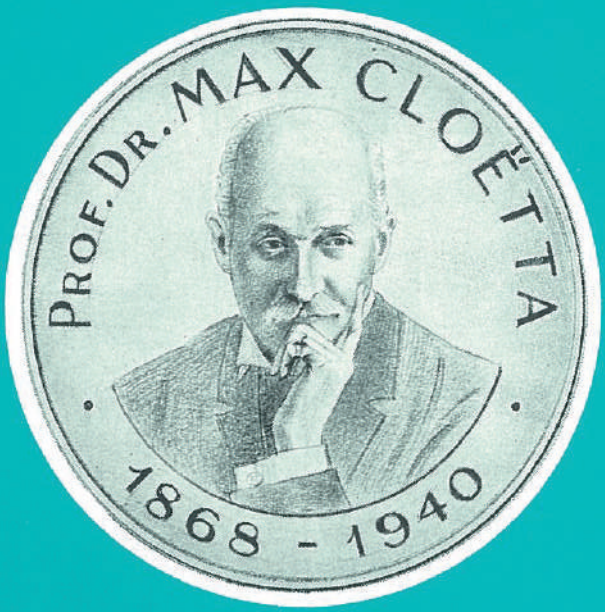


Preisverleihung 1982

STIFTUNG PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Heft Nr. 10

«Wachstum und Wachstumsstörungen:
ein gemeinsames Forschungsziel der klinischen und
experimentellen Endokrinologie»

«Le monocyte-macrophage:
un pivot entre le système immun et le tissu conjonctif dans
le processus inflammatoire de l'arthrite rhumatoïde»

STIFTUNG
PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Neunte Preisverleihung

29. November 1982
Zürich

Heft Nr. 10 der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Kurhausstrasse 28, 8032 Zürich

INHALT

Vorwort durch den Präsidenten des Stiftungsrats, Herrn Dr. Hans W. Kopp 5

Laudatio von Herrn Professor Dr. Rudolf Froesch auf den ersten Preisträger, Herrn PD Dr. Jürgen Zapf 7

Urkunde für Herrn PD Dr. Jürgen Zapf 11

Kurzbiographie von Herrn PD Dr. Jürgen Zapf 13

Festvortrag von Herrn PD Dr. Jürgen Zapf mit dem Thema: «Wachstum und Wachstumsstörungen: ein gemeinsames Forschungsziel der klinischen und experimentellen Endokrinologie» 14

Laudatio von Herrn Professor Dr. André Cruchaud auf den zweiten Preisträger, Herrn PD Dr. Jean-Michel Dayer 45

Urkunde für Herrn PD Dr. Jean-Michel Dayer 49

Kurzbiographie von Herrn PD Dr. Jean-Michel Dayer 51

Festvortrag von Herrn PD Dr. Jean-Michel Dayer mit dem Thema: «Le monocyte-macrophage: un pivot entre le système immun et le tissu conjonctif dans le processus inflammatoire de l'arthrite rhumatoïde» 53

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta 77

VORWORT

Wie nie zuvor hat während des Jahrs 1982 im Rahmen der Cloëtta-Stiftung ein andres Ereignis die vorweihnachtliche Preisverleihung zu konkurrenzieren begonnen: die erstmalige Ausschreibung der Cloëtta-Forschungsstellen wurde zu einem eindrücklichen und hoch erfreulichen Erfolg. Fünf Forschungsstellen sind auf die Dauer von bis zu fünf Jahren inzwischen bereits geschaffen worden. Die Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta schätzt sich glücklich, damit einen, wie wir zu hoffen wagen, doch nicht ganz bedeutungslosen Beitrag zur Lage der medizinischen Forschung in der Schweiz leisten zu können. Sie wird ihre Anstrengungen in den kommenden Jahren nach Möglichkeit noch intensivieren. Nicht zuletzt soll dabei angesichts des bisherigen sehr breiten und positiven Echos das Projekt «Forschungsstellen» ausgebaut, vor allem durch gelegentliche Angebote an zusätzliche Forscher ergänzt werden.

Wenn wir von einer «Konkurrenzierung der Preisverleihung» reden, so möchten wir das natürlich gern mit dem berühmten «granum salis» verstehen dürfen. Seit 1974 haben die jährlichen Preisverleihungen der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta in der Öffentlichkeit, wie sich anhand der uns zugekommenen Reaktionen leicht nachweisen lässt, eine deutlich zunehmende Beachtung gefunden. Je umfassender die Tätigkeit der Stiftung gestaltet werden kann und bekannt wird, desto mehr Gewicht dürften auf die Dauer auch die von ihr zugesprochnen Preise erhalten. Die Preise für das Jahr 1982 gehen an die Herren PD Dr. Jürgen Zapf und PD Dr. Jean-Michel Dayer. Beide Preisträger beglückwünschen wir herzlich: wir freuen uns darüber, sie – hoffentlich – von ihren Preisen «beglückt» zu sehen, und entbieten ihnen gleichzeitig die besten Wünsche der Stiftung und einer weitern Öffentlichkeit für ihr künftiges Wirken als Menschen und Mediziner, Forscher und Dozenten und Praktiker auf allen Gebieten, auf die ihre Tätigkeit sich erstrecken wird.

In der Demokratie wird, man weiss es, der Dilettantismus derart professionell organisiert, dass es am Schluss allen besser geht als mit einem

politischen Vollblut-Professionalismus irgendwelcher Art. Dass Dinge, die eigentlich nur professionell betrieben werden dürften, hie und da mit unter die Fuchtel des Dilettantismus geraten, ist in Kauf zu nehmen. Erst recht soll und darf eine Organisation wie die Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta echte «Profis» an einem Feiertag pro Jahr mit Preisen ehren, an den vielen verbleibenden Werktagen jedoch die Forschung nach Kräften auf andre Art materiell stützen und fördern. Der Feiertag und die Werktage zusammen müssen das Bild der Stiftung, aber auch das der Preisträger und jener Institutionen ausmachen, in deren Dienst und mit denen als wichtigstem Rückhalt sie ihre Leistungen erbringen.

Hans W. Kopp

LAUDATIO AUF PD DR. JÜRGEN H.L. ZAPF

Professor Dr. E.R. Froesch

Die Blütezeit der klassischen Endokrinologie ist wahrscheinlich vorbei. Die meisten, für den menschlichen Organismus wichtigen Hormone sind entdeckt. Es ist bekannt, aus welchen Drüsen diese Hormone stammen, wie ihre Sekretion im Organismus reguliert wird, welche Wirkungen die Hormone auf Zellen und Organe ausüben und welche Krankheiten auf einen Überschuss oder Mangel von Hormonen zurückzuführen sind. Als neuer Schwerpunkt in der Grundlagenforschung hat sich die Neuroendokrinologie etabliert. Viele Hormone sind im Hirn gefunden worden zusammen mit ihren Rezeptoren. Haben diese Hormone für die Funktion der Neuronen im Hirn eine Bedeutung, sind sie auch dort Übermittlersubstanzen von wichtigen Informationen? Dieses faszinierende Gebiet steht heute im Zentrum des Interesses, doch ist es noch völlig ungewiss, ob die meisten Hormone im Hirn mehr oder weniger zufällig angetroffen werden oder ob sie tatsächlich wichtige Funktionen ausüben.

Um so erstaunlicher ist es, dass auch heute noch mit klassischen endokrinologischen Methoden neue Hormone entdeckt werden, die im Organismus eine wichtige Rolle spielen. Ich spreche hier von den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren, den Somatomedinen, die für das somatische Wachstum verantwortlich sind. Wieso sind diese insulinähnlichen Wachstumsfaktoren erst so spät in ihrer Bedeutung erkannt worden? Die Hypophyse sezerniert das klassische Wachstumshormon. Hypophysäre Zwerge sezernieren kein Wachstumshormon und bleiben deshalb klein, Giganten und Akromegale sezernieren zuviel Wachstumshormon und wachsen deshalb übermässig. Obwohl es nie richtig gelungen ist, eindeutige Wachstumseffekte von Wachstumshormon im Reagenzglas am Knochen, Knorpel oder anderen Zellen nachzuweisen, assoziierte man den Befund «hohes oder tiefes Wachstumshormon» direkt mit vermehrtem oder vermindertem Wachstum.

Diese Betrachtungsweise steht ganz im Gegensatz zu den restlichen

Hypophysenvorderlappenhormonen, die die Schilddrüse, die Nebenniere und die Gonaden stimulieren, selbst aber keine direkte Wirkung auf periphere Zellen im Organismus ausüben. Erst seit kurzem wissen wir mit Sicherheit, dass das Wachstumshormon selbst in vivo keine wachstumsfördernde Wirkung hat, sondern dass es über die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren wirkt. Diese vermitteln die Wirkung des Wachstumshormons auf Knorpel- und Knochenzellen.

Für die oben geschilderten neuen Erkenntnisse in den letzten 12 Jahren hat Jürgen Zapf ganz entscheidende Beiträge geleistet. Dr. Jürgen Zapf stammt aus Marienbad und studierte Medizin und Chemie in Erlangen und Freiburg. 1970 nahm Herr Zapf als wissenschaftlicher Mitarbeiter die Arbeit in der Stoffwechselabteilung der Medizinischen Universitätsklinik auf und arbeitete seither vor allem an der Aufklärung der physiologischen Bedeutung der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren. Er konnte nachweisen, dass die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren nicht als freie Hormone im Blut zirkulieren, sondern dass sie an ganz spezifische Trägereiweisse gebunden sind, wie die Schilddrüsen- und Steroidhormone. Diese Bindung von Peptidhormonen an Trägereiweisse im Serum ist einmalig in der Biologie. Sie erklärt, weshalb die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren unter physiologischen Bedingungen nicht wie Insulin auf den Organismus wirken, sondern vor allem auf Wachstumsprozesse. Die bis vor wenigen Jahren zuverlässigste Methode der Messung der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren im Blut des Menschen und im Blut von Tieren stammt ebenfalls von Jürgen Zapf. Er hat das Bindungseiweiss der Wachstumsfaktoren dazu benützt, sie mit Hilfe eines einfachen Bindungsassays zu bestimmen. Mit dieser Methode gelang es, IGF I und IGF II zusammen zu messen. Später hat Jürgen Zapf für IGF I und IGF II je einen spezifischen Radioimmunoassay entwickelt, so dass es heute möglich ist, die beiden Wachstumsfaktoren getrennt voneinander genau zu bestimmen.

Die Bedeutung von IGF I für das Wachstum geht aus den in den letzten Jahren von Jürgen Zapf und seinen Mitarbeitern publizierten Arbeiten hervor. Er wird selbst darüber berichten.

Bei allen diesen Untersuchungen, die von den feinsten biochemischen

Methoden bis zur klinischen Forschung führen, kam es Dr. Jürgen Zapf zustatten, dass er neben dem Medizinstudium auch ein Chemiestudium absolviert hat. Er arbeitet im Labor wie ein umsichtiger Chemiker, denkt wie ein guter Physiologe, ist ein anregender, kooperativer, hart arbeitender und sehr menschlicher Mitarbeiter und Vorgesetzter und schliesslich ein sehr guter Arzt und Kliniker. So hat er viel beigetragen, dass die Zusammenarbeit zwischen Herrn Prof. R.E. Humbel und seinen Mitarbeitern am Biochemischen Institut, denen die Strukturaufklärung der insulinähnlichen Wachsumsfaktoren gelang, und dem Stoffwechsellabor der Medizinischen Universitätsklinik immer optimal war. Zum guten Arbeitsklima für junge Forscher im Stoffwechsellabor hat Jürgen Zapf mit viel persönlichem Engagement sehr viel beigetragen.

Noch viele Probleme im Zusammenhang mit den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren, ihrer Wirkung auf die Zelle, ihrer Bindung an die Bindungsproteine sind ungeklärt. Ich erwarte in den nächsten Jahren noch sehr viel von Jürgen Zapf. Ein entscheidender Schritt vorwärts liegt allerdings nicht in seinen Händen: Die Produktion grösserer Mengen von IGF I und IGF II ist nur auf gentechnologischer Basis möglich. Nur wenn grössere Mengen IGF I und IGF II zur Verfügung stehen, können wir herausfinden, ob diese Hormone auch einen therapeutischen Nutzen für den Menschen haben. Ich bin überzeugt, dass Jürgen Zapf auch bei diesen Untersuchungen in der vordersten Reihe stehen wird. Herr Dr. Zapf hat den Cloëtta-Preis 1982 im höchsten Masse verdient. Wir gratulieren und wünschen ihm weiterhin viel Erfolg.

DER CLOETTA-PREIS 1982
WIRD

HERRN PRIVATDOZENT DR. MED. ET DIPL. CHEM.

JÜRGEN L. ZAPF

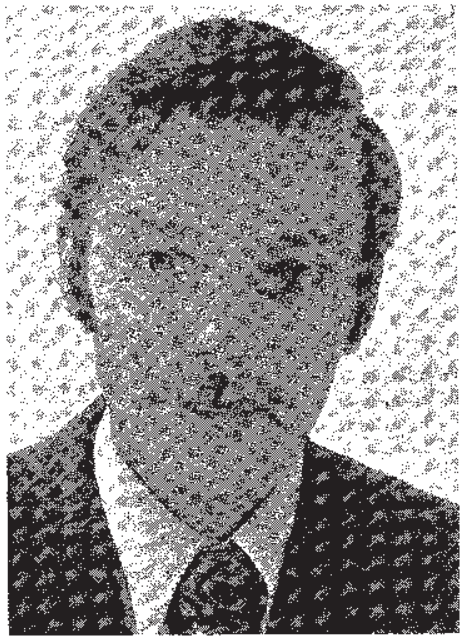
GEBOREN 1940, PRIVATDOZENT FÜR INNERE MEDIZIN
UND SPEZIELLE BIOCHEMIE,
WISSENSCHAFTLICHER OBERARZT AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH
UND LEITER DES POSTGRADUATE-KURSES FÜR
EXPERIMENTELLE MEDIZIN UND BIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH,
IN ANERKENNUNG SEINER GRUNDLEGENDEN ARBEITEN
ÜBER DIE PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE
DER INSULIN-ÄHNLICHEN
WACHSTUMSFAKTOREN VERLIEHEN.

ZÜRICH, DEN 29. NOVEMBER 1982

FÜR DEN STIFTUNGSRAT:

DER PRÄSIDENT: DER VIZEPRÄSIDENT:

EIN MITGLIED:



PD Dr. Jürgen Zapf

KURZBIOGRAPHIE
VON HERRN PD DR. JÜRGEN ZAPF

Geburtsdatum	21. Januar 1940
Geburtsort	Marienbad (Sudetenland), deutscher Staatsangehöriger
Zivilstand	verheiratet
Schule/Universität	Volksschule in Bad Aibling (BRD) Gymnasium (sprachlich-naturwissenschaftlicher Zweig) in Rosenheim (BRD), Abitur 1959. Medizinstudium in Erlangen (BRD), Staatsexamen und Promotion zum Dr. med. 1965. Chemiestudium in Erlangen und Freiburg im Breisgau, Chemiediplom 1969.
Klinische Weiterbildung	1965–1967 an der Medizinischen, Chirurgischen und der Universitätsfrauenklinik Erlangen.
Akademische Laufbahn	1970 wissenschaftlicher Assistent im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik des Universitätsspitals Zürich, ab 1974 wissenschaftlicher Oberassistent; 1978 Habilitation für das Fach Innere Medizin, speziell Klinische Biochemie an der Universität Zürich; 1979 Georg-Friedrich-Goetz-Preis der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich; Seit 1980 wissenschaftlicher Oberarzt an der Medizinischen Klinik des Universitätsspitals Zürich und Leiter des Postgraduate-Kurses in Experimenteller Medizin und Biologie an der Universität Zürich.

WACHSTUM UND WACHSTUMSSTÖRUNGEN: EIN GEMEINSAMES FORSCHUNGSZIEL DER KLINISCHEN UND EXPERIMENTELLEN ENDOKRINOLOGIE

PD Dr. med. et dipl. chem. Jürgen Zapf

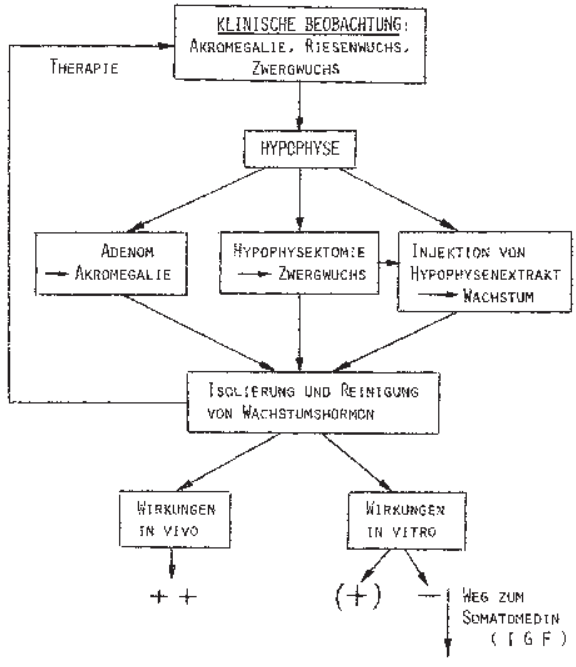
Die Entdeckung biologisch aktiver Prinzipien in der klassischen Endokrinologie ging so gut wie immer von klinischen Beobachtungen und Erfahrungen am Krankengut des Arztes aus: mit der Beschreibung des Krankheitsbildes setzte gleichzeitig die Suche nach dem Sitz der Krankheit ein. Anatomen, Pathologen und Chirurgen – früher oft in einer Person vereinigt – verfolgten und sicherten die Spur zur endokrinen Drüse. Nun konnte man mit gezielten Experimenten Physiologie und Pathophysiologie des endokrin aktiven Prinzips erforschen und es schliesslich in Form des Hormons isolieren und reinigen. Für den klinisch tätigen Endokrinologen war damit meist der Weg zu einer erfolgreichen Behandlung der endokrinen Störung eröffnet. Für den biochemisch orientierten Mediziner begann hier jedoch eine neue Herausforderung: die Aufklärung der molekularen Wirkungsmechanismen des Hormons.

Die Erforschung des wachstumsstimulierenden Prinzips ist dem eben geschilderten Weg gefolgt (Fig. 1):

I. Die klinische Beobachtung

Gegen Ende des vorigen Jahrhunderts tauchten in der medizinischen Literatur zwei Krankheitsbilder auf, die die Wachstumsforschung noch lange beschäftigen sollten. Die betroffenen Patienten galten im Volk als Kuriositäten und wurden deshalb nicht selten zum Gespött ihrer Umwelt. Es handelte sich dabei um die *Akromegalie*, die der französische Arzt P. Marie im Jahre 1886 an zwei Patienten eindrücklich beschrieben hatte (1), und um den *hypophysären Zwergwuchs*, für den der Wiener Pathologe Paltauf im Jahre 1891 in Unkenntnis der Ursache der Erkrankung den Namen «genuiner» Zwergwuchs geprägt hatte.

Die Akromegalie ist durch ein langsam einsetzendes vermehrtes Wachstum von Knochen-, Knorpel- und Bindegewebe sowie der inneren Organe gekennzeichnet. Allmählich entwickelt sich ein skurriles Erscheinungsbild, das dem Patienten einen unheimlichen, drohenden Ausdruck verleiht: der Gesichtsschädel ist insgesamt vergrössert, Augenwülste und Kinn springen stark vor, Nase und Ohren werden gross und fleischig, die Gesichtszüge vergröbern sich durch ausgeprägte Stirn- und Nasolabialfalten. Hände und Füsse beginnen zu wachsen und bekommen ein plumpes, tatzenartiges Aussehen. Das Skelett wird durch das Wachstum der Wirbelsäule und der Rippen deformiert. Tritt



Figur 1
Der Weg von der klinischen Beobachtung zur Aufklärung des endokrin aktiven Prinzips am Beispiel des Wachstumshormons.

die Erkrankung im Jugendalter auf, bevor das Knochenwachstum abgeschlossen ist, so führt sie zum proportionalen Riesenwuchs. Als Gegenstück zum letzteren ist der hypophysäre Zwergwuchs zu betrachten, wobei die Patienten meist nicht grösser als 120–130 cm werden.

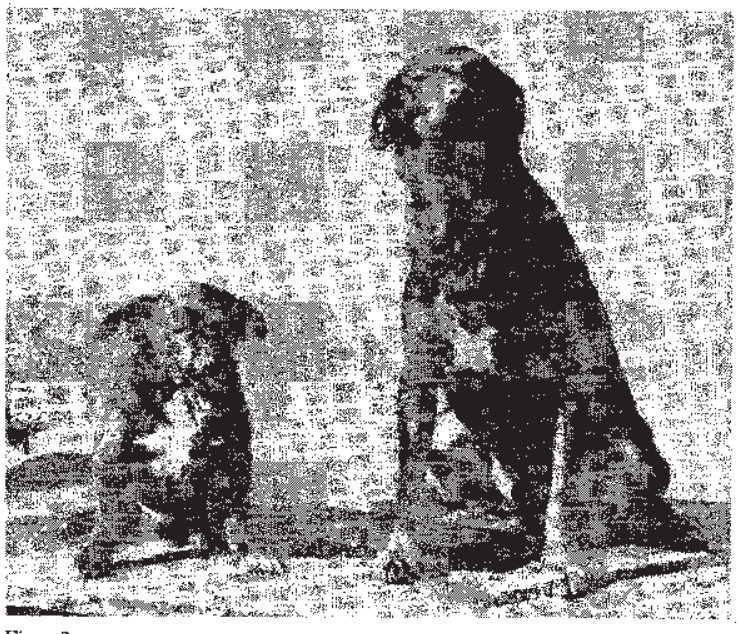
Der erste Chefarzt des Spitals von Glarus, Christian Friedrich Fritsche, hatte bereits im Jahre 1882 in einer Sitzung der Vereinigung Schweizer Naturforscher einen Patienten vorgestellt und daraufhin in einer Publikation beschrieben, der die gleichen Veränderungen des Gesichts und des Körperbaus aufwies wie die beiden von P. Marie beschriebenen akromegalen Patienten. Der damalige Ordinarius für Pathologie in Zürich, Prof. Klebs, hatte bei der späteren Obduktion dieses Patienten einen Tumor der Hypophyse, eines in der Mitte der Schädelbasis gelegenen etwa kirschgrossen Organs gefunden, den er als «drüsenartige Wucherung» charakterisierte. Auch bei der Sektion der beiden Patienten von P. Marie war man auf einen Hypophysentumor gestossen. Allerdings hatten sowohl Fritsche und Klebs als auch P. Marie aus diesem Befund einen falschen Schluss gezogen: sie interpretierten den Tumor als Folge, und *nicht* als Ursache des Leidens. Dennoch war damit das Augenmerk auf die Hypophyse gelenkt worden. Es dauerte jedoch noch über 20 Jahre, bis man erkannte, dass die Ursache der Akromegalie und des von Paltauf beschriebenen Zwergwuchses in einer Über- bzw. Unterfunktion der Hypophyse zu suchen war.

II. Der experimentelle Nachweis für den Sitz des wachstumsstimulierenden Prinzips

a) Die Hypophysektomie im Tierexperiment

Den experimentellen Nachweis dafür, dass die Hypophyse oder Hirnanhangdrüse für ein normales Wachstum unentbehrlich ist, lieferte der Wiener Pathologe B. Aschner (2). In einer 147seitigen Publikation «Über die Funktion der Hypophyse» beschreibt er die Ergebnisse und zieht die Schlussfolgerungen seiner 2jährigen Experimente an Hunden, denen er die Hypophyse entfernt hatte. Diese Arbeit ist ein Meisterwerk der experimentellen Endokrinologie und muss uns noch

heute Staunen und Bewunderung abringen: Aschner war es nicht nur gelungen, zum erstenmal komplette Hypophysektomien durchzuführen, er hat auch alle makroskopischen, mikroskopischen und Stoffwechselveränderungen exakt und detailliert beschrieben, die im Anschluss an die Entfernung der Hypophyse bei seinen Versuchshunden zu beobachten waren. In der Zusammenfassung seiner Publikation beschreibt Aschner die Folgen der Hypophysenextraktion bei jungen Hunden (Fig. 2) wie folgt: «Neben dem im Alter von 4 Monaten gewöhnlich sehr lebhaft beweglichen Kontrollhund nehmen sich die stillen, bewegungsarmen, fettleibigen und im Wachstum schon fast um die Hälfte zurückgebliebenen operierten Tiere wie kleine Bären aus, die, anscheinend vom Gewicht ihres fetten Bauches beschwert,



Figur 2
Zwei gleichaltrige Hunde aus demselben Wurf: Alter 12 Monate. Dem Hund Nr. 42 wurde im Alter von 10 Wochen die Hypophyse entfernt (aus den Experimenten von B. Aschner; siehe Ref. 2).

am liebsten in einer Ecke auf den Hinterbeinen sitzen. Sie kümmern sich wenig um ihre Umgebung, spielen und bellen nicht, zum Unterschied gegen die Kontrolltiere. Die Temperatur der operierten Tiere ist konstant um 1–1½° niedriger als die der Kontrolltiere.» Unter anderem stellte Aschner weiter fest, dass die Epiphysenfugen, die knorpeligen Zonen, an denen das Wachstum der langen Röhrenknochen erfolgt, offengeblieben, sonst aber unverändert waren, dass das Milchgebiss persistierte, der Schädel und insbesondere die Schnauze verkürzt waren und dass neben der enormen Fetteinlagerung im Unterhautzellgewebe vor allem die Leber durch die vermehrte Speicherung von Fett hellgelb gefärbt erschien. Von den Ergebnissen seiner Tierexperimente zog Aschner auch Rückschlüsse auf die menschliche Pathophysiologie: den von Paltauf beschriebenen «genuinen» Zwergwuchs führte er auf die fehlende Funktion der Hypophyse zurück, denn in Übereinstimmung mit seinen hypophysektomierten Hunden zeigten die Paltauf-Zwerge kindliche Körperproportionen und offene Epiphysenfugen. Bezüglich der Entstehung des Riesenwuchses und der Akromegalie äusserte Aschner die Ansicht, dass hierbei der *Überfunktion* der Hypophyse die entscheidende Rolle zukäme. Natürlich konnte Aschner damals noch nicht ahnen, dass die bei seinen hypophysektomierten Hunden beobachteten Mangelerscheinungen auf dem Fehlen nicht nur eines, sondern eines halben Dutzends von Hormonen beruhte. Dennoch war durch seine Experimente die Verbindung zwischen Hypophyse und Wachstum eindeutig hergestellt.

b) Pathologisch-anatomische Befunde bei Zwergwuchs und Akromegalie

Einen weiteren Beweis hierfür erbrachte der Wiener Pathologe J. Erdheim: er hatte die Autopsie an einem 38jährigen infantilen Zwerg durchgeführt und seine Befunde in einer 76seitigen Publikation beschrieben (3). Bei dem 142 cm grossen Patienten fiel nicht nur an den langen Röhrenknochen, sondern auch an den Wirbeln und im Bereich des Kreuzbeins und des Beckens eine unvollständige oder völlig fehlende Verknöcherung des Knorpels auf. Die Hypophyse des Patienten war ganz durch einen zystischen Tumor ersetzt. Hypophysengewebe fehlte. Obwohl auch Erdheim noch keine Kenntnis davon hatte, dass

die Hypophyse nicht nur ein Hormon produziert, sondern mindestens deren sechs, zog er den richtigen Schluss, dass der Hypophyse eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Skelettwachstums zukommt.

In späteren Studien über die Akromegalie hat Erdheim mit Nachdruck auf den Zusammenhang zwischen dem wachstumsstimulierenden Prinzip der Hypophyse und dessen Zielorgan, dem Knorpel, hingewiesen. In einer 1931 erschienenen Monographie über «Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie» (4) bemerkt er, dass die Pathologen bisher noch nicht zum Kern der akromegalen Veränderungen vorgestossen seien, weil sie sich auf das Knochengewebe konzentriert und dabei den Knorpel übersehen hätten, der in erster Linie betroffen sei. Er hatte dies anhand einer bis ins kleinste sorgfältig durchgeführten Studie am Rippen- und Gelenkknorpel einer 71jährigen akromegalen Patientin gezeigt, bei der die Knorpelzellen so stark gewuchert waren, dass es – wie wir es auch heute noch bei akromegalen Patienten sehen – zu einer Beeinträchtigung der mechanischen Funktionen der Gelenke gekommen war. Welche entscheidende Rolle das Knorpelgewebe als Zielorgan des wachstumsstimulierenden Prinzips spielt, sollte sich – wie wir sehen werden – mehr als 25 Jahre später in eindrücklicher Weise herausstellen.

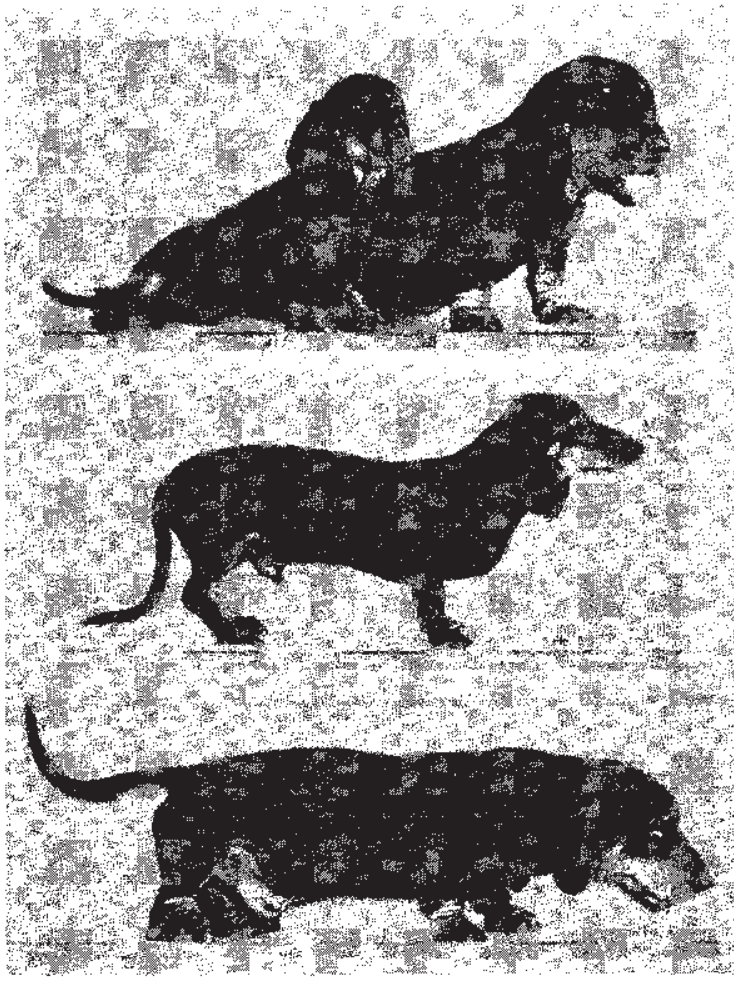
c) Isolierung des wachstumsstimulierenden Prinzips aus der Hypophyse und Nachweis seiner Wirksamkeit

Die zunehmende Kenntnis von der Rolle der Hypophyse für das Wachstum stimulierte die Bemühungen, das wachstumsstimulierende Prinzip aus der Hypophyse zu isolieren und seine Wirkungen an Versuchstieren zu zeigen. Es gehört zu den Postulaten der klassischen Endokrinologie, dass sich die Ausfallserscheinungen, die durch die Entfernung einer endokrinen Drüse auftreten, entweder durch Reimplantation der Drüse oder durch die Verabreichung von Drüsenextrakt beheben lassen und dass eine damit durchgeführte exzessive Behandlung Erscheinungen hervorruft, die man pathologischerweise bei einer Überfunktion der Drüse beobachtet.

Im Jahre 1921 konnte eine amerikanische Forschergruppe in Berkeley, Kalifornien, unter der Leitung von H. M. Evans und J. A. Long zum erstenmal zeigen, dass normale weibliche Ratten nach Injektion von Hypophysenextrakten schneller wachsen als die unbehandelten Kontrolltiere. Ein Jahr später berichtete dieselbe Gruppe, dass die 9 Monate behandelten Tiere zu Riesenexemplaren herangewachsen waren (5). Sie hatten überdimensionierte Skelette und enorm vergrösserte innere Organe. Die Ratte ist für die Erzeugung von Riesenwuchs ein äusserst gut geeignetes Versuchstier, da ihre Epiphysenfugen während des ganzen Lebens offen bleiben und das Körperwachstum nie ganz zum Stillstand kommt. Für die Erzeugung einer Akromegalie ist die Ratte jedoch aus demselben Grund ein ungeeignetes Modell, denn eine Akromegalie entsteht nur dann, wenn eine Überproduktion von Wachstumshormon nach dem Schluss der Epiphysenfugen auftritt. Die Gruppe von Evans wählte den Dackel als Versuchsmodell, um zu zeigen, dass die von ihnen hergestellten Hypophysenextrakte ein Äquivalent zur menschlichen Akromegalie erzeugen konnten. Das Ergebnis hätte nicht eindrucksvoller ausfallen können: die langen, breiten und schwergewichtigen Dackel mit dicken Hautfalten über den Augen, am Bauch und über den Pfoten (Fig. 3) waren ein fast unheimlicher Beweis für die Wirksamkeit der verwendeten Hypophysenextrakte und der in ihnen enthaltenen wachstumsstimulierenden Aktivität (6). Kurz zuvor war auch der letzte Beweis dafür erbracht worden, dass das wachstumsstimulierende Prinzip in der Hypophyse lokalisiert ist: hypophysektomierte Ratten, denen eine Hypophyse unter die Haut verpflanzt worden war (7), holten ihre als Kontrollgruppe verwendeten Altersgenossen im Wachstum ein. Die Behandlung hypophysektomierter Ratten mit weitgehend gereinigten Hypophysenextrakten führte zum gleichen Ergebnis (8).

d) Reinigung und chemische Charakterisierung des wachstumsstimulierenden Prinzips

Die Reinigung des wachstumsstimulierenden Prinzips, des Wachstumshormons, gelang 1944/45 durch dieselbe kalifornische Gruppe (9), deren Extrakte aus Rinderhypophysen die spektakulären Riesen-



Figur 3
Von den 2 gleichaltrigen Dackeln aus dem gleichen Wurf wurde einem während 6 Monaten täglich 10 ml gereinigter Extrakt aus Rinderhypophysen intraperitoneal injiziert. Dieser Hund entwickelte ausgeprägte Zeichen einer Akromegalie (unten). In der Mitte der gleichaltrige unbehandelte Kontrollhund (aus Ref. 6).

wüchse und Akromegalien bei Ratten und Dackeln hervorgerufen hatten. Es dauerte jedoch noch weitere 25 Jahre, bis die Sequenz der 191 Aminosäuren des menschlichen Wachstumshormons bestimmt war (10). Die führende Rolle bei dieser Arbeit war dabei vorübergehend von den Medizinern auf die Chemiker übergegangen.

III. Die Erforschung des Wirkungsmechanismus von Wachstumshormon

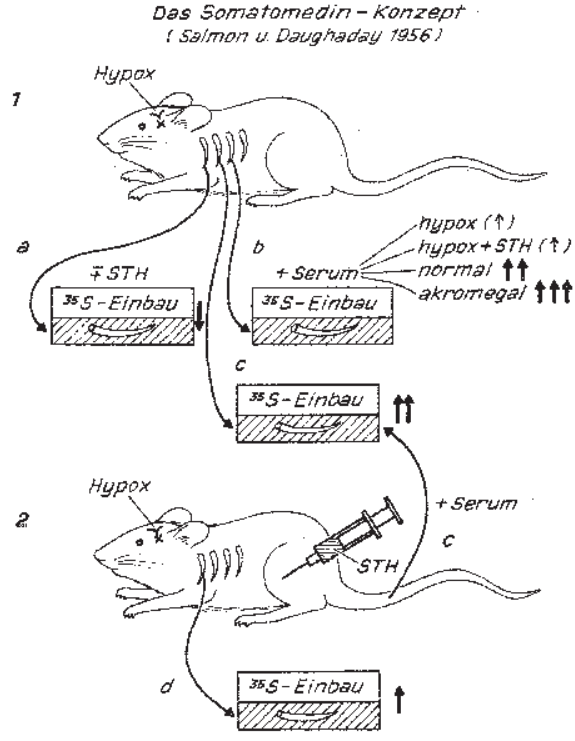
Im Anschluss an die Isolierung und Reinigung von Wachstumshormonen verschiedener Tierspezies waren es Mediziner und Biochemiker gemeinsam, die auf der Suche nach dem Wirkungsmechanismus des Wachstumshormons dessen in vivo und in vitro Effekte weiter erforschten und versuchten, es therapeutisch anzuwenden. Trotz der spektakulären Effekte des aus Rinderhypophysen gereinigten Wachstumshormons am Ratten- und Hundemodell stellte sich heraus, dass dieses Präparat bei Affen und Menschen völlig unwirksam war. Der Grund: Wachstumshormon von phylogenetisch tiefer stehenden Spezies ist bei phylogenetisch höher entwickelten Spezies unwirksam, während umgekehrt das von phylogenetisch höher entwickelten Arten stammende Hormon auch bei tiefer stehenden Arten wirkt. Inzwischen hat die Behandlung des menschlichen hypophysären Zwergwuchses mit aus menschlichen Hypophysen gereinigtem Wachstumshormon Eingang in die pädiatrische Klinik gefunden. Forschung und Klinik sind damit wieder nahe zusammengerückt.

a) Das Somatomedin-Konzept

Das Studium der in vivo Effekte von Wachstumshormon hatte zunächst dessen Wirkungsmechanismus nur unbefriedigend erklären können. So augenfällig die in vivo Effekte waren, so komplex erschienen sie. Man nahm Zuflucht zum in vitro Experiment an isolierten Organen und Zellen: die beobachteten Effekte waren klein im Verhältnis zu den in vivo Effekten, und die Konzentrationen an Wachstumshormon, die man benötigte, um solche Effekte nachweisen zu können, lagen weit über den Konzentrationen, die man mit radioimmunologischen Methoden im Blut von Mensch und Tier bestimmte.

Man kann natürlich nicht ohne weiteres erwarten, dass ein isolierter Röhrenknochen einer jungen Ratte, in einem Kulturschälchen inkubiert, unter dem Einfluss des Wachstumshormons zu wachsen beginnt. Aber da man gefunden hatte, dass nach Verabreichung von Wachstumshormon an Ratten vermehrt Sulfat in die Knorpelsubstanz eingebaut wird (11), hoffte man, dies auch in vitro nachweisen zu können. Man hätte damit nicht nur eine einfache biologische Methode zum Nachweis der Wachstumshormonaktivität in Händen gehabt, sondern auch ein einfaches Modell zum Studium der molekularen Wirkungsmechanismen. Doch ausgerechnet am isolierten Knorpelgewebe, das schon Jakob Erdheim - wie eingangs erwähnt - als das Zielorgan par excellence des Wachstumshormons erkannt hatte, waren weder eine Stimulation des Sulfateinbaus noch sonstige biologische Effekte nachweisbar. Trotzdem führten diese negativen Resultate die beiden Forscher, die die Experimente durchgeführt hatten, Salmon und Daughaday, auf eine neue Fährte und zu einem neuen Konzept (Fig. 4) über den Wirkungsmechanismus des Wachstumshormons. Es ist unter dem Namen «Somatomedinkonzept» in die Literatur eingegangen (12). Salmon und Daughaday fanden (13), dass bei der Inkubation von Rippenknorpel hypophysektomierter Ratten weniger radioaktives Sulfat in die Knorpelsubstanz eingebaut wird als bei normalen Kontrolltieren und dass die Zugabe von Wachstumshormon zum Inkubationsmedium keine Erhöhung der Einbaurate bewirkte (Fig. 4a). Die Zugabe von normalem Ratten- oder menschlichem Serum zu diesem in vitro System (Fig. 4b) führte dagegen zu einem erhöhten Sulfateinbau. Den gleichen Effekt hatte Serum von hypophysenlosen Ratten, die einige Stunden bis Tage zuvor mit Wachstumshormon behandelt worden waren (Fig. 4c), während Serum von unbehandelten hypophysenlosen Ratten oder von menschlichen hypophysären Zwergen nur einen geringfügigen Effekt zeigte (Fig. 4b). Weiterhin war die basale Einbaurate von Sulfat in Abwesenheit von Serum am Knorpel von mit Wachstumshormon behandelten Tieren höher als am Knorpel der hypophysenlosen Tiere (Fig. 4d). Aus diesen Beobachtungen folgerte man, dass 1. der Sulfateinbau in die Knorpelsubstanz zwar ein wachstumshormonabhängiger Parameter ist (Fig. 4a und b), aber nicht direkt durch

Wachstumshormon stimulierbar ist; 2. normales Serum einen Faktor enthält, der den Sulfateinbau in die Knorpelsubstanz direkt stimuliert. Serum von hypophysenlosen Tieren oder von Menschen mit hypophysärem Zwergwuchs weist einen Mangel an diesem Faktor auf (Fig. 4b), der jedoch durch vorgängige Behandlung mit Wachstumshormon behoben werden kann (Fig. 4c). Der Faktor wird demnach durch Wachstumshormon induziert und wirkt dann als Vermittler des Wachstumshormoneffektes. Daraus erklärt sich der Name «Somatomedin», der später für diesen Serumfaktor geprägt wurde.



Figur 4
Die Experimente von Salmon und Daughaday (Ref. 13), die zum Somatomedinkonzept führten. Erklärungen im Text.

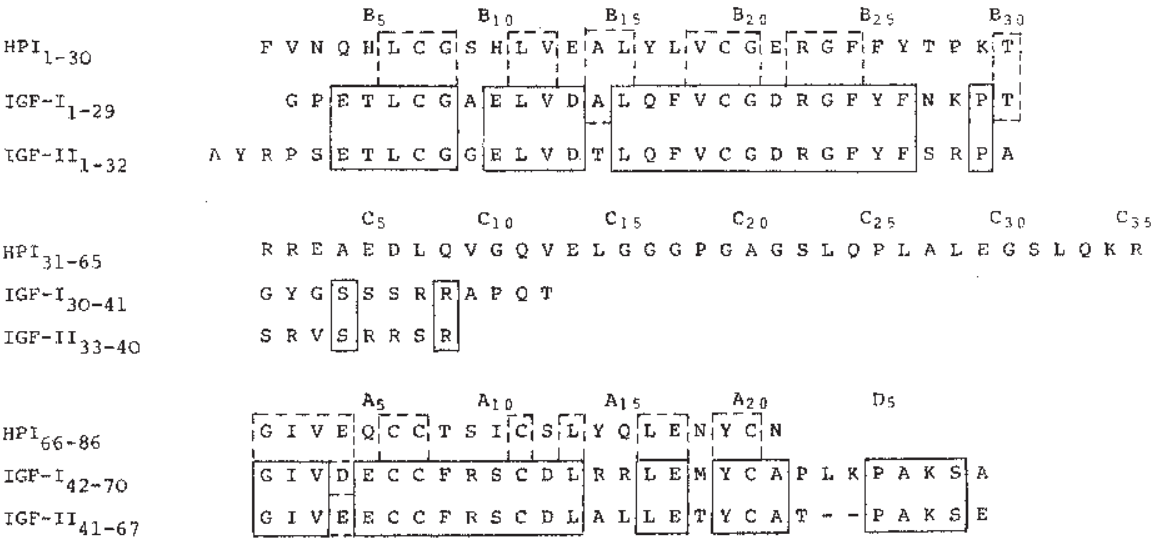
b) Reinigung und Charakterisierung von Somatomedin (= insulin-like growth factors: IGF)

In der Folgezeit rückte natürlich die Frage in den Vordergrund, welche Substanz oder Substanzen im Serum für die Somatomedinaktivität verantwortlich sind. Die Arbeitsgruppen, die sich um die Reinigung von Somatomedin aus menschlichem Serum bemühten, berichteten, dass es sich bei den teilweise gereinigten Somatomedinpräparationen um Eiweisssubstanzen handelte, die neben ihrer Wirkung am Knorpel auch insulinähnliche Wirkungen am Muskel und Fettgewebe zeigten. Dies war für zwei Zürcher Arbeitsgruppen unter Leitung von E. R. Froesch und R. E. Humbel von besonderem Interesse: bereits seit Beginn der sechziger Jahre hatten diese sich mit der Reinigung und biologischen Charakterisierung von Peptiden aus menschlichem Serum beschäftigt, die in vivo und in vitro insulinähnlich wirkten (14, 15). Sie unterschieden sich jedoch vom Insulin wesentlich dadurch, dass diese Wirkungen durch Insulinantikörper nicht blockiert wurden, wie dies für Insulin selbst der Fall ist. Man hatte diese Serumeiweisse daher als «nicht hemmbare insulinähnliche Aktivität» (nonsuppressible insulin-like activity, abgekürzt NSILA) bezeichnet (16). Das präliminär bestimmte Molekulargewicht dieser «Aktivität» lag zwischen 6000–10 000 und damit im gleichen Bereich, wie es für teilweise gereinigte Somatomedinpräparationen angegeben wurde. Handelte es sich bei der nicht hemmbaren insulinähnlichen Aktivität und den Somatomedinen etwa um die gleichen Substanzen? Tatsächlich stellte sich heraus, dass teilweise gereinigte Präparationen von NSILA alle biologischen Wirkungen von Somatomedinen besassen: sie stimulierten den Sulfateinbau in den isolierten Rippenknorpel hypophysektomierter Ratten, sie beschleunigten die Synthese von Desoxyribonukleinsäure, Ribonukleinsäure und Eiweiss in Zellkulturen und führten zur vermehrten Zellteilung. Ausserdem schien ihre Bildung in Mensch und Tier wachstumshormonabhängig zu erfolgen.

Am Biochemischen Institut unserer Universität wurde in den darauffolgenden Jahren intensiv an der Reinigung dieser Wachstumsfaktoren mit insulinähnlicher Aktivität gearbeitet. Im Jahre 1978 war dies E. Rinderknecht und R. E. Humbel als ersten gelungen (17, 18). Sie

hatten in NSILA-Präparationen von menschlichem Serum 2 Polypeptide gefunden, die auch in reiner Form und in Gegenwart von Insulinantikörpern insulinähnlich wirkten und in vitro alle oben beschriebenen biologischen Effekte der Somatomedine zeigten (19). Die Aminosäureanalyse ergab ein Molekulargewicht von 7500, und die anschliessende Bestimmung der Aminosäuresequenz zeigte eine auffallende strukturelle Ähnlichkeit zum menschlichen Proinsulin (Fig. 5). Die beiden Polypeptide selbst weisen untereinander eine Strukturhomologie von 82% auf, unterscheiden sich also nur in 18% ihrer Aminosäuren. Phylogenetisch gesehen haben sie sich wahrscheinlich zusammen mit dem Insulin aus einem gemeinsamen Urmolekül entwickelt. Wegen ihrer strukturellen und biologischen Ähnlichkeit zum Insulin wurden die beiden Peptide als insulinähnliche Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors, abgekürzt IGF) I und II bezeichnet.
Die Reinigung sowie die chemische und biologische Charakterisierung von IGF I und II lieferte den Beweis dafür, dass man in Zürich in den vergangenen Jahren keinem Phantom oder Artefakt nachgelaufen war, sondern ein biologisch aktives Prinzip gefunden hatte. Damit waren die Voraussetzungen dafür geschaffen, Fragen nachzugehen, die schon lange im Mittelpunkt des Interesses standen: Stehen IGF I und II unter dem Einfluss des Wachstumshormons, und wie wirken sich Wachstumshormonmangel oder -überschuss auf ihre Bildung aus? In welchem Organ werden die beiden Faktoren gebildet? Und vor allem: Können IGF I und II bei Verabreichung in vivo das Wachstumshormon ersetzen bzw. dessen Wirkungen imitieren? Allein die Beantwortung dieser letzten Frage konnte Klarheit darüber schaffen, ob das Somatomedinkonzept stimmte.

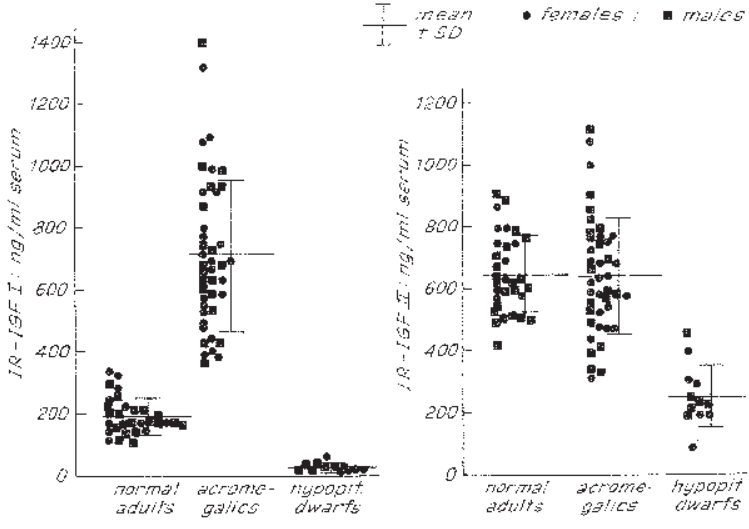
c) Bestimmung von IGF im Serum von Patienten mit Wachstumsstörungen
Die Entwicklung spezifischer radioimmunologischer Methoden zur getrennten Bestimmung von IGF I und II im menschlichen Serum erbrachte endgültig Aufschluss über ihre Abhängigkeit von Wachstumshormon (20): Bei akromegalen Patienten und bei Patienten mit Riesenwuchs, bei denen ja die Hypophyse zuviel Wachstumshormon produziert, fanden sich stark erhöhte IGF-I-Werte, während Zwerge



Figur 5
Die Aminosäuresequenzen von IGF I, IGF II und menschlichem Proinsulin (HPI). Die ausgezogenen Linien zeigen die Strukturhomologie zwischen IGF I und II, die gestrichelten Linien geben identische Sequenzen zwischen IGF I bzw. IGF II und Proinsulin wieder (aus Ref. 18).

mit isoliertem Wachstumshormonmangel extrem niedrige IGF-I-Werte aufwiesen. (Fig. 6) Im Gegensatz zu diesen Befunden war IGF II bei Akromegalen nicht erhöht, bei hypophysären Zwergen aber deutlich erniedrigt (Fig. 6). Dennoch zeigte sich, dass nicht nur die Bildung von IGF I, sondern auch die von IGF II wachstumshormonabhängig ist: die Behandlung hypophysärer Zwerge mit Wachstumshormon führt sowohl zu einer Normalisierung der IGF-I- wie der IGF-II-Spiegel (21). Da bei Überproduktion von Wachstumshormon (Akromegalie und Riesenwuchs) nur IGF I, nicht aber IGF II ansteigt, scheint in erster Linie IGF I für die Entwicklung der akromegalen Symptome und für den Riesenwuchs verantwortlich zu sein. Die IGF-II-Produktion ist offenbar bereits bei normalen Wachstumshormonkonzentrationen maximal und sinkt nur bei subnormaler oder fehlender Wachstumshormonsekretion ab.

Ein weiterer Hinweis darauf, dass dem IGF I wahrscheinlich grössere



Figur 6
Serumwerte von immunoreaktivem IGF I und II bei normalen Erwachsenen, akromegalen Patienten und Patienten mit isoliertem Wachstumshormonausfall (aus Ref. 20).

Bedeutung für das Wachstum zukommt als dem IGF II, ergab sich aus einer klinischen Studie am Stamm der Pygmäen, einer ethnischen Gruppe in Zentralafrika, deren Angehörige nicht grösser als 140 bis 150 cm werden trotz normaler Wachstumshormonspiegel. Bei den etwa 15 untersuchten Stammesangehörigen fanden sich durchwegs erniedrigte IGF-I-, aber normale IGF-II-Werte (22). Offenbar ist bei den Pygmäen die Fähigkeit, unter einem normalen Wachstumshormonstimulus «normale» Mengen IGF I zu bilden, herabgesetzt.

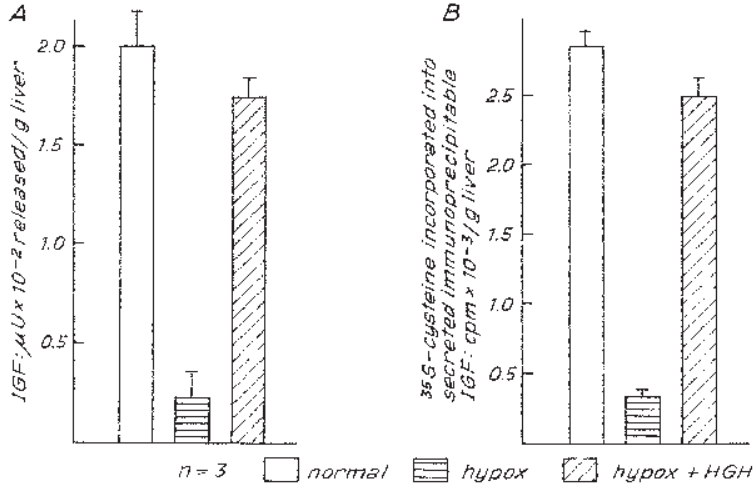
d) Produktionsort von IGF

Bereits vor der Einführung der radioimmunologischen Bestimmungsmethode für IGF gab es Hinweise dafür, dass Somatomedine aus der Leber stammen. Doch war es bisher nie gelungen, IGF in Leberextrakten eindeutig nachzuweisen. Wenn IGF in der Leber gebildet und von ihr sezerniert wird, dann sollte es sich während der Leberperfusion im Perfusat anreichern und dort identifizieren lassen. Wenn ausserdem das Postulat erfüllt ist, dass IGF unter dem Einfluss des Wachstumshormons gebildet wird, dann sollte die perfundierte Leber einer hypophysektomierten Ratte weniger, die einer mit Wachstumshormon behandelten hypophysektomierten Ratte wieder normale Mengen IGF produzieren. Perfusionsexperimente an isolierten Rattenlebern erbrachten darüber eindeutigen Aufschluss (23): IGF konnte im Perfusat normaler Rattenlebern nicht nur biologisch, sondern auch radioimmunologisch und mit Hilfe einer spezifischen Radioligandenmethode identifiziert werden. Seine Bildung und Sekretion nahm in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer zu. Die Lebern hypophysektomierter Ratten bildeten und sezernierten nur noch etwa 10% des IGF einer normalen Rattenleber (Fig. 7). Wurden die Tiere vor dem Experiment einige Tage mit Wachstumshormon behandelt, so war die Synthese- und Sekretionsrate von IGF wieder annähernd normalisiert (Fig. 7).

e) In vivo Wirkung von IGF

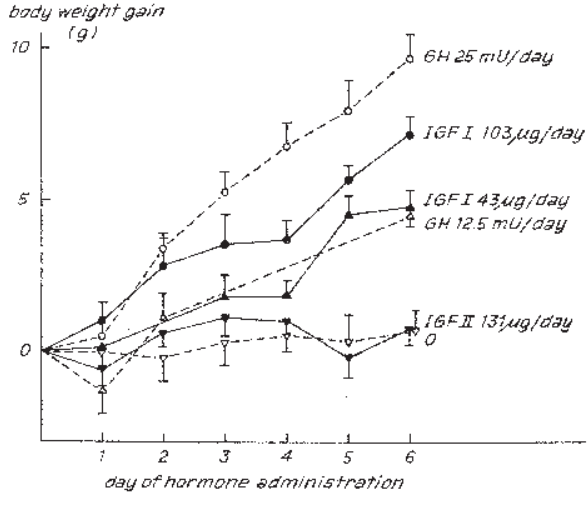
Mit Spannung sah man dem «experimentum crucis» entgegen, das die biologische Relevanz von IGF I und II als wachstumsstimulierendes

Prinzip in vivo ans Licht bringen sollte. Diese Experimente scheinen auf den ersten Blick sehr einfach durchzuführen: es gilt z. B. «lediglich» zu zeigen, ähnlich wie in den vorhergeschilderten Versuchen mit Wachstumshormon, dass hypophysenlose Ratten, die mit IGF behandelt werden, wachsen. Damit aber die Versuche eindeutig interpretiert werden können, muss das verabreichte IGF *rein* sein. Weiterhin benötigt man dazu *grössere Mengen* dieser Faktoren, denn die Behandlung muss nicht nur an einem, sondern an mehreren Versuchstieren erfolgen, und sie muss sich, wie man von den Versuchen mit Wachstumshormon her weiss, über mindestens 5–6 Tage erstrecken, um eindeutige Effekte zu erzielen. Schliesslich muss für die in vivo Versuche mit IGF eine *besondere Applikationsform* gewählt werden. IGF kann nicht wie Wachstumshormon 1- bis 2mal täglich als Bolusinjektion verabreicht werden, da aufgrund der akuten insulinähnlichen Wirkung von IGF die besonders insulinempfindlichen hypophysenlosen



Figur 7
Sekretion (A) und Neusynthese (B) von IGF in Lebern von normalen, hypophysektomierten und mit Wachstumshormon behandelten hypophysektomierten Ratten während rezirkulierender Perfusion (aus Ref. 23).

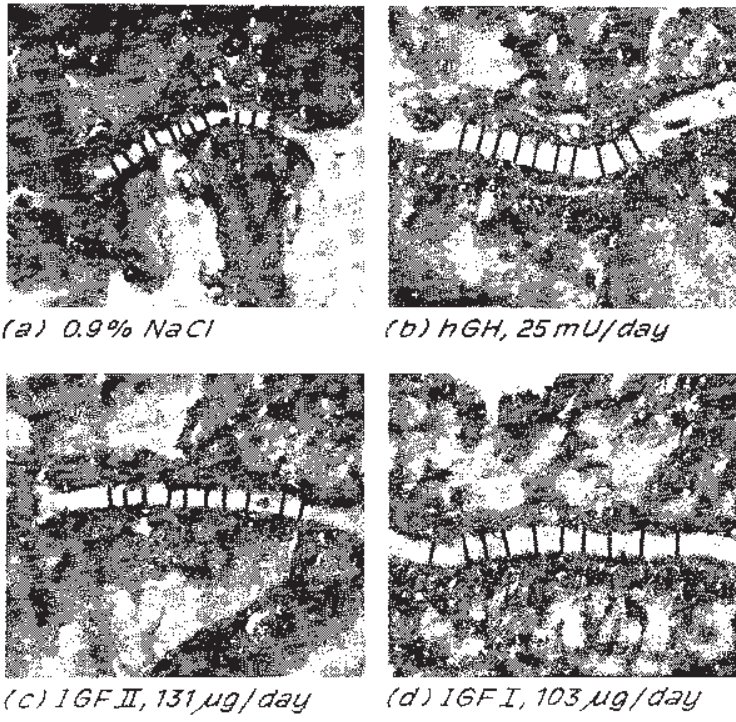
Tiere in einer Hypoglykämie sterben würden. Die bisher nur in sehr begrenzter Menge zur Verfügung stehenden Reinsubstanzen wurden daher hypophysektomierten Ratten in einer Dauerinfusion mit Hilfe kleiner unter die Haut verpflanzter Pümpchen verabreicht (22), deren Funktion auf einem osmotischen Prinzip beruht. Die mit der IGF-Lösung beschickten Minipumpen setzen pro Stunde Infusionsmengen von 1 µl kontinuierlich frei. Die Blut-IGF-Spiegel können damit konstant so eingestellt werden, dass keine akuten insulinähnlichen Wirkungen auftreten. Die Kontrolltiere erhielten entweder eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung oder eine Infusion mit Wachstumshormon. Die Infusionsdauer erstreckte sich über 6 Tage.
Aus früheren Arbeiten war bekannt, dass bei Behandlung hypophysenloser Ratten mit Wachstumshormon nicht nur eine Gewichtszunahme der behandelten gegenüber den Kontrolltieren, sondern als empfindlichster Indikator eine Verbreiterung der Epiphysenfugen, also



Figur 8
Gewichtskurven von hypophysektomierten Ratten, die während 6 Tagen eine subkutane Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, IGF I, IGF II oder Wachstumshormon erhielten (nach Ref. 24).

der knorpeligen Wachstumszone der langen Röhrenknochen, zu beobachten ist (25). Dieses Phänomen wird sogar als sensitiver quantitativer Test verwendet, um Wachstumshormonpräparate zu standardisieren.

Die mit IGF I infundierten Tiere nahmen im Gegensatz zu den Kontrolltieren während des Versuches kontinuierlich an Gewicht zu, ähnlich wie die mit Wachstumshormon behandelten Tiere (Fig. 8), bei denen die IGF-Spiegel während der Behandlung anstiegen. Das Kör-



Figur 9

Epiphysenfugen der proximalen Tibia von hypophysektomierten Ratten, die während 6 Tagen eine subkutante Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (a), Wachstumshormon (b), IGF II (c) oder IGF I (d) erhalten hatten (nach Ref. 24).

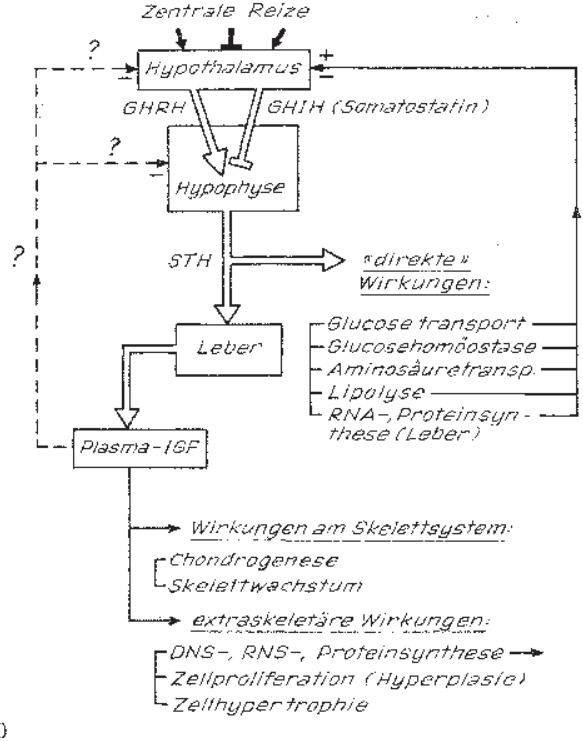
pergewicht der mit IGF II behandelten Ratten blieb dagegen gleich, ebenso das der unbehandelten Kontrolltiere. Gleichermassen überzeugend ist die Wirkung von IGF I auf die epiphysäre Wachstumszone (Fig. 9): Wie Wachstumshormon so führte auch IGF I zu einer Verbreiterung der Epiphysenfugen. Im Vergleich zu IGF I war die Wirkung von IGF II auf diesen Parameter viel geringer, dies, obwohl die gemessenen Blutspiegel von IGF II genauso hoch waren wie die von IGF I. Hierin bestätigte sich im in vivo Experiment am Tier, was die normalen IGF-II-Spiegel im Serum von akromegalen und riesenwüchsigen Patienten bereits angedeutet hatten: die Wirkung von IGF II auf das Wachstum ist wesentlich geringer als die von IGF I. Für die Entwicklung von akromegalen Symptomen und Riesenwuchs scheint also dem IGF I eine vorrangige Stellung zuzukommen.

Ein weiteres Mal schliesst sich hier der Kreis zwischen Forschung und Klinik: die Reinigung und Strukturaufklärung von IGF I und II und ihre biologische Charakterisierung in vitro, die Identifizierung ihres Produktionsortes, ihre wachstumshormonabhängige Regulation, insbesondere aber der Nachweis der wachstumsstimulierenden Wirkung speziell von IGF I in vivo haben das Somatomedinkonzept bestätigt (Fig. 10): IGF I und II fungieren in unterschiedlicher Stärke als Vermittler der Wachstumswirkungen des Wachstumshormons, wenngleich «direkte» Wachstumseffekte des Wachstumshormons damit nicht ausgeschlossen werden können. Sicher werden nicht alle Wachstumshormonwirkungen durch IGF vermittelt, vor allem solche nicht, die zu einer akuten Beeinflussung des Stoffwechsels führen.

IV. Ausblick

Mit den oben beschriebenen experimentellen Befunden erhält die Bestimmung von IGF I und II im Serum von Patienten diagnostische Bedeutung in der Klinik. Die bisherigen Ergebnisse fordern zu weiteren gemeinsamen Anstrengungen von klinisch und experimentell tätigen Endokrinologen auf dem Gebiet der Wachstumsforschung heraus. Denn noch stellt unser Bild vom Wachstum ein unvollständiges Mosaik dar, in das wir einige wenige Mosaiksteinchen eingesetzt haben.

Das Phänomen des Wachstums ist viel zu komplex, als dass es durch die Wirkung eines oder zweier Faktoren erklärbar wäre. Wachstumshormon und IGF allein würden für ein geordnetes Wachstum nicht ausreichen, wenn nicht gleichzeitig andere «Faktoren» mit ins Spiel kämen. Ohne Insulin, ohne Schilddrüsenhormon, ohne Cortison steht das Wachstum eines Organismus still. Nur ein ausgewogenes Zusammenspiel aller Hormone unter dem Dirigentenstab der Hypophyse und dem einwandfreien Einsatz der übrigen endokrinen Drüsen gewährleistet ein normales und harmonisches Wachstum. Ein unfähiger



Figur 10
«Direkte» und IGF-vermittelte (Somatomedinkonzept) Wirkungen des Wachstumshormons und dessen Regulation. Die negative Rückkoppelung (gestrichelte Linie) zwischen IGF und Wachstumshormon ist noch umstritten.

Dirigent, falsche oder gar fehlende Einsätze, führen zu Dissonanzen und damit zu Wachstumsstörungen.

Die Fragen, die uns nicht nur im Zusammenhang mit IGF weiterhin beschäftigen werden, sind wiederum klinischer und experimenteller Natur: sie betreffen die Triebfeder des embryonalen Wachstums; die Phasen beschleunigten Wachstums während des ersten Lebensjahres und während der Pubertät; die Faktoren, die zur Begrenzung des Wachstums und zum Wachstumsstillstand führen; die physiologische Rolle des IGF II und schliesslich die molekularen Mechanismen, über die die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren ihre Wirkungen auf die Zelle entfalten. Nicht zuletzt aber sind es auch die akuten insulinähnlichen Wirkungen von IGF I und II, die uns immer noch faszinieren, denn sie haben ja die IGF-Forschung in Zürich aus der Taufe gehoben. Therapeutische Anwendungsmöglichkeiten der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren lassen sich zwar anvisieren, liegen aber noch in weiter Ferne. Erst wenn einmal ausreichende Mengen von reinem, auf dem Syntheseweg gewonnenem IGF zur Verfügung stehen, wird man prüfen können, ob und wo sich therapeutische Wege eröffnen.

Referenzen

1 Marie, P.: Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. Rev. de Méd., Tome VI, 297–333, 1886.

2 Aschner, B.: Über die Funktion der Hypophyse. Pflüger's Arch. Ges. Physiol. 146, 1–146, 1912.

3 Erdheim, J.: Nanosomia pituitaria. Zieglers Beitr. 62, 302–377, 1916.

4 Erdheim, J.: Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie. Julius Springer, Berlin und Wien 1931.

5 Evans, H. M., und Long, J. A.: Characteristic effects upon growth, oestrus and ovulation induced by the intraperitoneal administration of fresh anterior hypophyseal substance. Proc. Natl. Acad. Sci. 8, 38–39, 1922.

6 Evans, H. M., Simpson, M. E., Meyer, K., und Reichert, F.: Treatment of normal and achondroplastic dogs with growth hormone. In: Memoirs of the University of California, Berkeley. Vol. II, 425–442, Univ. of California Press 1933.

7 Smith, P. E.: The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. J. Am. Med. Assoc. 88, 158–161, 1927.

8 Simpson, M. E., Evans, H. M., und Li, C. H.: The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. I. General growth and organ changes. Growth 13, 151–170, 1949.

9 Li, C. H., Evans, H. M., und Simpson, M. E.: Isolation and properties of anterior hypophyseal growth hormone. J. Biol. Chem. 159, 353–366, 1945.

10 Li, C. H., und Dixon, J. S.: Human pituitary growth hormone XXXII. The primary structure of the hormone. Arch. Biochem. Biophys. 146, 233–236, 1971.

11 Ellis, S., Huble, J., und Simpson, M. E.: Influence of Hypophysectomy and growth hormone on cartilage sulfate metabolism. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 84, 603–605, 1953.

12 Daughaday, W. H., Hall, K., Raben, M. S., Salmon jr., W. D., van den Brande, J. L., und van Wyk, J. J.: Somatomedin: Proposed designation for sulfation factor. Nature 235, 107, 1972.

13 Salmon jr., W. D., und Daughaday, W. H.: A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J. Lab. Clin. Med. 49, 825–836, 1957.

14 Bürgi, H., Müller, W. A., Humbel, R. E., Labhart, A., und Froesch, E. R.: Nonsuppressible insulin-like activity of human serum. I. Physicochemical properties, extraction and partial purification. Biochim. Biophys. Acta 121, 349–359, 1966.

15 Froesch, E. R., Müller, W. A., Bürgi, H., Waldvogel, M., und Labhart, A.: Nonsuppressible insulin-like activity of human serum. II. Biological properties of plasma extracts with nonsuppressible insulin-like activity. Biochim. Biophys. Acta 121, 360–374, 1966.

16 Froesch, E. R., Bürgi, H., Ramseier, E. B., Bally, P., und Labhart, A.: Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. J. Clin. Invest. 42, 1816–1834, 1963.

17 Rinderknecht, E., und Humbel, R. E.: The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. J. Biol. Chem. 253, 2769–2776, 1978.

18 Rinderknecht, E., und Humbel, R. E.: Primary structure of human insulin-like growth factor II. FEBS-Letters 89, 283–286, 1978.

19 Zapf, J., Schoenle, E., und Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors I and II: Some biological actions and receptor binding characteristics of two purified constituents of nonsuppressible insulin-like activity of human serum. Eur. J. Biochem. 87, 285–296, 1978.

20 Zapf, J., Walter, H., und Froesch, E. R.: Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. J. Clin. Invest. 68, 1321–1330, 1981.

21 Merimee, T. J., Zapf, J., und Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors in pygmies and subjects with the pygmy trait: Characterization of the metabolic actions of IGF I and IGF II in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., im Druck, 1982.

22 Merimee, T. J., Zapf, J., und Froesch, E. R.: Dwarfism in the pygmy. An isolated deficiency of insulin-like growth factor I. N. Engl. J. Med. 305, 965–968, 1981.

23 Schwander, J. C., Hauri, C., Zapf, J., und Froesch, E. R.: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and of its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. Zur Publikation eingereicht.

24 Schoenle, E., Zapf, J., Humbel, R. E., und Froesch, E. R.: Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. Nature 296, 252–253, 1982.

25 Greenspan, F. S., Li, C. H., Simpson, M. E., und Evans, H. M.: Bioassay of hypophyseal growth hormone: The tibia test. Endocrinology 45, 455–463, 1949.

Publikationsliste: Dr. Jürgen Zapf

1 Fischer, W.: und Zapf, J.: Quantitative Bestimmung der Galaktose mittels Galaktoseoxydase aus Dactylium dendroides, I. Hoppe-Seyler's Z. phys. Chem. 337, 186–195 (1964).

2 Fischer, W., und Zapf, J.: Quantitative Bestimmung der Galaktose mittels Galaktoseoxydase aus Dactylium dendroides, II. Messung der Galaktosekonzentration in Serum und Harn. Hoppe-Seyler's Z. phys. Chem. 339, 54–63 (1964).

3 Fischer, W., und Zapf, J.: Zur erworbenen Lactoseintoleranz. Klin. Wochenschrift, 43. Jahrgang, Heft 23, S. 1243–1246 (1965).

4 Froesch, E. R., Oelz, O., Zapf, J., Waldvogel, M.: Lipase activity in the fat cake and aqueous phase of adipose tissue homogenate of fed, fasted and fasted-refed rats. Eur. J. Clin. Invest. 1, 204–210 (1970).

5 Froesch, E. R., Zapf, J., Keller, U., Oelz, O.: Comparative study of the metabolism of U-^{14}C-sorbitol, and U-^{14}C-xylitol in the normal and in the streptozotocin-diabetic rat. Eur. J. Clin. Invest. 2, 8–14 (1971).

6 Zapf, J., Froesch, E. R.: Protein kinases from rat skeletal muscle: Evidence for six different fractions of the enzyme. FEBS-Letters 20/2, 141–144 (1972).

7 Kuster, J., Zapf, J., Jakob, A.: Effects of hormones on cyclic AMP release in perfused rat livers. FEBS-Letters 32/1, 73–77 (1973).

8 Zapf, J., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: Protein kinase and cyclic AMP-binding activities in liver and adipose tissue of normal, streptozotocin-diabetic and adrenalectomized rats. FEBS-Letters 36/3, 253–256 (1973).

9 Megyesi, K., Kahn, C. R., Roth, J., Froesch, E. R., Humbel, R. E., Zapf, J., Neville, D. M.: Insulin and nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S): Evidence for separate plasma membrane receptor sites. Biochem. Biophys. Res. Comm. 57, 307–315 (1974).

10 Zumstein, P., Zapf, J., Froesch, E. R.: Effects of hormones on cyclic AMP release from rat adipose tissue in vitro. FEBS-Letters 49/1, 65–69 (1974).

11 Zapf, J., Mäder, M., Waldvogel, M., Schalch, D. S., Froesch, E. R.: Specific binding of nonsuppressible insulin-like activity to chicken embryo fibroblasts and to a solubilized fibroblast receptor. Arch. Biochem. Biophys. 168, 630–637 (1975).

12 Zapf, J., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: Binding of nonsuppressible insulin-like activitiy to human serum. Evidence for a carrier protein. Arch. Biochem. Biophys. 638–645 (1975).

13 Zapf, J., Mäder, M., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: NSILA-S receptor binding and biological activity. Israel J. Med. Sci., Vol. 11, No. 7, 664–678 (1975).

14 Froesch, E. R., Schlumpf, U., Heimann, R., Zapf, J., Humbel, R. E., Ritschard, W. J.: Purification procedures for NSILA-S. In: Advances in metabolic disorders. Proc. of the 28th Nobel-Symposium held at Hässelby, Sept. 1974, Vol. 8, 203–210 (1975).

15 Froesch, E. R., Zapf, J., Meuli, C., Mäder, M., Waldvogel, M., Kaufmann, U., Morell, B.: Biological properties of NSILA-S. In: Advances in metabolic disorders. Proc. of the 28th Nobel-Symposium held at Hässelby, Sept. 1974, Vol. 8, 211–235 (1975).

16 Froesch, E. R., Schlumpf, U., Heimann, R., Zapf, J.: NSILA-S: Physiologic and pharmacologic significance as an insulin-like hormone and as a growth promoting hormone. In: Advances in metabolic disorders. Proc. of the 28th Nobel-Symposium held at Hässelby, Sept. 1974, Vol. 8, 237–245 (1975).

17 Froesch, E. R., Zapf, J.: NSILA-S: Nouvelles données concernant son interaction avec des récepteurs tissulaires spécifiques, les rapports avec la somatomédine et son rôle physiologique. Journée de diabétologie de l'Hôtel Dieu, Paris 1975, pp. 65–77.

18 Zapf, J., Feuerlein, D., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: Increased sensitivity of diabetic rat adipose tissue towards the lipolytic action of epinephrine. Diabetologia 11/6, 505–516 (1975).

19 Schlumpf, U., Heimann, R., Zapf, J., Froesch, E. R.: Nonsuppressible insulin-like activity and sulfation activity in serum extracts of normal subjects, acromegalics and pituitary dwarfs. Acta Endocr. (Kbh.) 81, 28–42 (1976).

20 Zapf, J., Kaufmann, U., Rinderknecht, E., Humbel, R. E., Froesch, E. R.: Aspects nouveaux du rôle physiologique de l'activité «insulin-like» non suppressible (NSILA) dans le sérum. Médecine et Hygiène 1191, 589–600 (1976).

21 Froesch, E. R., Zapf, J., Audhya, T. K., Ben-Porath, E., Segen, B. J., Gibson, K. D.: Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) and thyroid hormones: the major pituitary-dependent sulfation factors for chicken embryo cartilage. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 73/8, 2904–2908 (1976).

22 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Binding of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) to isolated fat cells: evidence for two separate membrane acceptor sites. FEBS-Letters, 67/2, 175–179 (1976).

23 Peter, H. J., Zapf, J., Froesch, E. R., Eppenberger, H., Bernhard, K., Hossli, G.: Maligne Hyperthermie: Versuch der Früherkennung mittels Bestimmung der Creatin-Phosphokinase (CPK) und ihrer Isoenzyme. Schweiz. Med. Woschr. 106, Nr. 29, 987–991 (1976).

24 Jakob, A., Zapf, J.: Über die Wirkungsweise des Insulins. Therap. Umschau 33/9, 586–591 (1976).

25 Froesch, E. R., Kaufmann, U., Meuli, C., Schoenle, E., Zapf, J.: Similarities and differences between NSILA and insulin, the two major anabolic and growth promoting hormones. Diabetes Research Today, Meeting of the Minkowski Prize-Winners, Symposium Capri, April 13–15 (1976).

26 Kaufmann, U., Zapf, J., Torretti, B., Froesch, E. R.: Demonstration and physiological significance of a specific serum carrier protein of NSILA in vivo. J. clin. Endocrinol. Metab. 44, 160–166 (1977).

27 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Effects of insulin and NSILA on adipocytes of normal and diabetic rats: receptor binding, glucose transport and glucose metabolism. Diabetologia 13/3, 243–249 (1977).

28 Zapf, J., Kaufmann, U., Eigenmann, E., Froesch, E. R.: Determination of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) in human serum by a sensitive protein binding assay. Clinical Chemistry 23/4, 677–682 (1977).

29 Zapf, J., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: Increased sensitivity of rat adipose tissue to the lipolytic action of epinephrine during fasting and its reversal during refeeding. FEBS-Letters 76, 135–138 (1977).

30 Eigenmann, J. E., Becker, M., Kammermann, G., Leemann, W., Heimann, R., Zapf, J., Froesch, E. R.: Decrease of nonsuppressible insulin-like activity after pancreatectomy and normalization by insulin therapy. Acta Endocrinol. (Kbh.) 85, 818–822 (1977).

31 Eigenmann, J. E., Francke-Mäder, M., Zapf, J., Froesch, E. R.: Nonsuppressible insulin-like activity during acute metabolic and endocrine changes in dogs. Acta Endocrinol. (Kbh.) 85, 571–578 (1977).

32 Eigenmann, J. E., Becker, M., Kammermann, B., Zapf, J., Leemann, W., Froesch, E. R.: The influence of hypophysectomy on NSILA-concentrations in the dog: evidence for partially pituitary-independent regulation. Acta Endocrinol. (Kbh.) 86, 498–503 (1977).

33 Froesch, E. R., Zapf, J., Rinderknecht, E., Kaufmann, U., Meuli, C., Schoenle, E., Humbel, R. E.: Chemical, biological and physiological characterization of NSILA. Excerpta Med. Int. Congr. Series No. 403. Endocrinology, Proc. Vth Int. Congr. of Endocrinology, Hamburg (1976), Vol. 2, p. 167–172 (V.H.T. James, ed.), Excerpta Medica, Amsterdam (1977).

34 Kaufmann, U., Zapf, J., Froesch, E. R.: Growth hormone dependence of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) and of NSILA-carrier protein in rats. Acta Endocrinol. (Kbh.) 87, 716–727 (1978).

35 Jakob, A., Zapf, J., Bürgi, H.: Allgemeine Endokrinologie. In: Klinik der Inneren Sekretion, A. Labhart, Springer Verlag Berlin–Heidelberg–New York, p. 1–21 (1978).

36 Meuli, C., Zapf, J., Froesch, E. R.: NSILA-carrier protein abolishes the action of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S) on perfused rat heart. Diabetologia 14, 255–259 (1978).

37 Zapf, J., Schoenle, E., Froesch, E. R.: Biological effects and receptor binding of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA). In: Proc. 11th FEBS-Meeting, Kopenhagen 1977 (P. Schambye ed.) Pergamon Press (1978), p. 45–53.

38 Zapf, J., Schoenle, E., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors (IGF) I and II: some biological actions and receptor binding characteristics of two purified constituents of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S) of human serum. Europ. J. Biochem. 87, 285–296 (1978).

39 Zapf, J., Waldvogel, M., Zumstein, P., Froesch, E. R.: Increased sensitivity to epinephrine of the cyclic AMP-protein kinase system in adipose tissue of diabetic rats. FEBS-Letters 94, 43–47 (1978).

40 Zapf, J., Jagars, G., Sand, I., Froesch, E. R.: Evidence for the existence in human serum of large molecular weight nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) different from the small molecular weight forms. FEBS-Letters 90, 135–140 (1978).

41 Zapf, J., Rinderknecht, E., Humbel, R. E., Froesch E. R.: Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) from human serum: recent accomplishments and their physiologic implications. Metabolism 27, 1803–1828 (1978). Review article.

42 Zapf, J., Froesch, E. R.: Binding Protein(s) for NSILA in serum, protein binding assay and serum NSILA levels in health and disease. In: Somatomedins and Growth, Proc. of the Serono Symposia (G. Giordano, J. J. van Wyk and E Minuto eds.), held in Santa Margherita Ligure, March 1–3 (1978), Vol. 23, p. 137–142, Academic Press Inc., 1979.

43 Kaufmann, U., Zapf, J., Froesch, E. R.: The effect of different extraction procedures on two different molecular weight species of serum NSILA and on the carrier protein of small molecular weight NSILA (NSILA-S). Acta Endocrinol. (Kbh.) 90, 637–648 (1979).

44 Kastrup, K. W., Zapf, J.: Nonsuppressible insulin-like activity in Laron's syndrome. Acta Endocrinol. (Kbh.) 90, 414–420 (1979).

45 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Receptor binding and effects of insulin and NSILA-S on glucose transport and metabolism in adipocytes from hypophysectomized rats. Diabetologia 16, 41–46 (1979).

46 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Effects of insulin on glucose metabolism and glucose transport in fat cells of hypophysectomized rats: evidence that growth hormone restricts glucose transport. Endocrinology 105, 1237–1242 (1979).

47 Froesch, E. R., Zapf, J., Walter, H., Schoenle, E., Rinderknecht, E., Humbel, R. E.: Serum NSILA and IGF: News and riddles. In: Hormones and Cell Regulation, Vol. 3, pp. 149–167 (J. Dumont and J. Nunez, eds.), Elsevier/North Holland, Biomedical Press (1979).

48 Zapf, J., Schoenle, E., Jagars, G., Sand, I., Grunwald, J., Froesch, E. R.: Inhibition of the action of nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S) on isolated rat fat cells by binding to its carrier protein. J. Clin. Invest., 63, 1077–1084 (1979).

49 Poggi, C., Le Marchand, Y., Zapf, J., Froesch, E. R., Freychet, P.: Effects and binding of insulin-like growth factor I (IGF I) in the isolated soleus muscle of lean and obese mice: comparison with insulin. Endocrinology 105, 723–730 (1979).

50 Froesch, E. R., Schoenle, E., Walter, H., Zapf, J.: Nonsuppressible insulin-like activity of serum: properties of IGF I and IGF II, the serum binding protein and NSILA levels in health and disease. Proc. of the 10th IDF Congress, Vienna, Sept. 9–14, 1979, Int. Congr. Series No. 500, p. 259–265, Diabetes 1979 (W. K. Waldhäusl, ed.), Excerpta Medica, Amsterdam (1980).

51 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Transport and metabolism of fructose in fat cells of normal and hypophysectomized rats. Am. J. Physiol. 237 (4), E325–E330 (1979).

52 Froesch, E. R., Zapf, J., Rinderknecht, E., Morell, B., Schoenle, E., Humbel, R. E.: Insulin-like growth factor (NSILA-IGF): Structure, function and physiology. In: Hormones and Cell Culture, Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation, Vol. 6, 61–77 (1979).

53 Humbel, R. E., Rinderknecht, E., Haselbacher, G., Froesch, E. R., Walter, H., Zapf, J.: Insulin-like growth factors I and II. In: Proinsulin, Insulin, C-Peptide. Proc. of the Symposium in Tokushima, July 12–14 1978: Int. Congr. Series No. 468, p. 413–418, (S. Baba, T. Kaneko and N. Yanaihara, eds.), Excerpta Medica, Amsterdam–Oxford (1979).

54 Freychet, P., Le Marchand-Brustel, Y., Poggi, C., Zapf, J., Froesch, E. R.: Binding and effects of insulin and insulin-like growth factors in the isolated mouse soleus muscle. Proc. of the 10th IDF Congress, Vienna, Sept. 9–14, 1979, Int. Congr. Series No. 500, p. 98–103, Diabetes 1978 (W. K. Waldhäusl, ed.), Excerpta Medica, Amsterdam (1980).

55 Rechler, M. M., Zapf, J., Nissley, S. P., Froesch, E. R., Moses, A. C., Podskalny, J. M., Schilling, E. E.: Interactions of insulin-like growth factor I and II and multiplication stimulating activity with receptors and serum carrier proteins. Endocrinology 107, 1451–1458 (1980).

56 Zumstein, P., Zapf, J., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: Increased sensitivity to lipolytic hormones of adenylate cyclase in fat cells of diabetic rats. Eur. J. Biochem. 105, 187–194 (1980).

57 Zapf, J., Morell, B., Walter, H., Laron, Z., Froesch, E. R.: Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) and its carrier protein in various metabolic disorders. Acta Endocrinol. (Kbh.) 95. 505–517 (1980).

58 Froesch, E. R., Zapf, J., Rinderknecht, E., Walter, H., Schoenle, E., Humbel, R. E.: Insulin-like growth factor (IGF-NSILA): Structure, function and physiology. In: Growth and Growth Factors, p. 135–155 (K. Shizume and K. Takano, eds.), Univ. of Tokyo Press (1980).

59 Zapf, J., Rinderknecht, E., Humbel, R. E., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors: an anabolic principle complementary to that of insulin. In: Proc. VIth Int. Congr. of Endocrinology, Melbourne, February 10–16, 1980, p. 210–214 (I. A. Cumming, J. W. Funder and F. A. O. Mendelsohn, eds.), Australian Acad. Sciences, Canberra (1980).

60 Humbel, R. E., Rinderknecht, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: IGF I and II: structure-function relationship. In: Proc. VIth Int. Congr. of Endocrinology, Melbourne, February 10–16, 1980, p. 536–540 (I. A. Cumming, J. W. Funder and F. A. O. Mendelsohn, eds.), Australian Acad. Sciences, Canberra (1980).

61 Zapf, J., Rinderknecht, E., Humbel, R. E., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors from human serum. In: Handbook of Diabetes Mellitus, Vol. 1, p. 261–295 (M. Brownlee, ed.), Garland STM Press, New York, London (1980).

62 Zapf, J.: Nicht hemmbare insulinähnliche Aktivität des Serums (NSILA). Fortschritte der Medizin, 98. Jg., Nr. 2, S. 66–68 (1980).

63 Froesch, E. R., Zapf, J.: Tumor hypoglycemia and various forms of nonsuppressible insulin-like activity. In: Current views on hypoglycemia and glucagon, p. 163–171 (D. Andreani, P. J. Lefebvre and V. Marks, eds.), Academic Press, New York (1980).

64 Humbel, R. E., Andres, R., Ernest, C., Haselbacher, G, Rinderknecht, E., Froesch, E. R., Schwander, J., Walter, H., Zapf, J.: Insulin-like growth factors. In: INSULIN. Chemistry, structure and functions of insulin and related hormones, p. 703–708 (D. Brandenburg and A. Wolmer, eds.), De Gruyter, Berlin, New York (1980).

65 Froesch, E. R., Zapf, J.: Facteurs de croissance avec action insulino-semblable, soit IGF I et II, NSILA et somatomédines. Annales d'Endocrinologie (Paris) 41, 502–511 (1980).

66 Zapf, J., Schoenle, E., Waldvogel, M., Sand, L., Froesch, E. R.: Effect of trypsin-treatment of rat adipocytes on biological effects and binding of insulin and insulin-like growth factors. Further evidence for the action of insulin-like growth factors through the insulin receptor. Eur. J. Biochem. 113, 605–609 (1981).

67 Zapf, J., Froesch, E. R.: Comparison of human pancreatic with human recombinant insulin with respect to their action on rat adipocytes and chick embryo fibroblasts. Diabetes Care, 4, 257–259 (1981).

68 Zapf, J., Froesch, E. R., Humbel, R. E.: The insulin-like growth factors (IGF) of human serum: Chemical and biological characterization and aspects on their possible physiological role. Current Topics in Cellular Regulation, Vol. 19, 257–309 (1981).

69 Zapf, J.: Diabetesforschung: Erfolge, Rückschläge, neue Horizonte. Neue Zürcher Zeitung Nr. 277, 65–66 (28.11.79).

70 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: In vivo control of insulin-sensitive phosphodiesterase in rat adipocytes by growth hormone and its parallelism to glucose transport. Endocrinology 109, 561–566 (1981).

71 Zapf, J., Waller, H., Froesch, E. R.: Radioimmunological determination of insulin-like growth factors (IGF) I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. J. clin. Invest. 68, 1321–1330 (1981).

72 Zapf, J., Waldvogel, M., Froesch, E. R.: Is increased basal lipolysis in adipose tissue of fasted-refed rats related to cyclic AMP-dependent mechanisms? Eur. J. Biochem. 119, 453–459 (1981).

73 Zapf, J., Waldvogel, M., Schoenle, E., Froesch, E. R.: Effect of insulin on glucose transport and metabolism in adipose tissue and sekeltal muscle of hypophysectomized rats. FEBS-Letters 135, 199–202 (1981).

74 Merimee, T. J., Zapf, J., Froesch, E. R.: Dwarfism in the pygmy. An isolated deficiency of insulin-like growth factor I. New Engl. J. Med. 305, 965–968 (1981).

75 Froesch, E. R., Zapf, J., Humbel, R. E.: Insulin-like activity, IGF I and IGF II and the somatomedins. In: Diabetes Mellitus. Theory and Practice. (M. Ellenberg and H. Rifkin, eds.). McGraw Hill, in press (1982).

76 Schoenle, E., Zapf, J., Humbel, R. E., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. Nature 296, 252–253 (1982).

77 Widmer, U., Zapf, J., Froesch, E. R.: Is extrapancreatic tumor hypoglycemia associated with elevated levels of insulin-like growth factor II? J. Clin. Endocrinol. Metab., in press (1982).

78 Merimee, T. J., Zapf, J., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors in pygmies and subjects with the pygmy trait: Characterization of the metabolic actions of IGF I and IGF II in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., in press (1982).

79 Merimee, T. J., Zapf, J., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factors (IGF) in the fed and fasted state: evidence for a role in fuel homeostasis. J. Clin. Endocrinol. Metab., in press (1982).

80 Merimee, T. J., Zapf, J., Froesch, E. R.: Insulin-like growth factor in Pregnancy: Studies in a growth hormone-deficient dwarf. J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 54, 1101–1103 (1982).

81 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Regulation of rat adipocyte glucose transport by growth hormone: No mediation by insulin-like growth factors. Endocrinology, in press (1982).

82 Schoenle, E., Zapf, J., Froesch, E. R.: Glucose transport in adipocytes and its control by growth hormone in vivo. Am. J. Physiol. 242, E368–E372 (1982).

ÉLOGE DU DOCTEUR JEAN-MICHEL DAYER

Professeur A. Cruchaud

Mesdames et Messieurs,

La décision du Conseil de la Fondation Max Cloëtta d'attribuer l'un de ses prix au Docteur J.-M. Dayer est pour moi, et sans parler pour l'instant du choix du lauréat lui-même, le sujet d'une double satisfaction. D'une part, je constate que la Fondation est fidèle à un principe qui, même s'il ne figure pas dans ses statuts, n'en est pas moins bien respecté au cours des années: elle honore des personnalités qui n'ont pas encore atteint ou ont à peine dépassé l'âge de 40 ans et qui, nonobstant cela, ont déjà bien servi la cause de la recherche médicale. Cette consécration par une aussi haute institution est un précieux encouragement pour les lauréats et ne peut que favoriser la suite de leur carrière académique et scientifique. D'autre part, un rapide examen du palmarès m'a montré que, sur 13 chercheurs qui ont reçu le prix de la Fondation depuis 1974, 3 appartiennent à la Faculté de Médecine de Genève qui vient ainsi immédiatement après Zurich pour le nombre des lauréats qu'elle a fourni.

Après ces quelques considérations générales, j'en viens à l'éloge du Docteur J.-M. Dayer, éloge qu'il m'est d'autant plus facile de faire que, si j'ai la chance de l'avoir comme l'un des principaux collaborateurs de notre Division d'Immunologie et d'Allergologie, je n'ai pris aucune part au développement de sa carrière scientifique. Celle-ci s'est déroulée de façon assez classique pour notre pays, en ce sens qu'elle a été précédée d'une solide formation clinique de 5 ans au Département de Médecine de l'Hôpital cantonal universitaire de Genève. C'est vers la fin de cette période que le Prof. A. F. Muller conseille à J.-M. Dayer d'aller se former à Boston dans le domaine de l'inflammation, domaine à l'époque assez peu développé à Genève. Si J.-M. Dayer a relativement peu publié durant sa période clinique, les choses vont rapidement changer puisque, moins de deux ans après son arrivée dans l'«Arthritis

Unit» du Massachusetts General Hospital (Prof. S. M. Krane) le résultat de ses recherches est accepté pour publication dans les Proceedings of the National Academy of Sciences puis, peu de temps après, dans Science et dans le Journal of Experimental Medicine, trois des revues parmi les plus prestigieuses dans le domaine de la recherche biologique et biomédicale. Dès lors, les publications vont se succéder à un rythme rapide, faisant toutes état de travaux menés selon une suite logique et présentant des résultats solidement étayés. La valeur scientifique de J.-M. Dayer, alliée à ses qualités scientifiques, lui vaudra d'ailleurs le titre d'instructeur en médecine, puis de professeur assistant à Harvard Medical School.

Les travaux les plus importants de notre lauréat sont consacrés à la régulation des fonctions cellulaires du tissu conjonctif. Leur originalité réside dans la mise en évidence, parmi les éléments de la membrane synoviale en culture, de cellules étoilées qui sécrètent de la collagénase et de la prostaglandine E_2, notamment lorsqu'elles sont stimulées par un produit libéré par les monocytes-macrophages, le «mononuclear cell factor» qui appartient au groupe des substances appelées monokines ou, plus récemment, Interleukine 1. On imagine aisément, étant donné l'action de dégradation de l'enzyme sur les fibres collagènes, les dégâts tissulaires entraînés par cette activité cellulaire dans certaines affections, telle l'arthrite rhumatoïde.

Pour importantes qu'elles soient, ces observations cèdent le pas en intérêt à celles qui ont trait aux mécanismes de régulation de la production du «mononuclear cell factor». Cette production est influencée par des molécules sécrétées par les lymphocytes T, les lymphokines, aussi bien que par des fragments Fc d'immunoglobulines, des immunoglobulines agrégées ou même par des produits de dégradation du collagène lui-même. La situation dans laquelle des anticorps ou des fragments de collagène sont à l'origine de la production de collagénase démontre bien les processus d'auto-entretien et d'amplification qui peuvent perpétuer les phénomènes inflammatoires.

L'interleukine 1 a été partiellement purifiée par J.-M. Dayer et les chercheurs avec lesquels il a collaboré, mais les méthodes chimiques seules ne permettent pas d'aller au-delà d'un certain degré de pureté

et ce n'est qu'en recourant à des techniques de biologie moléculaire (translation de l'ARN messager de cellules produisant l'interleukine 1 dans des cellules hétérologues et isolement d'un ADN codant pour le facteur) que l'on connaîtra sa composition exacte. Ces recherches qui font suite à celles de Boston sont actuellement en cours à Genève.

Si les travaux concernant les interactions de cellules présentes dans la synoviale constituent la partie la plus importante de son œuvre, J.-M. Dayer a également participé à des recherches sur le rôle des prostaglandines, de l'AMP-cyclique, de la calcitonine et de la parathormone, sur des cellules d'origine osseuse et rénale, démontrant ainsi sa capacité de collaborer, de s'intégrer à différents groupes de recherche et d'adapter ses méthodes à d'autres projets que les siens propres.

Les recherches du Docteur Dayer participent indubitablement de la biologie fondamentale, mais il n'est pas moins vrai qu'elles apportent aussi des informations précieuses sur la physiopathologie de l'inflammation et de certains processus rhumatismaux et, qu'à plus long terme, elles déboucheront sur des applications thérapeutiques. De tels travaux ne peuvent, bien entendu, se concevoir qu'avec l'appui des organismes officiels (Université, Fonds national de la recherche scientifique); cependant il devient d'année en année plus évident que seuls les efforts conjugués de ces organismes et d'institutions privées permettront à la recherche helvétique d'être compétitive sur le plan international. La Fondation Cloëtta, qui a déjà assumé ce rôle de support grâce aux prix qu'elle a attribués dès 1974, est appelée à jouer un rôle encore plus important à l'avenir par la création des bourses qu'elle vient d'instaurer. Si je suis donc heureux de féliciter en J.-M. Dayer un brillant chercheur, un collaborateur et un ami, je le suis aussi de remercier la Fondation Cloëtta pour la part prépondérante qu'elle prend à l'essor de la recherche biomédicale suisse.

LE PRIX CLOETTA 1982
EST DECERNÉ À

MONSIEUR

JEAN-MICHEL DAYER

DOCTEUR EN MÉDECINE

NÉ EN 1942, PRIVAT-DOCENT ET CHARGÉ DE RECHERCHE
À LA DIVISION D'IMMUNOLOGIE
ET D'ALLERGOLOGIE DU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE,
POUR SES CONTRIBUTIONS À LA COMPRÉHENSION
DES MÉCANISMES DE L'INFLAMMATION EN RAPPORT
AVEC LE MÉTABOLISME DU TISSU CONJONCTIF
ET DU RÔLE DE FACTEURS SOLUBLES LIBÉRÉS PAR LES
PHAGOCYTES MONONUCLÉAIRES HUMAINS.

ZURICH, LE 29. NOVEMBRE 1981

POUR LE CONSEIL DE FONDATION:

LE PRÉSIDENT:

LE VICE-PRÉSIDENT:

LE MEMBRE:

Docteur Jean-Michel Dayer

CURRICULUM VITAE
DE MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-MICHEL DAYER

Date de naissance	le 29 avril 1942
Lieu de naissance	Lausanne/Suisse
Lieu d'origine	Hérémence, Valais
Etat civile	marié, 2 enfants (nés en 1971 et 1972)

Etudes

1962	Maturité gréco-latine, Collège de Sion, Valais
1963–1969	Université de Lausanne, Faculté de Médecine; diplôme fédéral de médecin en 1969
1966–1969	Etudiant de recherche, Laboratoire de Chirurgie expérimentale (Dr V. Mirkovitch, P.D.), Service universitaire de chirurgie (Prof. F. Saegesser), Université de Lausanne
1969	Examination of the Educational Council for Foreign Medical Graduates
1970	Prix de la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
1971	Thèse et docteur en médecine

Positions

1969–1972	Médecin-assistant, Département de Médecine (Prof. A. F. Muller), Hôpital cantonal universitaire, Genève
1972–1974	Chef de clinique adjoint, Département de Médecine (Prof. A. F. Muller), Hôpital cantonal universitaire, Genève
1974–1977	Clinical and research fellow in medicine, Arthritis Unit (Prof. S. M. Krane), Medical Service (Prof. A. Leaf), Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
1977–1978	Instructor in medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
1978–1980	Assistant Professor in medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1980	Chargé de recherche, Département de Médecine (Prof. A. E. Muller), Division d'Immunologie et d'Allergologie (Prof. A. Cruchaud), Faculté de Médecine, Hôpital cantonal universitaire, Genève
1981	Privat-docent, Faculté de Médecine, Université de Genève

Sociétés

1977	American Association of the Advancement of Science
1977	American Federation for Clinical Research
1978	American Rheumatism Association
1978	American Society for Bone and Mineral Research
1978	American Medical Association
1979	New York Academy of Science
1979	Société suisse de Rhumatologie
1980	American Association of Immunologists
1980	American Society for Cell Biology
1981	Société suisse d'Allergologie et d'Immunologie
1981	Union des Sociétés suisses de Biologie expérimentale
1981	Club français du Tissu conjonctif
1981	European Calcified Tissue Society
1982	European Society for Clinical Investigation

LE MONOCYTE-MACROPHAGE: UN PIVOT ENTRE LE SYSTÈME IMMUN ET LE TISSU CONJONCTIF DANS LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE DE L'ARTHRITE RHUMATOÏDE

Docteur Jean-Michel Dayer

Le tissu conjonctif est la charpente indispensable de tout organisme vivant. Non seulement il est le constituant principal du revêtement cutané et de l'appareil musculo-squelettique, mais aussi le treillis nécessaire au maintien des parenchymes spécialisés; il en assure leurs échanges métaboliques et leur protection contre les agents extérieurs. A toute agression, le tissu conjonctif réagit par un ensemble de modifications qui constituent le processus inflammatoire. Les manifestations inflammatoires sont multiples et peuvent s'exprimer par des affections généralisées, telles que l'arthrite rhumatoïde, ou par des atteintes localisées, telles que la réaction à corps étrangers. L'amplitude et la nature du phénomène inflammatoire ne dépendent pas seulement de l'agent causal, mais aussi de l'hôte, de son environnement, de son bagage génétique, de son âge et de son état neuro-endocrinien ou psychique. Dans beaucoup d'affections touchant le tissu conjonctif, l'agent étiologique nous est malheureusement encore inconnu. Il peut être insidieux, soit parce qu'il n'est pathogénique que pour un certain nombre de sujets prédisposés, soit parce qu'il se dissimule sous l'aspect d'un des constituants de notre propre structure. Devant se protéger sans cesse de lui-même, notre organisme doit constamment «s'autoanalyser» et éliminer certaines de ses composantes nocives ou trompant la surveillance immunologique. Il n'est donc pas impossible que des éléments du tissu conjonctif, par des modifications encore inconnues, deviennent antigéniques et par là induisent, ou en tous les cas amplifient, certains types d'inflammations (1).

L'arthrite rhumatoïde est un exemple de maladie inflammatoire chronique touchant les tissus conjonctifs. Les facteurs qui déclenchent et entretiennent les réactions inflammatoires dans cette affection sont encore hypothétiques. Toutefois, malgré notre ignorance sur l'étiologie de cette maladie, nous connaissons certains aspects des mécanismes

pathogéniques amenant aux lésions destructives des composantes articulaires, telles que le cartilage, l'os et les tissus mous avoisinants. Sur une base génétique prédisposante et peut-être modifiée par des facteurs antigéniques, viraux ou bactériens, survient une série de réactions cellulaires et intercellulaires au sein desquelles les phénomènes de perméabilité vasculaire, de chimiotactisme et de migration cellulaire jouent un rôle initial prépondérant. Les complexes d'immunoglobulines et de complément, les kinines et les dérivés de l'acide arachidonique, en particulier les leukotriènes, contribuent à la migration et au recrutement cellulaire ainsi qu'à la production d'autres médiateurs. Les leucocytes polynucléaires neutrophiles sont parmi les premières cellules à envahir la membrane synoviale, mais ils passent rapidement dans la cavité articulaire où ils se trouvent en abondance et comprennent des complexes d'IgM-IgG et de complément (2).

Parmi les cellules inflammatoires locales ou provenant du sang circulant, les cellules lympho-monocytaires vont libérer des lymphokines et des monokines qui, par action sur les cellules résidentes (cellules synoviales, chondrocytes et cellules dérivées de l'os), vont induire une série de réactions humorales aboutissant à la destruction des éléments de la matrice extracellulaire. La libération de protéases et en particulier de collagénase sera spécifique pour la dégradation du collagène et la production des prostaglandines contribuera à la résorption osseuse (3, 4). Lors de l'inflammation chronique, la destruction tissulaire est fréquemment accompagnée ou suivie d'une néosynthèse des substances de la matrice extracellulaire. Cette néosynthèse concerne principalement le collagène et au niveau du cartilage plus spécialement les protéoglycans. Malheureusement, la synthèse de ces macromolécules se fait souvent de façon anarchique et non fonctionnelle, amenant à un état «fibrotique». Des mécanismes analogues de destruction et de réparation du tissu conjonctif existent dans d'autres affections inflammatoires chroniques, telles que la fibrose pulmonaire, la cirrhose hépatique, la sclérodermie, les ulcères de la cornée, les paradontoses et les réactions avoisinant des processus infectieux et tumoraux.

Dans beaucoup de processus inflammatoires coexistent des éléments immunologiques humoraux et cellulaires avec des éléments non im-

muns ayant leur propre comportement métabolique et endocrinien suivant le type d'organe lésé. Ce genre d'interaction est difficile à étudier in vivo chez l'homme. Grâce à l'utilisation in vitro de cultures cellulaires isolées de synoviale de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, il a été possible de disséquer certains aspects de cette interconnexion entre le système immun et non immun, connexion dans laquelle le monocyte-macrophage est une des cellules jouant un rôle «pivot» capital (Fig. 1). Ce rôle n'est pas unique au processus inflammatoire de l'arthrite rhumatoïde, mais peut s'exprimer comme on le verra par d'autres manifestations physiopathologiques.

Avant de situer ce rôle particulier du macrophage dans la destruction du tissu conjonctif, nous allons revoir brièvement quelques-uns de ces éléments. La composition du tissu conjonctif et la phase minérale des structures articulaires, cible de la destruction, sont relativement bien connues. Les éléments en sont les protéines fibrillaires (principalement le collagène de différents types), les complexes macromoléculaires de carbohydrates (acide hyaluronique, sulfate de chondroïtine et de kéra-

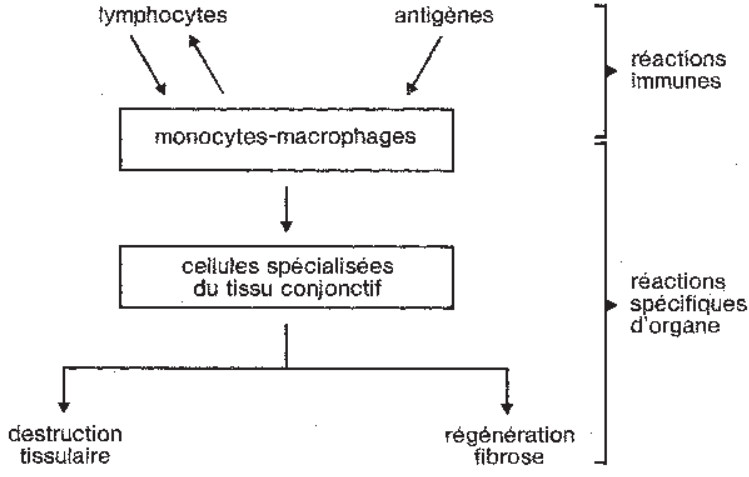


Figure 1
Le monocyte-macrophage «pivot» entre le système immun et le tissu conjonctif

tine), plusieurs glycoprotéines (fibronectine, chondronectine, α_2 HS-glycoprotéine), phosphoprotéines et certaines protéines spécifiques de l'os, telles que l'ostéocalcine contenant des résidus L-γ-carboxyglutamates. On y trouve aussi les électrolytes et les protéines dérivés du plasma et la phase inorganique de l'os (cristaux d'hydroxyapatite). La structure moléculaire des collagènes n'a pas été trouvée anormale dans l'arthrite rhumatoïde. Le type I se trouve essentiellement dans l'os et en certaine quantité dans la peau, les ligaments et les tendons. Le type II de collagène est le type principal du cartilage et des disques intervertébraux. Quant au type III il est présent dans la capsule synoviale, la peau et les organes parenchymateux. Les autres types de collagène, dits péricellulaires, se trouvent surtout dans les membranes basales (IV et V) et dans le placenta, le muscle et, en faible quantité péricellulaire, dans le cartilage (V) (5). Les larges enchevêtrements du collagène de type II et des protéoglycans donnent au cartilage la possibilité de résister à la déformation et de revenir, après une pression mécanique, à sa forme originale.

La destruction du collagène est principalement due à l'action d'un enzyme spécifique, la collagénase, opérant à un pH neutre et clivant les trois chaînes intactes de la molécule hélicoïdale du collagène aux trois quarts de sa distance à partir de la région amino-terminale. Les fragments issus de cette scission sont dégradés par la suite en plus petits peptides sous l'action d'autres protéases. La collagénase des cellules synoviales ou des fibroblastes a la capacité de scinder plus rapidement les collagènes de type I et III que le type II. Celle des polynucléaires, d'un poids moléculaire plus élevé, clive plus rapidement le type I que le type III. D'autres enzymes jouent aussi un rôle important dans cette dégradation et agissent de façon synergique (Tableau I).

La collagénase est sécrétée par les cellules principalement sous forme latente. Cette forme latente est due à l'existence d'un proenzyme (zymogène) qui, sous l'action de protéolyse, devient un enzyme actif. Les protéases les plus probables de l'activation in vivo de la collagénase sont la plasmine et la kallikréine (Tableau II). Ces deux dernières sont elles-mêmes le résultat d'une activation par d'autres protéases. En plus de la régulation de l'activation de la forme zymogène de la collagénase,

Tableau I
Dégradation des collagènes

Enzymes	*Substrats*
Collagénase active (~ 35000 daltons)	scinde la partie hélicoïdale: I, III > II pas d'action sur IV et V
Collagénase (leucocytes) (PMN) (~ 76000 daltons)	scinde III > I
Elastase, cathepsine G	scindent près des «crosslinks» dans les parties télopeptidiques non hélicoïdales scindent partie hélicoïdale III scindent IV et V
Autres protéases neutres (thrombine, plasmine)	scindent IV et V
Gélatinases (~ 100000 daltons)	scindent chaînes dénaturées
Peptidases	scindent les fragments de chaînes peptidiques

Tableau II
Possibles facteurs contrôlant l'activité de la collagénase in vivo

I. Activateur de la forme latente (zymogène ou proenzyme)
plasmine, kallikréine
II. Inhibiteurs
α_2-macroglobuline, β_2-anticollagénase
inhibiteurs tissulaires
III. pH, degré de «crosslink», température.

l'activité de l'enzyme est dépendante d'inhibiteurs sériques (α_2-macroglobuline, β_1-anticollagénase) et tissulaires (tendons, fibroblastes, plaquettes). Quant au mécanisme de sécrétion cellulaire, il est lui-même contrôlé par plusieurs facteurs cellulaires et humoraux (Tableau III). Les protéoglycans du cartilage sont détruits par les cathepsines et leurs macromolécules peuvent être dépolymérisées par les radicaux libres du métabolisme de l'oxygène. La résorption de la phase minérale osseuse qui précède du reste la lyse de la matrice organique extracellulaire n'est que partiellement élucidée. Un rôle important est joué par la variation du pH et les mouvements ioniques. Les dérivés de l'acide arachidonique et en particulier les prostaglandines E_2 et les prostacyclines exercent une action directe sur les ostéoclastes ou leurs progéniteurs et induisent la résorption de la phase minérale. Une lymphokine, l'ostéoclast-activating factor (OAF), augmente aussi l'activité ostéoclastique. Cette substance semble être particulièrement élevée dans les cas de myélome (6).

Tableau III

Possibles facteurs contrôlant la sécrétion de la collagénase in vivo

Métabolisme cellulaire (pH, densité cellulaire)
Etat du cytosquelette et du pool calcique intracellulaire
Etat de la membrane plasmatique (adénylate-cyclase, mouvements ioniques)
Contact direct intercellulaire ou facteur venant d'autres cellules (monokines, lymphokines)
Produits bactériens
Interactions avec des éléments de la matrice extracellulaire
inorganique (collagène)
organique (hydroxyapatite, cristaux de pyrophosphate)
Hormones, dérivés de l'acide arachidonique
Autres protéases, médicaments

La masse synoviale inflammatoire (ou pannus), en contact étroit avec les zones détruites du cartilage et de l'os, est composée de cellules très diverses. Les fragments de pannus, prélevés de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, produisent en culture de très importantes quantités de collagénase latente et de prostaglandines E_2. Ces deux substances, comme nous l'avons vu, sont étroitement impliquées dans la destruction du tissu conjonctif. Afin de comprendre les mécanismes de régulation de la production de ces substances, leur origine et leur nature, il a été nécessaire d'isoler la ou les cellules responsables de ces sécrétions.

En isolant ainsi les différents constituants cellulaires, il a été possible de distinguer le rôle des cellules immunocompétentes de celui des autres cellules dans ce modèle inflammatoire. Nous avons donc étudié quelles sont les cellules sources de ces substances dans la couche superficielle de la membrane synoviale. Pour cela nous avons disséqué et dispersé par protéolyse cette membrane et la suspension cellulaire obtenue a été mise en culture en présence de sérum. Parmi les cellules obtenues, il a été trouvé que ce sont les cellules adhérentes qui produisent la collagénase et les prostaglandines E_2. Ces cellules sont de grandes cellules étoilées ou dendritiques. Elles n'ont pas les critères habituels des monocytes ou des macrophages (absence de récepteurs pour les fragments Fc des immunoglobulines et pour C3). Elles ont un pouvoir phagocytaire discret, ne sécrètent pas de lysozyme, mais par contre peuvent synthétiser du collagène (7). Il a été montré, par l'utilisation d'un anticorps contre la collagénase synoviale, marqué par l'isothiocyanate de fluorescéine, que ces cellules ont une fluorescence spécifique (8). Par contre, une autre population de cellules plus petites coexiste avec ces cellules étoilées-dendritiques. Ces cellules ont les caractères conventionnels des monocytes-macrophages. Lors de passage par trypsinisation et après un certain temps en culture, la population monocytaire-macrophage disparaît alors que les cellules dendritiques-étoilées persistent, bien que leur morphologie se rapproche de celle des fibroblastes. La production de collagénase et de prostaglandines E_2 diminue progressivement, mais reste cependant présente alors que les monocytes-macrophages ont disparu. La production du

lysozyme est nulle après le premier passage et reflète bien l'absence des monocytes-macrophages dans les cultures secondaires. Ces observations indiquent que dans ce système, chez l'homme, la collagénase et les PGE_2 n'ont pas leur origine principale dans les monocytes-macrophages, mais plutôt dans d'autres cellules se rapprochant plus des fibroblastes «spécialisés» et de morphologie particulière. Lorsque la production de collagénase et de prostaglandines a diminué, et après un certain temps en culture, l'addition de monocytes-macrophages, de milieux conditionnés de monocytes-macrophages ou de matériel purifié, appelé «mononuclear cell factor» (MCF), induisent les cellules

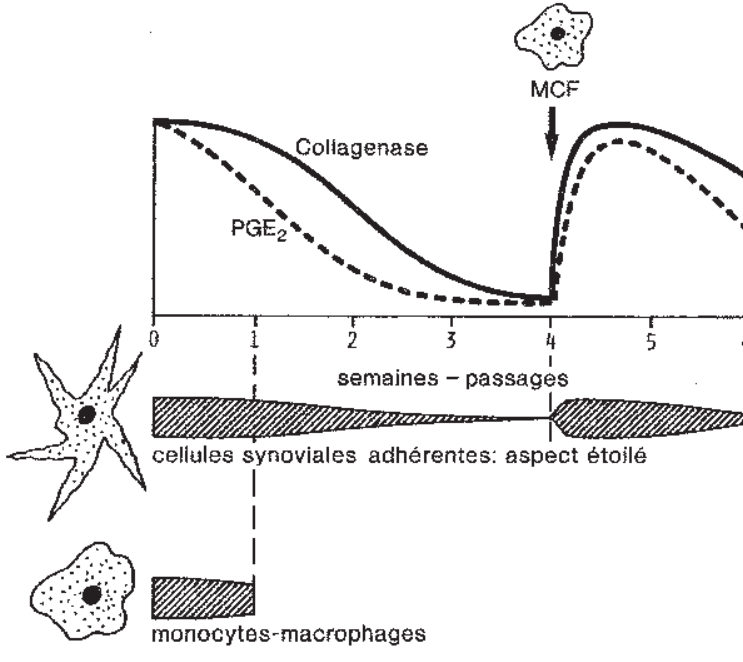


Figure 2.
Interaction des monocytes-macrophages avec les cellules synoviales produisant la collagénase et les PGE_2. Réactivation des cellules synoviales par le «mononuclear cell factor» (MCF) après temps et passage des cellules synoviales en culture.

dendritiques-étoilées à produire à nouveau des quantités importantes de collagénase et de PGE_2 (Fig. 2) (9). La réapparition de l'aspect morphologique dendritique-étoilé a pu aussi être notée après stimulation par la monokine MCF (10). Ce phénomène est apparemment dépendant des prostaglandines et du système de l'adénylate-cyclase puisque la présence d'indométhacine abolit l'induction de l'aspect dendritique-étoilé et qu'un analogue de l'AMP-cyclique, le 8-bromo-cAMP, peut aussi induire ce changement. Nous avons vu que par la production de la monokine MCF, stimulant la production de collagénase et de PGE_2 par les cellules synoviales, le monocyte-macrophage joue un rôle important pour la phase destructive du tissu conjonctif. Ce rôle est encore renforcé par le fait que lorsque les cellules synoviales sont en coculture avec les monocytes-macrophages ou avec leurs milieux conditionnés, elles montrent une réponse accrue à la parathormone, réponse mesurée par l'élévation du contenu de l'AMP-cyclique (11). Puisque la parathormone stimule la résorption osseuse in vivo et in vitro, cette augmentation de la sensibilité à ce ligand peut suggérer un mécanisme additionnel dans la régulation de la destruction du tissu conjonctif associé à l'arthrite rhumatoïde. Le MCF ne stimule pas directement le système de l'adénylate-cyclase, mais le fait par l'intermédiaire de la PGE_2 relâchée dans les cultures. La préincubation des cellules synoviales avec le MCF modifie la réponse à la PGE_2 lorsque cette réponse est mesurée par l'augmentation du contenu de l'AMP-cyclique. Ainsi, après préincubation avec le MCF, la réponse à la PGE_2 est *diminuée*. Par contre, lorsque les mêmes cellules sont préincubées avec MCF, plus un inhibiteur de la cyclo-oxygénase (indométhacine), la réponse à la PGE_2 est *amplifiée* par rapport au contrôle contenant seulement l'indométhacine. La première situation (absence d'indométhacine) représente un état analogue à une «down regulation» alors que la seconde situation représente un état de «up regulation» (12). Ce contrôle de la sensibilité des cellules synoviales par le MCF et la PGE_2 endogène peut avoir une signification biologique importante. Comme il a été mentionné au début de cet exposé, la destruction du tissu conjonctif est souvent accompagnée ou suivie d'une prolifération fibroblastique ainsi que d'une néosynthèse du collagène. Or le MCF sti-

mule la prolifération des cellules synoviales pour peu que la production de PGE_2 endogène soit bloquée. Cette dernière, en effet, exerce un effet inhibiteur sur la prolifération et masque l'effet «mitotique» du MCF (12). De même, les PGE_2 masquent l'effet stimulateur du MCF sur la production du collagène et de la fibronectine (13). Il est donc possible que les PGE_2 exercent un contrôle important de ces deux paramètres. Ce contrôle passe par le système de l'adénylate-cyclase qui, lui-même, est modulé par le MCF. Comme on l'a vu par l'effet d'une «up regulation», il est possible que l'effet «mitotique» et «fibrotique» du MCF soit contrecarré par les PGE_2 dans la phase de cicatrisation (Fig. 3).

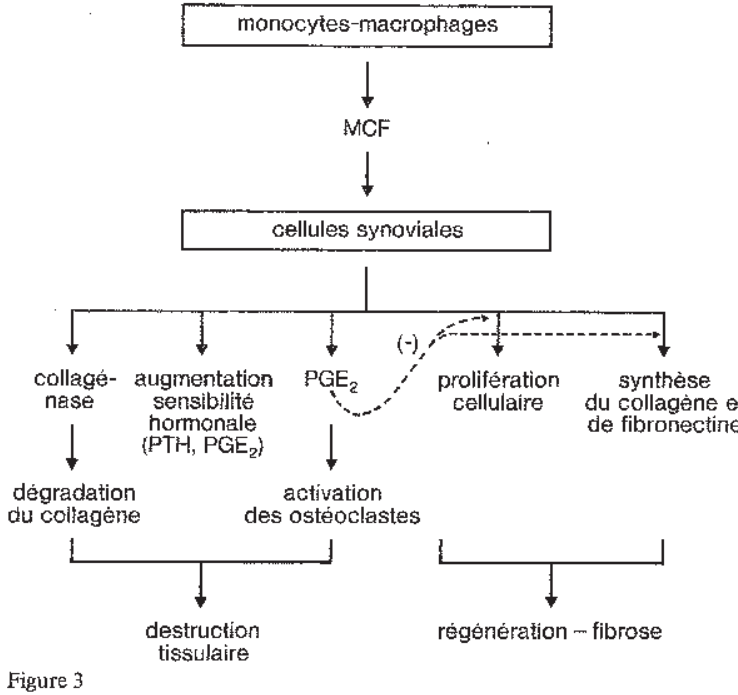


Figure 3
Effets du «mononuclear cell factor» (MCF) sur les cellules synoviales

Le facteur soluble MCF produit par les monocytes-macrophages a pu être partiellement purifié par chromatographie sur gel en colonne. Son poids moléculaire apparent est de 14000–20000 daltons (14). Au stade actuel de purification, le même facteur stimule à la fois la production de collagénase et celle des PGE_2 par les cellules synoviales, mais peut aussi stimuler la production de ces mêmes substances, bien qu'à un moindre degré, par des fibroblastes de la peau, des chondrocytes, des fibroblastes des gencives et de la cornée. Au sein de la membrane synoviale inflammatoire existent, en plus des cellules endothéliales, des thrombocytes, des cellules géantes et de nombreuses sous-populations lymphocytaires. L'utilisation des anticorps monoclonaux permettant de quantifier ces populations sur les sections histologiques montre une augmentation des lymphocytes T «suppressor/cytotoxic» Ia^+ dans la membrane synoviale (15). Les lymphocytes T, qui ne produisent pas par eux-mêmes de MCF, stimulent en présence de lectines ou d'antigènes les monocytes à la production de MCF (9). Nous avons, ainsi que d'autres investigateurs (16), l'évidence qu'un facteur soluble lymphocytaire T est responsable de cette stimulation.

Les monocytes n'ont pas nécessairement besoin des lymphocytes pour produire le MCF. Par exemple, des agrégats d'immunoglobulines ou le facteur rhumatoïde augmentent aussi cette sécrétion (17). La partie active de l'immunoglobuline responsable de cette stimulation est la région Fc des immunoglobulines. Ceci est d'un intérêt physiopathologique évident vu qu'au sein de la membrane synoviale les cellules B produisent des facteurs rhumatoïdes (18). Parmi les autres agents stimulants, il faut relever spécialement les endotoxines bactériennes. Ces substances pourraient jouer un rôle important dans la résorption dentaire.

Nous avons précédemment évoqué que certains éléments de notre propre organisme pourraient tromper notre surveillance immunologique. Le collagène, en particulier le collagène de type II, peut déclencher par injection intra-articulaire, une arthrite expérimentale chez l'animal. De plus, des anticorps anti-collagène peuvent être élevés dans certaines maladies du tissu conjonctif (1). Dans notre système in vitro, le collagène natif ou dénaturé, et principalement les types II et III, sti-

mule les monocytes déplétés de lymphocytes à la production de MCF. Cette stimulation survient chez le donneur normal comme chez les sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde (19). Le collagène peut aussi agir directement sur les cellules synoviales pour augmenter la production de collagénase et de PGE_2 (20). Nous avons aussi l'évidence que des éléments de la phase inorganique de l'os, tels que les cristaux de pyrophosphate (CPPD) que l'on trouve dans la chondrocalcinose, peuvent stimuler la production de collagénase et de prostaglandines par les cellules synoviales. Ces mêmes cristaux de CPPD stimulent aussi la production de MCF et de PGE_2 par les monocytes-macrophages (21). Les différents éléments pouvant activer la production du MCF par les monocytes-macrophages se trouvent résumés dans la figure 4.

Ce modèle d'interaction lymphocytes-monocytes-fibroblastes n'a pas seulement son importance dans l'étude du métabolisme du tissu conjonctif, mais offre une opportunité d'étudier l'effet des médicaments et leurs modes d'action à différents niveaux et d'approcher ainsi une thérapeutique rationnelle des maladies inflammatoires.

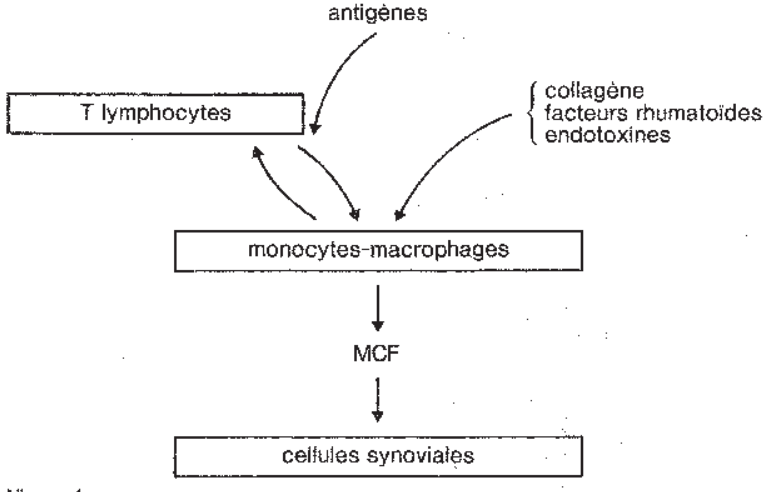


Figure 4
Facteurs stimulant la production du «MCF»

Les glucocorticostéroïdes inhibent à la fois la production de collagénase et de PGE_2 par les cellules synoviales et la production de PGE_2 par les monocytes-macrophages. Par contre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuent la production de PGE_2, mais ont un effet rarement inhibiteur sur la production de collagénase. Lorsque cet effet survient, l'addition de faibles quantités de PGE_2 exogène restaure la production de collagénase (22). L'indométhacine qui inhibe la production de PGE_2 par les monocytes-macrophages n'a pas d'effets notables sur la production du MCF qui peut parfois même être légèrement augmentée. L'acide rétinoïque (vitamine A) inhibe la production de collagénase et légèrement celle de PGE_2 par les cellules synoviales (23) alors que les mêmes dérivés de la vitamine A stimulent la production de PGE_2 et de MCF par les monocytes-macrophages (24).
Ces différentes observations montrent qu'un même médicament peut avoir des effets différents suivant les cellules cibles considérées. L'effet biologique final in vivo doit être interprété avec précaution. En dehors des médicaments mentionnés d'autres agents, tels que ceux affectant le cytosquelette (colchicine, cytocalasine B), peuvent sensibiliser les cellules synoviales à la stimulation par le MCF. Il est aussi possible que le pool calcique influence la production de collagénase et de PGE_2. Lorsque les cellules synoviales sont stimulées par le MCF, un antagoniste de la calmoduline, la trifluoperazine, à des concentrations de 10 μM, diminue la production de PGE_2 de 50%, mais pas la collagénase (25). Il est possible que cet effet soit lié à une action au niveau des phospholipases A_2. Les PGE_2, et probablement d'autres métabolites de l'acide arachidonique, jouent, suivant la phase de l'inflammation et de la destruction, un rôle à la fois nuisible ou bénéfique. Dans la phase aiguë, elles exercent essentiellement un rôle «pro-inflammatoire», mais par la suite elles peuvent participer à une action «anti-inflammatoire» d'autorégulation sur le système immun, sur le relâchement des protéases et sur la synthèse de la matrice extracellulaire. Hormis le taux absolu de concentration des dérivés de l'acide arachidonique, l'affinité et le nombre de récepteurs pour ces métabolites conditionnent probablement la réponse biologique. Cette modulation des propriétés des récepteurs est contrôlée elle-même par la concen-

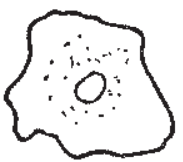
tration des métabolites de l'acide arachidonique relâchés dans le milieu extracellulaire. Enfin, les médicaments peuvent agir non seulement sur la production de ces métabolites, mais aussi sur leurs récepteurs.

Par son origine cellulaire, ses caractéristiques biochimiques et son poids moléculaire, la monokine, MCF, se rangent dans la «famille des interleukines 1» (IL-1). Des études comparatives ont montré que le «lymphocyte activating factor» (LAF) murin exerce une activité similaire sur les cellules synoviales humaines et que le MCF humain, au stade actuel de sa purification, a une activité «LAF» sur les thymocytes de la souris (26). Les matériels échangés entre plusieurs laboratoires suggèrent que des substances analogues produites par les monocytes, telles que le pyrogène endogène (EP) (27), le «serum amyloid A stimulating factor» (SAA-SF) (28), le «B lymphocyte activating factor» (BAF) (29), partagent, au stade de purification actuelle, les mêmes activités biologiques. Il existe une analogie avec d'autres molécules qui ne sont pas nécessairement synthétisées par les monocytes-macrophages, telles que la cataboline (origine cellulaire exacte non élucidée) (30), l'«epidermal thymocyte activating factor» (ETAF) (31), un facteur provenant des cellules épithéliales de la cornée (32), des cellules gliales (33) et enfin de cellules rénales (mesangial cell thymocyte activating factor, «MC-TAF») (34). La multiplicité et la parenté à la fois de ces facteurs qui ont une fonction essentiellement «para-endocrine» posent un intéressant problème biologique et évoquent la possibilité de substances génétiquement très proches les unes des autres. La purification biochimique traditionnelle se montre excessivement difficile vu que ces «hormones» se trouvent biologiquement actives à des concentrations picomolaires. Une approche prometteuse pour discerner ces différentes molécules est d'utiliser les techniques de clonage des gènes respectifs de ces molécules. Nous avons des résultats préliminaires montrant qu'il est possible d'obtenir, à partir d'extraits d'ARN messager de monocytes humains, la translation dans le système d'oocytes de xenopus d'un facteur stimulant la production de collagénase et de PGE_2 par les cellules synoviales (35).

Au cours des processus de dégradation du tissu conjonctif et de résorption osseuse survenant dans l'arthrite rhumatoïde, les monocytes-

Tableau IV
Possible physiopathologie de l'interleukine 1

monocyte-macrophage



IL-1

Effets dans l'inflammation

MCF	→	cellules synoviales chondrocytes cellules de la cornée cellules gingivales	collagénase, PGE_2	arthrite rhumatoïde ostéo-arthrite ulcère de la cornée paradontose
MCF	→	fibroblastes	prolifération synthèse du collagène	cicatrisation fibrose
EP	→	hypothalamus	PGE_2	fièvre
SAA-SF	→	hépatocytes	«serum amyloid A»	amyloïdose

Effets sur la réponse immune

LAF	→	T lymphocytes	production d'IL-2	
BAF	→	B lymphocytes	prolifération, production d'Ig	
MC-TAF	→	T lymphocytes	prolifération	glomérulonéphrite

macrophages jouent un rôle «pivot» entre les réactions immunes et le métabolisme du tissu conjonctif. D'une part ils participent à la reconnaissance d'un possible antigène et, par l'interaction avec les lymphocytes et les complexes d'immunoglobulines, relâchent plusieurs médiateurs. Récemment, grâce à l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-I-A, il a été démontré que l'interleukine peut remplacer les cellules adhérentes I-A$^+$ pour la prolifération des cellules lymphocytaires T induites par un antigène (36). Cette observation suggère que la production de l'IL-1 pourrait être dépendante du système HLA-DR chez l'homme. Le MCF appartient à la famille des Interleukines 1 et stimule la production de collagénase et de PGE_2 par les cellules synoviales ou d'autres cellules mésenchymateuses. La production du MCF pourrait être donc dépendante de ce système d'histocompatibilité qui, du reste, est impliqué dans certaines maladies du tissu conjonctif. Cette même monokine module aussi la réponse cellulaire à certaines hormones, telles que la parathormone et les PGE_2, et modifie la prolifération fibroblastique et la synthèse du collagène et de la fibronectine. Le monocyte-macrophage peut, par la production d'interleukine 1 ou de molécules similaires, voir son rôle «pivot» s'élargir encore de façon inattendue (Tableau IV) et laisser supposer une participation importante à différentes affections pouvant avoir un commun dénominateur physiopathologique.

Pour terminer je voudrais exprimer ma gratitude à tous les collaborateurs et collaboratrices avec lesquels j'ai eu et ai la chance de travailler et sans lesquels ces travaux n'auraient pu être réalisés. Ma reconnaissance va à mon épouse qui m'a sans cesse encouragé, au Dr V. Mirkovitch qui, alors que j'étais étudiant, a éveillé mon intérêt pour la recherche, au Prof. A. F. Muller qui m'a constamment soutenu dans le choix de ma formation, au Prof. S. M. Krane qui m'a profondément marqué par sa vision humaine et scientifique, au Prof. A. Cruchaud qui me donne la possibilité de continuer mes travaux dans un climat propice au sein de la Division d'Immunologie et d'Allergologie du Département de Médecine et enfin à Marie-Claire Seydoux pour son aide perspicace dans la rédaction des manuscrits.

Bibliographie

1 Trentham, D. E. Current comment: Collagen arthritis as a relevant model for rheumatoid arthritis: Evidence pro and con. Arthritis Rheum. *25*, 911–916, 1982.

2 Zvaifler, N. J. The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Adv. Immunol. *16*, 263–336, 1973.

3 Krane, S. M., Dayer, J.-M., Goldring S. R. Consideration of possible cellular events in the destructive synovial lesion of rheumatoid arthritis. In Advance in Inflammation Research (eds. S. Gorini et al.), Raven Press, New York, Vol. 3, 1–15, 1982.

4 Krane, S. M. Aspect of the cell biology of the rheumatoid synovial lesion. Ann. Rheum. Dis. *40*, 437–448, 1981.

5 Gay, S., Gay, R. E., Miller, E. J. The collagens of the joint. Arthritis Rheum. *23*, 937–941, 1980.

6 Luben, R. A. An assay for osteoclast-activating factor (OAF) in biological fluids: Detection of OAF in the serum of myeloma patients. Cell. Immunol. *49*, 74–80, 1980.

7 Dayer, J.-M., Krane, S. M., Russel, R. G. G., Robinson, D. R. Production of collagenase and prostaglandins by isolated adherent rheumatoid synovial cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *73*, 945–949, 1976.

8 Wooley, D. E., Brinckerhoff, C. E., Mainardi, C. L., Vater, C. A., Evanson, J. M., Harris, E. D., jr. Collagenase production by rheumatoid synovial cells: morphological and immunohistochemical studies of the dendritic cell. Ann. Rheum. Dis. *38*, 262–270, 1979.

9 Dayer, J.-M., Bréard, J., Chess, L., Krane, S. M. Participation of monocyte-macrophages and lymphocytes in the production of a factor that stimulates collagenase and prostaglandin release by rheumatoid synovial cells. J. Clin. Invest. *64*, 1368–1392, 1979.

10 Baker, D. G., Dayer, J.-M., Roelke, M. S., Schumacher, H. R., Krane, S. M. Rheumatoid synovial cell morphologic changes induced by a mononuclear cell factor in culture. Arthritis Rheum. *24*, S106, 1981.

11 Goldring, S. R., Dayer, J.-M., Krane, S. M. Synovial cell hormone responses modulated by cell-cell interactions. Arthritis Rheum. *24*, S106, 1981.

12 Dayer, J.-M., Goldring, S. R., Robinson, D. R., Krane, S. M. Effects of human mononuclear cell factor on cultured rheumatoid synovial cells. Interactions of prostaglandin E_2 and cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate. Biochim. Biophys. Acta *586*, 87–105, 1979.

13 Dayer, J.-M., Byrné, M. H., Krane, S. M. Effects of a mononuclear cell factor (MCF), indomethacin and prostaglandin E_2 (PGE_2) on collagen and fibronectin synthesis by cultured rheumatoid synovial cells. Clin. Res. *28*, 343A, 1980.

14 Dayer, J.-M., Stephenson, M. L., Schmidt, E., Karge, W., Krane, S. M. Purification of a factor from human blood monocyte-macrophages which stimulates the production of collagenase and prostaglandin E_2 by cells cultured from rheumatoid synovial tissues. FEBS Lett. *124*, 253–256, 1981.

15 Burmester, G. R., Yu, D.T.Y., Irani, A.-M., Kunkel, H. G., Winchester, R. J. Ia$^+$ T cells in synovial fluid and tissues of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. *24*, 1370–1376, 1981.

16 Huybrechts-Godin, G., Hauser, P., Vaes, G. Macrophage-fibroblast interactions in collagenase production and cartilage degradation. Biochem. J. *184*, 643–650, 1979.

17 Dayer, J.-M., Passwell, J. H., Schneeberger, E. E., Krane, S. M. Interactions among rheumatoid synovial cells and monocyte-macrophages: production of collagenase-stimulating factor by human monocytes exposed to concanavalin A or immunoglobulin Fc fragments. J. Immunol. *124*, 1712–1720, 1980.

18 Taylor-Upsahl, M. M., Abrahamsen, T. G., Natvig, J. B. Rheumatoid factor plaque-forming cells in rheumatoid synovial tissue. Clin. Exp. Immunol. *28*, 197–203, 1977.

19 Dayer, J.-M., Trentham, D. E., David, J. R., Krane, S. M. Collagens stimulate the production of mononuclear cell factor (MCF) and prostaglandins (PGE_2) by human monocytes. Trans. Assoc. Am. Physicians *XCIII*, 326–335, 1980.

20 Biswas, C., Dayer, J.-M. Stimulation of collagenase production by collagen in mammalian cell cultures. Cell *18*, 1035–1041, 1979.

21 Zavadil-Grob, C. M., Dayer, J.-M. Interactions between crystals, mononuclear cell factor (MCF ≅ IL_1) and collagenase/PGE_2 production by human dermal fibroblasts and synovial cells. Immunobiology *160*, 136, 1981.

22 Dayer, J.-M., Krane, S. M. The interaction of immunocompetent cells and chronic inflammation as exemplified by rheumatoid arthritis. Clinics Rheum. Dis. *4*, 517–537, 1978.

23 Brinckerhoff, C. E., McMillan, R. M., Dayer, J.-M., Harris, E. D., Jr. Inhibition by retinoic acid of collagenase production in rheumatoid synovial cells. N. Engl. J. Med. *303*, 432–436, 1980.

24 Dayer, J.-M., Dudez, T. Effects of retinoids on prostaglandin E_2 (PGE_2) and mononuclear cell factor (MCF) production by human monocyte cultures. Clin. Res. *30*, 469A, 1982.

25 Dayer, J.-M., Roelke, M. S., Krane, S. M. Some factors modulating collagenase production by cultured adherent rheumatoid synovial cells. Clin. Res. *29*, 557, 1981.

26 Mizel, S. B., Dayer, J.-M., Krane, S. M., Mergenhagen, S. E. Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activating factor (Interleukin 1). Proc. Natl. Acad. Sci. USA *78*, 2474–2477, 1981.

27 Rosenwasser, L. J., Dinarello, C. A. Ability of leukocytic pyrogen to enhance phytohemagglutinin induced murine thymocyte proliferation. Cell. Immunol. *63*, 134–142, 1981.

28 McAdam, K. P. W. J., Dinarello, C. A. Induction of serum amyloid A synthesis by human leukocytic pyrogen. In "Bacterial Endotoxins and host Response" (ed. Agarwal M. K.), Elsevier-North Holland, Amsterdam, pp. 167–178, 1980.

29 Wood, D. D. Antigen non-specific factors elaborated by macrophages which stimulate lymphocytes: Interleukin 1. In "The Reticuloendothelial System: A Comprehensive Treatise" (eds. Bellanti, J. A., Herscowitz, H. B.), Plenum Publishing Corp., Vol. 10 (in press), 1982.

30 Saklatvala, J., Dingle, J. T. Identification of catabolin. A protein from synovium which induces degradation of cartilage in organ culture. Biochem. Biophys. Res. Commun. *96*, 1225–1231, 1980.

31 Luger, T. A., Stadler, B. M., Katz, S. I., Oppenheim, J. J. Epidermal cell (keratinocyte-) derived thymocyte-activating factor (ETAF). J. Immunol. *127*, 1493–1498, 1981.

32 Johnson-Wint, B. Regulation of stromal cell collagenase production in adult rabbit cornea: in vitro stimulation and inhibition by epithelial cell products. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *77*, 5331–5335, 1980.

33 Fontana, A., Kristensen, F., Weber, E. Can astrocytes and C_6 glial cells substitute for macrophages by their production of IL-1? Abstracts No. 101, 9th International RES Congress, Davos 1982.

34 Lovett, D. H., Ryan, J. L., Sterzel, R. B. Thymocyte activating factor produced by glomerular mesangial cells. Third International lymphokine Workshop, Haverford, P.A., USA, August 1982.

35 Dayer, J.-M., Zavadil-Grob, C., Ucla, C., Mach, B. (en préparation).

36 Durum, S. K., Gershon, R. K. Interleukin 1 can replace the requirement for I-A positive cells in the proliferation of antigen-primed T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *79*, 4747–4750, 1982.

Bibliographie
Articles originaux

Dayer, J.-M., Fischer, A., Besson, A., and Mirkovitch, V.: Le polyvinyl-alcool utilisé comme matériel de suture: résultats à 1 an. Helv. Chir. Acta *36*, 296–301, 1969.

Dayer, J.-M., Mirkovitch, V., and Chassot, P. G.: Hémodialyse à travers une membrane de polyvinyl-alcool. Helv. Chir. Acta *37*, 243–249, 1970.

Dayer, J.-M., and Humair, L.: Bactériurie: Intérêt et valeur de la méthode semi-quantitative par le procédé Uricult®, étude comparative. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) *61*, 384–388, 1972.

Dayer, J.-M., Favre, H., Rais, M., and Chatelanat, F.: Sclérodermie, insuffisance rénale, hypertension accélérée et anémie hémolytique microangiopathique. Schweiz. Med. Wschr. *104*, 864–867, 1974.

Dayer, J.-M., Krane, S. M., Russell, R. G. G., and Robinson, D. R.: Production of collagenase and prostaglandins by isolated adherent rheumatoid synovial cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *73*, 945–949, 1976.

Dayer, J.-M., Russell, R. G. G., and Krane, S. M.: Collagenase production by rheumatoid synovial cells: Stimulation by a human lymphocyte factor. Science *195*, 181–183, 1977.

Dayer, J.-M., Robinson, D. R., and Krane, S. M.: Prostaglandin production by rheumatoid synovial cells. Stimulation by a factor from human mononuclear cells. J. Exp. Med. *145*, 1399–1404, 1977.

Goldring, S. R., Dayer, J.-M., Russell, R. G. G., Mankin, H. J., and Krane, S. M.: Response to hormones of cells cultured from human giant cell tumors of bone. J. Clin. Endocrinol. Metab. *46*, 425–433, 1978.

Dayer, J.-M., Goldring, S. R., Robinson, D. R., and Krane, S. M.: Effects of human mononuclear cell factor on cultured rheumatoid synovial cells: interactions of prostaglandin E_2 and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate. Biochim. Biophys. Acta *586*, 87–105, 1979.

Goldring, S. R., Dayer, J.-M., Austello, D. A., and Krane S. M.: A cell strain cultured from porcine kidney increases cyclic AMP content upon exposure to calcitonin or vasopressin. Biochem. Biophys. Res. Commun. *83*, 434–440, 1978.

Mills, J. W., MacKnight, A. D. C., Dayer, J.-M., and Ausiello, D. A.: Localization of [^{3}H] ouabain-sensitive Na^+ pump sites in cultured pig kidney cells. Am. J. Physiol. *236*, C157–C162, 1979.

Passwell, J. H., Dayer, J.-M., and Merler, E.: Increased prostaglandin production by human monocytes following membrane receptor activation. J. Immunol. *123*, 115–120, 1979.

Goldring, S. R., Mahaffey, J. E., Rosenblatt, M., Dayer, J.-M., Potts, J. T., Jr., and Krane, S. M.: Parathyroid hormone inhibitors: comparison of biological activity in bone- and skin-derived tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab. *48*, 655–659, 1979.

Dayer, J.-M., Bréard, J., Chess, L., and Krane, S. M.: Participation of monocyte-macrophages and lymphocytes in the production of a factor which stimulates collagenase release by rheumatoid synovial cells. J. Clin. Invest. *64*, 1386–1392, 1979.

Goldring, S. R., Dayer, J.-M., and Krane, S. M.: Regulation of hormone-induced cyclic AMP response to parathyroid hormone and prostaglandin E_2 in cells cultured from human giant cell tumors of bone. Calcif. Tissue Int. *29*, 193–200, 1979.

Biswas, C., and Dayer, J.-M.: Stimulation of collagenase production by collagen in mammalian cell cultures. Cell *18*, 1035–1041, 1979.

Ausiello, D. A., Hall, D. H., and Dayer, J.-M.: The modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase by vasopressin and calcitonin in cultured porcine renal cells, LLC-PK_1. Biochem. J. *186*, 773–780, 1980.

Dayer, J.-M., Passwell, J. H., Schneeberger, E. E., and Krane, S. M.: Interactions among rheumatoid synovial cells and monocyte-macrophages: Production of collagenase-stimulating factor by human monocytes exposed to concanavalin A or immunoglobulin Fc fragments. J. Immunol. *124*, 1712–1720, 1980.

Ausiello, D. A., Rosenblatt, M., and Dayer, J.-M.: Parathyroid hormone modulates protein kinase in giant cell tumors of human bone. Am. J. Physiol. *239* (Endocrinol. & Metab. 2), E144–E149, 1980.

Passwell, J. H., Dayer, J.-M., Gass, K., and Edelson, P. J.: Regulation by Fc fragments of the secretion of collagenase, PGE_2, and lysozyme by mouse peritoneal macrophages. J. Immunol. *125*, 910–913, 1980.

Brinckerhoff, C. E., McMillan, R. M., Dayer, J.-M., and Harris, E. D., Jr.: Inhibition by retinoic acid of collagenase and PGE_2 production by rheumatoid synovial cells. N. Engl. J. Med. *303*, 432–436, 1980.

Dayer, J.-M., Trentham, D. E., David, J. R., and Krane, S. M.: Collagens stimulate the human monocytes. Trans. Assoc. Am. Physicians *XCIII*, 326–335, 1980.

Mills, J. W., MacKnight, A. D. C., Jarrell, J. A., Dayer, J.-M., and Ausiello, D. A.: Interaction of ouabain with Na^+ pump in intact epithelial cells. J. Cell Biol. *88*, 637–643, 1981.

Héron, J.-F., Dayer, J.-M., Goldring, S. R., and Krane, S. M.: Factors modulating the response of a porcine renal tubular cell line to calcitonin and antidiuretic hormone. Calcif. Tissue Int. *33*, 41–50, 1981.

Dayer, J.-M., and Héron, J.-F.: Destruction articulaire et inflammation au cours de la polyarthrite rhumatoïde: hypothèse pathogénique à propos de travaux expérimentaux récents. Nouv. Presse Med. *10*, 1065–1068, 1981.

Mizel, S. B., Dayer, J.-M., Krane, S. M., and Mergenhagen, S. E.: Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activating factor (Interleukin 1). Proc. Natl. Acad. Sci. USA *78*, 2474–2477, 1981.

Goldring, S. R., Dayer, J.-M., and Rosenblatt, M.: Factors regulating the response of cells cultured from human giant cell tumors of bone to parathyroid hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. *53*, 295–300, 1981.

Dayer, J.-M., Vassalli, J.-D., Bobbitt, J. L., Hull, R. N., Reich, E., and Krane, S. M.: Calcitonin stimulates plasminogen activator in porcine renal tubular cells: LLC-PK_1. J. Cell. Biol. *91*, 195–200, 1981.

Dayer, J.-M., Stephenson, M. L., Schmidt, E., Karge, W., and Krane, S. M.: Purification of a factor from human blood monocyte-macrophages which stimulates the production of collagenase and prostaglandin E_2 by cells cultured from rheumatoid synovial tissues. FEBS Lett. *124*, 253–256, 1981.

Dayer, J.-M., Krane, S. M., and Goldring, S. R.: Cellular and humoral factors modulate connective tissue destruction and repair in arthritic diseases. Semin. Arthritis Rheum. *XI*, suppl. 1, 77–81, 1981.

Sims, N. M., Kelley, K. L., Dayer, J.-M., and Krane, S. M.: Stimulation by calcitonin of plasminogen activator synthesis by cultured renal tubular cells. FEBS Lett. *132*, 174–178, 1981.

Dayer, J.-M.: Some characteristics and functional aspects of the human monokine, MCF, stimulating collagenase and PGE_2 production by rheumatoid synovial cells. Scand. J. Rheumatol., suppl. *40*, 42–45, 1981.

Passwell, J. H., Goldring, S. R., and Dayer, J.-M.: Effects of concanavalin A and Fc fragments of IgG on human monocyte cAMP content: Modulation of monocyte secretory function by cAMP. Immunology *46*, 415–421, 1982.

Baker, D. G., Dayer, J.-M., Roelke, M. S., Schumacher, H. R., and Krane, S. M.: Rheumatoid synovial cell morphologic changes induced by a mononuclear cell factor in culture. Arthritis Rheum. (in press, 1982).

Dayer, J.-M., Trentham, D. E., and Krane, S. M.: Collagens act as ligands to stimulate human monocytes to produce mononuclear cell factor (MCF) and prostaglandins (PGE_2). Collagen and related research (in press, 1982).

Miescher, P. A., and Dayer, J.-M.: Autoimmune hemolytic anemias. In Textbook of Immunopathology, 2nd edition (Ed. P. A. Miescher and H. J. Muller-Eberhard), Grune and Stratton, New York, 1976, pp. 649–660.

Goldring, S. R., Dayer, J.-M., and Russell, R. G. G., Mankin, H. J., and Krane, S. M.: Cells cultured from human giant cell tumors of bone respond to parathyroid hormone. In XII European Symposium on Calcified Tissues, University of York, England, July 4–8, 1976. Calcif. Tissue Res. suppl. *22*, 269–274, 1977.

Dayer, J.-M., Robinson, D. R., and Krane, S. M.: Action of anti-inflammatory drugs on synovium. In Rheumatoid Arthritis: Cellular Pathology and Pharmacology, Cambridge (Ed. J. L. Gordon and B. L. Hazleman), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1977, pp. 117–130.

Krane, S. M., Dayer, J.-M., and Goldring, S. R.: Aspects of bone resorption. Cholesteatoma, First International Conference (Ed. B. F. McCabe, J. Sadé, M. Abramson), Aesculapius Publ. Co., Birmingham, Alabama, USA, 1977, pp. 102–114.

Dayer, J.-M., and Krane, S. M.: The interaction of immunocompetent cells and chronic inflammation as exemplified by rheumatoid arthritis. In Clinics in Rheumatic Diseases: Immunology, Vol. 4, No. 3 (Ed. N. J. Zvaifler), W. B. Saunders Co. Ltd, London, Philadelphia, Toronto, 1978, pp. 517–537.

Dayer, J.-M., Goldring, S. R., and Krane, S. M.: Connective tissue resorption and rheumatoid arthritis: Synovial cell culture as a model. Proceedings, Mechanisms of Localized Bone Loss (Ed. Horton, Tarpley and Davis), special supplement to Calcified Tissue Abstracts, 1978, pp. 305–318.

Robinson, D. R., Dayer, J.-M., and Krane, S. M.: Prostaglandin and their regulation in rheumatoid arthritis. Ann. NY Acad. Sci. *332*, 279–294, 1979.

Dayer, J.-M., Goldring, S. R., Robinson, D. R., and Krane, S. M.: Collagenase and prostaglandin in connective tissue destruction: Cell-cell and humoral interactions. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. *35*, 329–343, 1979.

Dayer, J.-M., Goldring, S. R., Robinson, D. R., and Krane, S. M.: Cell-cell interactions and collagenase production. In Collagenase in Normal and Pathological Connective Tissues (ed. D. E. Woolley and J. M. Evanson), John Wiley & Sons, Ltd, England, 1980, Chapter 5, pp. 83–104.

Krane, S. M., and Dayer, J.-M.: A mononuclear cell factor modulates collagenase and PGE_2 production by rheumatoid synovial cells. In Biochemical Characterization of Lymphokines (Ed. A. L. De Weck and M. Landy), Academic Press, 1980, pp. 439–445.

Krane, S. M., Dayer, J.-M., Goldring, S. R., and Robinson, D. R.: Mechanisms of cell cooperation in arthritic disease. In Research Monographs in Cell and Tissue Physiology. Cellular Interactions (Ed. J. T. Dingle and J. L. Gordon), Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam–New York–Oxford, 1981, vol. 6, chapter 18, pp. 231–239.

Krane, S. M., Dayer, J.-M., and Mahaffey, J. E.: Calcitonin stimulates plasminogen activator in porcine renal tubular cells and in human urine. International Congress Serie No. 511, Hormonal Control of Calcium Metabolism. Proceedings VII International Conference on Calcium Regulating Hormones, Colorado, September 5–9, 1980 (Ed. D. V. Cohn, R. V. Talmage and J. L. Matthews), Excerpta Medica, Elsevier/North-Holland, 1981, pp. 281–286.

Krane, S. M., Goldring, S. R., and Dayer, J.-M.: Interactions among lymphocytes, monocytes and other synovial cells in the rheumatoid synovium. In "Lymphokines" (Ed. E. Pick and M. Landy), Academic Press, New York, 1982, vol. 7, pp. 75–136.

Krane, S. M., Dayer, J.-M., and Goldring, S. R.: Consideration of possible cellular events in the destructive synovial lesion of rheumatoid arthritis. Raven Press, New York, vol. 3, 1–15, 1982.

Dayer, J.-M.: Aspects of resorption and formation of connective tissue during chronic inflammation in rheumatoid arthritis. Eur. J. Rheumatol. (in press), 1982.

Dayer, J.-M.: Anomalies biochimiques de la régulation cellulaire dans la synoviale inflammatoire, Masson, Paris (in press).

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

Heft Nr. 1 (2. Auflage 1981):
Vorwort von Bundesrat Dr. Hans Hürlimann
Biographie von Professor Dr. Max Cloëtta
Biographie von Dr. Antoine 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)»

Heft Nr. 9:

Preisverleihung 1981
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Rolf Zinkernagel:
«‚Selbst'-Erkennung in der Immunologie»
Professor Dr. Peter A. Cerutti:
«A role for active oxygen species in human carcinogenesis?»

EHRENTAFEL DER PREISTRÄGER

1974	Dr. Urs A. Meyer
1975	PD Dr. Hans Bürgi
1976	Dr. Rui de Sousa
1977	Prof. Dr. Franz Oesch
1978	Dr. Susumu Tonegawa
1979	Prof. Dr. Theodor Koller
	Prof. Dr. Jean-Pierre Krachenbuehl
1980	Prof. Dr. Edward W. Flückiger
	PD Dr. Albert Burger
1981	Prof. Dr. Rolf M. Zinkernagel
	Prof. Dr. Peter A. Cerutti
1982	PD Dr. Jürgen Zapf
	PD Dr. Jean-Michel Dayer