. Es brauchte einen hochausgebildeten Chemiker, um die Natur der Chromosomen-

schäden nach Bestrahlung zu ergründen; aber auch das Talent eines erfahrenen Biochemikers war unerlässlich, um zu verstehen, wie die entstandenen Läsionen in den DNA-Ketten herausgeschnitten und die nativen Sequenzen wieder eingebaut werden können: «excision-repair» (Herausschneiden und Reparieren) ist heute zu einem Begriff geworden, der nicht nur Spezialisten interessiert, sondern zu einem Kernpunkt der modernen Krebsforschung geworden ist. In Ergänzung zu dem, was uns Rolf Zinkernagel berichten wird, können somit unerwünschte Reaktionsprodukte nicht nur durch immunologische Mechanismen eliminiert werden, sondern auf der DNA-Ebene weitgehend repariert werden.

Trotz einer ausgesprochenen Begabung für Chemie und Biochemie blieb in Cerutti stets in erster Linie das Interesse für biologische und medizinische Probleme erhalten. Er war sich der vermehrten Mutationen und der Krebsanfälligkeit bei gewissen Krankheiten bewusst und untersuchte DNA-Reparationsmechanismen in Xeroderma pigmentosum und anderen Syndromen: zum Beispiel den nach Bloom und nach seinem hochverehrten Lehrer G. Fanconi benannten Krankheitsbildern.

Peter Cerutti wurde 1971 mit der Direktion des biochemischen Institutes der Universität Florida mit über 200 Leuten betraut, realisierte aber später, dass die damit verbundene administrative Überlastung mit einer kraftvollen Weiterführung seiner persönlichen Forschung schwer zu vereinbaren war. Dies war vor allem der Grund, weshalb er 1978 einer Berufung als Leiter der Abteilung für Karzinogenese am Schweizerischen Institut für experimentelle Krebsforschung Folge leistete. Cerutti widmete sich in Lausanne vermehrt dem Problem der chemischen Karzinogenese durch Benzpyren und Aflatoxin, wo DNA-Addukte nachgewiesen wurden, die mit ähnlichen Mechanismen repariert werden können, wie dies beim Herausschneiden von Bestrahlungsprodukten der Fall ist. Er verstand es, mit Hilfe einfacher, klar konzipierter Versuche und unter Mitarbeit leitender Zentren der Karzinogeneseforschung, Reaktionsmechanismen abzuklären, die ihn zum anerkannten Fachmann auf diesem Gebiet gemacht haben.

Kürzlich wandte sich Peter Cerutti einem Grundproblem zu, welches die Onkologen mehr und mehr fasziniert. Es geht um die sogenannte «klastogene» Wirkung von Substanzen, die sich im Blute von strahlungsexponierten Tieren bilden können: Substanzen, die offenbar durch körpereigene Enzyme inaktiviert werden können und damit einen Angriffspunkt bei einer zukünftigen Krebsprophylaxe bieten könnten. Ich will aber dem Festredner nicht vorgreifen, da er selbst über dieses faszinierende Gebiet sprechen wird.

Abschliessend möchte ich noch besonders hervorheben, wie sehr sich die Universität Lausanne und die dortigen Forschungsinstitute durch die Verleihung des Cloëtta-Preises an einen der Ihrigen geehrt fühlen.

DER CLOËTTA-PREIS 1981
WIRD

HERRN PROF. DR. MED. ET PHIL.

PETER A. CERUTTI

GEBOREN 1931, LEITER DER ABTEILUNG FÜR KARZINOGENESE
AM SCHWEIZERISCHEN INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE
KREBSFORSCHUNG
GASTPROFESSOR AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT LAUSANNE
IN ANERKENNUNG SEINER BEITRÄGE ZUR AUFKLÄRUNG DER
ROLLE VON CHROMOSOMEN-SCHÄDEN UND IHRER REPARATUR
IN DER KARZINOGENESE VERLIEHEN.

ZÜRICH, 30. NOVEMBER 1981

DER STIFTUNGSRAT

Professor Dr. Peter A. Cerutti

KURZBIOGRAPHIE
VON HERRN PROFESSOR DR. PETER A. CERUTTI

Geburtsdatum	8. Oktober 1931
Heimatort	Zürich
Zivilstand	verheiratet, zwei Kinder (geb. 1965, 1976)
Schule/Universität	Realgymnasium Zürich, Matura 1951 Medizinstudium, Zürich Abschluss mit Dr. med., 1956 Chemiestudium, Zürich Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich Abschluss mit Dr. phil. II, 1963
Weiterausbildung	
1964–1966	Research Associate, U. S. Natl. Inst. of Health (Drs. B. Witkop and M. Nierenberg)
Akademische Laufbahn	
1966–1970	Assistant Professor, Program in Biochemical Sciences, Princeton University, Princeton, N. J., U. S.
1971–1977	Professor and Chairman, Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, University of Florida Health Center, Gainesville, Fl., U. S.
seit 1978	Chef du Département de Cancérogénèse, ISREC, Suisse

A ROLE FOR ACTIVE OXYGEN SPECIES IN HUMAN CARCINOGENESIS?

Professor Dr. Peter A. Cerutti

The unravelling of the etiology and pathobiology of human cancer probably represents the most formidable challenge ever faced by the biomedical researcher. In a cancer cell the normal regulatory equilibrium has only slightly been disturbed. Therefore, a thorough elucidation of the normal cellular processes is a prerequisite for true progress in cancer research. Only basic, multidisciplinary studies (i.e. epidemiology, clinical research, immunology, cell biology, genetics, biochemistry) will finally lead to success. Simplistic approaches have rarely contributed to lasting progress. Indeed, the general appeal of simplistic models of carcinogenesis and the therapeutic avenues which they suggest have often raised false hopes and diminish the trust of the public in true scientific advances.

Epidemiology indicates that environmental factors can play a role in human health. Mankind has always been exposed to ultraviolet light, low levels of ionzing radiation and certain natural toxins but the amounts and types of detrimental agents in our environment have been steadily increasing due to industrialization, urbanization and "modernization" of our life style. There is little doubt that certain xenobiotics such as industrial pollutants, drugs, food additives, tobacco smoke condensates, pesticides, herbicides etc. can be carcinogenic. Their contribution to the overall cancer incidence in the general population is substantial but there are large differences in individual susceptibility. This then touches on the question of interindividual differences in genetic disposition to cancer. A clue to this question is obtained from the study of hereditary diseases with increased cancer incidence, the four "prototypes" being Xeroderma pigmentosum, Fanconi Anemia, Ataxia telangiectasia and Bloom Syndrome. In this short overview I will discuss recent insights into human carcinogenesis which have been obtained from the study of these diseases and of the mechanism of action of certain tumor promotors.

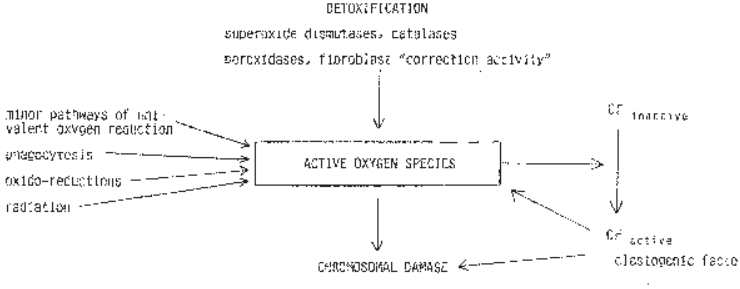
Disturbed oxygen metabolism
in the chromosomal breakage disorders?

Xeroderma pigmentosum (XP) is an autosomal recessive disease which is characterized by solar sensitivity of the skin and increased susceptibility for the development of various forms of skin cancer. Impressive progress was made in XP research with the discovery of a deficiency in the repair of ultraviolet induced pyrimidine photodimers in the DNA of XP skin fibroblasts (Cleaver, 1968) and it was plausible to relate the solar sensitivity of XP patients and their increased skin cancer incidence to the DNA repair defect (Kraemer, 1977). While spontaneous chromosomal aberrations are normal in XP they are elevated in Fanconi Anemia (FA), Ataxia telangiectasia (AT) and Bloom Syndrome (BS). Therefore, the latter three diseases are often referred to as "chromosomal breakage disorders". Besides elevated cancer incidence, growth abnormalities are found in FA and BS and immuno-deficiences in AT and BS. In analogy to XP it was tempting to speculate that the pathologies of BS, AT and FA were due to similar DNA repair defects. Despite considerable efforts the existence of a DNA repair defect could not be demonstrated in BS and remains controversial in FA. Abnormalities in the processing of γ-ray induced DNA damage have been reported for skin fibroblasts from some but not all AT patients.

In view of these negative results alternative pathobiological mechanisms have to be considered for FA, AT and BS which set them clearly apart from XP. Our working hypothesis proposes that a disturbance in the formation or detoxification of active oxygen species may play a role in these diseases. It is founded on the following observations. BS and AT patients, as well as their skin fibroblasts in culture, are sensitive to radiation: solar radiation for BS (Zbinden and Cerutti, 1981) and γ-radiation for AT (Taylor et al., 1975). Solar radiation induces excessive DNA breakage in BS-skin fibroblasts relative to normal controls (Hirschi et al., 1981). AT and FA cells are particularly susceptible to the induction of chromosomal aberrations by γ-rays (Higurashi and Conen, 1973; Kraemer, 1977) and in the case of FA

also by increased oxygen tension in the gas mixture used in culture (Joenje et al., 1981). Solar- and γ-radiation as well as molecular oxygen are DNA damaging agents which operate at least in part via *indirect action*, i.e. via the intermediate formation of *active oxygen species* (superoxide radicals, singlet oxygen, hydroxyl radicals, hydrogen peroxide) (Cerutti and Remsen, 1977; Cerutti and Netrawali, 1979). For chemical DNA damaging agents indirect action is the exception. Chemicals which react at least in part by indirect action are the anticancer drugs bleomycin, adriamycin, streptonigrin, mitomycin C, daunorubicin (Cerutti, 1978) and the mouse skin tumor promotor phorbol-12-myristate-13-acetate (see below). In keeping with the notion that active oxygen species are involved in the pathology of these diseases it was found that AT fibroblasts are particularly sensitive to bleomycin (Taylor et al., 1979) and FA fibroplasts to mitomycin C (Fujiwara and Tatsumi, 1975). The sensitivity of FA fibroblasts to mitomycin C has usually been attributed to the formation of DNA cross-links, however.

Clastogenic factors (CF), i.e. components which induce chromosomal aberrations in normal test cell cultures, have been obtained from the serum of AT (Shaham et al., 1980) and BS patients (I. Emerit and P. Cerutti, unpublished), as well as from the culture media of their fibroblasts (Emerit and Cerutti, 1981a; Shaham et al., 1980). As



A working hypothesis for Bloom Syndrome: abnormality in the formation or detoxification of active oxygen species? (Emerit and Cerutti, 1981a)

discussed below, Cu-Zn superoxide dismutase strongly inhibited the activity of the CF from BS fibroplasts, indicating that superoxide radicals are formed on the pathway to chromosomal aberrations (Emerit and Cerutti, 1981a). Similar CF have been identified in the serum of patients with certain collagen diseases such as systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa and Crohn's disease. Indeed, the solar sensitivity and the resulting butterfly erythema of the facial skin of lupus and BS patients may reflect related pathobiological processes.

In the Figure a unifiying model for BS is reproduced (Emerit and Cerutti, 1981a). A central feature of this model is the formation of a CF by elevated levels of active oxygen species. The activated CF may cause chromosomal damage directly or via induction of a secondary burst of superoxide radicals in the target cell. The latter mechanism implies an autocatalytic and self-sustaining process. Exposure to radiation is only one of several mechanisms for the formation of active oxygen species in mammalian cells. Minor pathways of univalent reduction of oxygen, spontaneous oxidation-reduction reactions, phagocytosis, etc., represent alternative pathways for their production (Fridovich, 1978). Therefore, an abnormality in the formation or detoxification of active oxygen species would be expected also to affect tissues which are not normally exposed to radiation. The preferential occurence of cancers of the hematopoietic system in BS rather than of the skin may not be astonishing.

The tumor promotor phorbol-12-myristate-13-acetate induces chromosomal aberrations in human lymphocytes via the formation of active oxygen species

According to the concept of two-step carcinogenesis tumor promotors promote carcinogen-initiated cells on the pathway to tumor formation. Certain promotors such as phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) have been shown to elicite a burst of superoxide radicals upon interaction with leukocytes and possibly other cell types. In analogy to our working hypothesis for BS we speculated that PMA might pos-

sess clastogenic activity, therefore. As discussed below this prediction could be verified experimentally and the question can now be posed whether BS and related diseases are in a chronic state of promotion.

It should be kept in mind that experiments reported in the literature designed to measure mutagenicity and co-mutagenicity of PMA or its capacity to induce SCE (Thompson et al., 1980) have mostly yielded negative results. This may not be astonishing since chromosomal damaging agents operating via the intermediacy of active oxygen species usually are weak mutagens. However, they may be strong clastogens (Kao and Puck, 1969). Indeed, using normal whole blood or lymphocyte cultures under optimal conditions for the detection of chromosomal damage induced by oxygen radicals, we found that PMA was a very potent clastogen. The non-promotor phorbol was inactive and the moderate promotor 4-0-methyl-PMA was only weakly clastogenic, on the other hand. Cu-Zn SOD was a strong inhibitor of the clastogenic activity of PMA, indicating that superoxide radicals were obligatory intermediates (Emerit and Cerutti, 1981b).

Concluding remarks

The following considerations suggest a role for active oxygen in carcinogenesis. As depicted in the Figure which illustrates our hypothesis for BS, increased levels of active oxygen species can result from the action of indirect agents such as radiation, quinoid xenobiotics, certain tumor promotors, Fenton reagents but also from minor pathways of univalent oxygen reduction, phagocytosis, inflammatory processes etc. A deficiency in the detoxification of active oxygen species also augments their stationary concentration. Alternatively, direct acting DNA damaging agents (usually electrophilic chemicals which covalently bind to DNA) may alter gene expression via mutational events, gene-transposition or -amplification and by this route cause a disturbance of active oxygen metabolism. Regardless of the mechanism, elevated concentrations of active oxygen are expected to result in ubiquitous cellular damage, involving membranes, structu-

ral and catalytic proteins, chromatin and DNA etc. *Chronic, autocatalytic cycles may form if DNA, enzymes involved in DNA metabolism (e.g. repair- or replication-enzymes), enzymes involved in the detoxification of active oxygen species etc. are damaged.* Gradual deterioration of the macromolecular integrity of the affected cell may result and contribute to the pleiotropic abnormalities which are characteristic for cancer cells.

References

Cerutti P. and Remsen J. (1977). Formation and repair of DNA damage induced by oxygen radical species in human cells. *In*: W. Nichols and D. Murphy (Eds.) DNA Repair Processes. Symposia Specialists, Miami, pp. 147–166.

Cerutti P. (1978). Repairable damage in DNA. *In*: P. Hanawalt, E. Friedberg and C. Fox (Eds.) DNA Repair Mechanisms. Academic Press, New York, pp. 717–722.

Cerutti P. and Netrawali M. (1979). Formation and repair of DNA damage induced by indirect action of ultraviolet light in normal and Xeroderma pigmentosum skin fibroblasts. *In*: S. Okada, M. Imamura, T. Terashima and H. Yamaguchi (Eds.) Proceedings of VIth International Congress of Radiation Research, Tokyo. Toppan Printing Co. Ltd., Tokyo, pp. 423–432.

Cleaver J. (1968). Defective repair replication in DNA in Xeroderma pigmentosum. Nature *218*, 652–656.

Emerit I. and Cerutti P. (1981a). Clastogenic activity from Bloom's Syndrome fibroblast cultures. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *78*, 1668–1872.

Emerit I. and Cerutti P. (1981b). Tumor promotor phorbol-12-myristate-13-acetate induces chromosomal damage via indirect action, Nature *293*, 144–146 (1981).

Fridovich I. (1978). The biology of oxgen radicals. Science *20*, 875–880.

Fujiwara Y. and Tatsumi M. (1975). Repair of mitomycin C damage in mammalian cells and its impairment in FA cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. *66*, 592–598.

Higurashi M. and Conen P. (1973). In vitro chromosomal radiosensitivity in chromosomal breakage syndromes. Cancer *32*, 380–383.

Hirschi M., Netrawali M., Remsen J. and Cerutti P. (1981). Formation of DNA single-strand breaks by near-ultraviolet and γ-rays in normal and Bloom's Syndrome skin fibroblasts. Cancer Res. *41*, 2003–2007.

Joenje H., Arwert F., Eriksson A. W., De Koning H. and Oostra A. B. (1981). Oxygen-dependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anemia. Nature *290*, 142–143.

Kao F. and Puck T. (1969). Genetics of somatic mammalian cells. IX Quantitation of mutagenesis by physical and chemical agents. J. Cell Physiol. *74*, 245–258.

Kraemer K. (1977). Progressive degenerative diseases associated with defective DNA repair: Xeroderma pigmentosum and Ataxia telangiectasia. *In*: W. Nichols and D. Murphy (Eds.). DNA Repair processes. Symposia Specialists, Miami, pp. 37–71.

Shaham M. Becker Y. and Cohen M. (1980). A diffusable clastogenic factor in Ataxia telangiectasia, Cytogenet. Cell Genet. *27*, 1–7.

Taylor A., Harnden D., Arlett C., Harcourt S., Lehmann A., Stevens S. and Bridges B. (1975). Ataxia telangiectasia: A human mutation with abnormal radiation sensitivity. Nature *258*, 427–429.

Taylor A., Rosney C. and Campbell J. (1979). Unusual sensitivity of Ataxia telangiectasia cells by bleomycin. Cancer Res. *39*, 1046–1050.

Thompson L., Baker R., Carrano A. and Brookman K. (1980). Failure of the phorbol ester, 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate to enhance sister chromatid exchange, mitotic segregation, or expression of mutations in Chinese hamster cells. Cancer Res. *40*, 3245–3251.

Zbinden I. and Cerutti P. (1981). Near-ultraviolet sensitivity of skin fibroblasts of patients with Bloom's syndrome. Biochem. and Biophys. Res. Commun. *98*, 579–587.

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta

Heft Nr. 1:
Vorwort von Bundesrat Dr. Hans Hürlimann
Biographie von Professor Dr. Max Cloëtta
Übersicht über die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Ehrentafel der Preisträger

Heft Nr. 2:
Preisverleihung 1974
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Urs A. Meyer:
«Klinische Pharmakologie – eine Herausforderung für interdisziplinäre Zusammenarbeit»

Heft Nr. 3:
Preisverleihung 1975
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Hans Bürgi:
«Die Bekämpfung des Kropfes in der Schweiz. Ein Beispiel der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftern, Klinikern und Behörden»

Heft Nr. 4:
Cérémonie de remise du prix 1976
Exposé du Dr Rui. C. de Sousa, sur le thème:
«La membrane cellulaire: une frontière entre deux mondes»

Heft Nr. 5:
Preisverleihung 1977
Festvortrag des Preisträgers Professor Dr. Franz Oesch:
«Chemisch ausgelöste Krebsentstehung»

Heft Nr. 6:
Preisverleihung 1978
Festvortrag des Preisträgers Dr. Susumu Tonegawa:
«Cloning of Immunoglobulin Genes»

Heft Nr. 7:

Preisverleihung 1979
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Theodor Koller:
«Die strukturelle Organisation des genetischen Apparates höherer Organismen»
Professor Dr. Jean-Pierre Kraehenbuehl:
«Hormonal Control of the Differentiation of the Mammary Gland»

Heft Nr. 8:

Preisverleihung 1980
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Edward W. Flückiger:
«Neuere Aspekte der Mutterkorn-Pharmakologie»
PD Dr. Albert Burger:
«Ein Vierteljahrhundert nach Entdeckung des aktivsten Schilddrüsenhormons (Trijodothyronin)»