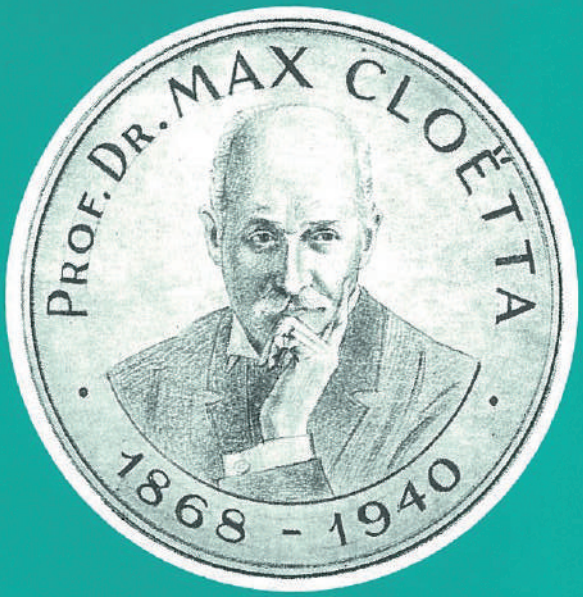



Preisverleihung 1995

# STIFTUNG PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Heft Nr. 23

Herr Professor Dr. med. Jürg Reichen
«Die sinusoidale Endothelzelle und Leberfunktion»

Mister Dr. George Thomas jr.
«The $p70^{s6k}$ Signal Transduction Pathway, S6, Phosphorylation and Translational Control»

# STIFTUNG
# PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

## *Zweiundzwanzigste Preisverleihung*

29. November 1995
Zürich

Heft Nr. 23 der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Kurhausstrasse 28, 8032 Zürich

INHALT


| | |
|---|---|
| Vorwort des Stiftungsrates | 5 |
| Laudatio von Herrn Professor Dr. Urs A. Meyer auf den ersten Preisträger Herrn Professor Dr. Jürg Reichen | 9 |
| Urkunde für Herrn Professor Dr. Jürg Reichen | 13 |
| Kurzbiographie von Herrn Professor Dr. Jürg Reichen | 15 |
| Festvortrag von Herrn Professor Dr. Jürg Reichen über das Thema: «Die sinusoidale Endothelzelle und Leberfunktion» | 17 |
| Laudatio von Herrn Professor Dr. Michael J. Berridge auf den zweiten Preisträger Herrn Dr. George Thomas jr. | 43 |
| Urkunde für Herrn Dr. George Thomas jr. | 47 |
| Kurzbiographie von Herrn Dr. George Thomas jr. | 49 |
| Festvortrag von Herrn Dr. George Thomas jr. über das Thema «The $p70^{s6k}$ Signal Transduction Pathway, S6, Phosphorylation and Translational Control» | 51 |
| Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta | 71 |
| Ehrentafel der Preisträger | 77 |

# VORWORT

*Dr. Dr. h. c. Alfred Hartmann, Präsident*

Dr. Antoine Cloëtta hat 1974 sein Vermögen einer von ihm zu Ehren seines Vaters gegründeten Stiftung vermacht. Die Erträge des Stiftungsvermögens sind für die Unterstützung und Förderung der medizinischen Forschung und der damit verbundenen Hilfsdisziplinen bestimmt. Überdies sollen jährlich eine oder mehrere Persönlichkeiten, die sich in besonderer Weise um bestimmte Gebiete der medizinischen Forschung verdient gemacht haben, mit einem Preis ausgezeichnet werden.

Der Gründer hatte den Stiftungszweck absichtlich weit gefasst. Damit sollte der Stiftungsrat in die Lage versetzt werden, die ihm zur Verfügung stehenden Mittel dort und so einzusetzen, wie es der Stiftungszweck in seiner sich ständig wandelnden Welt erfordert.

Der Stiftungsrat ist 1984 aus verschiedenen Erwägungen zum Schluss gekommen, Forschungsstellen zu schaffen und auf die Finanzierung von einzelnen Forschungsprojekten oder die Unterstützung anderer Institutionen zu verzichten.

Die Forschung kann längerfristig nur erfolgreich sein, wenn sie von begabten Forschern getragen wird. Ob und wann Resultate anfallen, ist dann eine Frage der Zeit; aber ohne herausragende Forscher gibt es auch in der Medizin keinen Fortschritt. Verschiedene Gründe machen es verständlich, warum die Industrie sich im medizinischen Bereich vor allem auf einzelne Forschungsprojekte konzentriert. Sie verfügt über die Mittel und die organisatorischen Voraussetzungen, die es ihr möglich machen, konkrete Probleme mit grösseren oder kleineren interdisziplinären Teams von Forschern zu bearbeiten. Unsere Hochschulen haben in der Regel hiefür weder die nötigen Strukturen noch die unerlässlichen Mittel. Ihnen fällt vielmehr die Aufgabe zu, gute Forscher auszubilden, welche wissen, wie Probleme anzugehen und zu bearbeiten sind. Der Stiftungsrat der Cloëtta-Stiftung ist überzeugt, dass er mit der Schaffung von Forschungsstellen unsere Universitäten bei der

Erfüllung ihrer Aufgaben am besten unterstützt und die ihm zur Verfügung stehenden Mittel am zweckmässigsten verwendet.
Rückblickend kann der Stiftungsrat mit Genugtuung feststellen, dass sein Entschluss richtig war. Praktisch alle von unserer Stiftung unterstützten Forscher erhielten später Professuren. Dass unter den mit dem Cloëtta-Preis ausgezeichneten Forschern auch ein späterer Nobelpreisträger war, freut ihn natürlich besonders.
Vor einigen Jahren hat die Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften die Initiative ergriffen, Medizinern ein Zweitstudium in naturwissenschaftlicher Richtung zu ermöglichen. Der Beschluss fusste auf dem Umstand, dass die medizinische Grundlagenforschung zunehmend auch vertiefte Kenntnisse aus den naturwissenschaftlichen Disziplinen erfordert. Unsere Stiftung hat sich entschlossen, zusammen mit anderen, diese Anstrengung der Akademie durch die Ausrichtung von Beiträgen zu unterstützen.
Im Jahre 1994 finanzierte die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta 15 Forschungsstellen an schweizerischen Universitätskliniken und Forschungsinstituten. Zwei Forschern gewährte sie Überbrückungskredite, um in ihrer akademischen Karriere keinen Unterbruch eintreten zu lassen. Zwei weiteren Forschern wurde ein Stipendium für die Absolvierung eines Zweitstudiums naturwissenschaftlicher Richtung im Rahmen der Förderung der medizinischen Forschung ausgerichtet.
1994 leistete unsere Stiftung Beiträge für die medizinische Forschung in der Schweiz von Fr. 2,1 Mio. Seit Beginn ihrer Tätigkeit hat unsere Stiftung insgesamt 38 Forscher, und 5 Medizinern ein Zweitstudium, mit insgesamt Fr. 14,7 Mio. unterstützt. Die an Preisträger ausgerichtete Summe beläuft sich auf Fr. 1,01 Mio.
Der Stiftungsrat ist überzeugt, mit den ihm zur Verfügung stehenden Mitteln einen namhaften Beitrag an die medizinische Forschung in unserem Lande geleistet zu haben. Dem Stifter sei hiefür an dieser Stelle der herzlichste Dank ausgesprochen.
Die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta freut sich, auch dieses Jahr zwei Forschern ihre Anerkennung aussprechen zu können und sie für ihre Arbeiten auszuzeichnen:
Herr Professor Dr. Jürg Reichen arbeitet am Institut für klinische Pharmakologie der Universität Bern.

Herr Dr. George Thomas jr. ist am Friedrich Miescher-Institut in Basel.
Beide Preisträger haben in den letzten Jahren zahlreiche Publikationen über ihre Forschungsarbeiten in führenden Zeitschriften veröffentlicht. Mit der Verleihung des Cloëtta-Preises sollen ihr Einsatz und ihre Leistungen gewürdigt werden. Er möge gleichzeitig auch Ansporn für die weitere Forschung sein. Ihre beiden Mentoren Herr Professor Dr. Urs A. Meyer, Biozentrum der Universität Basel, und Herr Professor Dr. Michael J. Berridge von der Universität Cambridge, werden sie einführen und die Laudatio halten.
Eine Stiftung mit dem hohen Ziel mit der Förderung der medizinischen Forschung wäre nicht in der Lage, erfolgreich zu arbeiten, ohne die tatkräftige Mithilfe von medizinischen Experten, die ihrerseits in der Forschung grosse Leistungen erbracht haben und über eine breite Erfahrung verfügen. Es ist deshalb unserer Stiftung ein Bedürfnis, den Medizinern des Stiftungsrates, den Herren Professoren Dr. Marco Baggiolini, Dr. Max M. Burger, Dr. Henri Isliker, Dr. Alex F. Muller und Dr. Jürgen Zapf für ihre grosse und ehrenamtlich geleistete Arbeit zu danken.
Der Dank unserer Stiftung geht auch an die medizinischen Fakultäten unserer Universitäten und anderer Forschungsinstitute für die Unterstützung, die sie ihr bei der Erfüllung ihrer Aufgaben gewährt haben. Danken möchten wir auch der Sekretärin unserer Stiftung, Frau Franziska Derungs, für die Bewältigung der grossen administrativen Arbeit, die es jedes Jahr mit Umsicht und Sorgfalt zu erledigen gilt.

# LAUDATIO FÜR PROFESSOR DR. JÜRG REICHEN

*Professor Dr. Urs A. Meyer*

Princeps corporis tui cocus
et arbiter hepar
(Thomas Bartholinus, 1653)

Als unseres Körpers «Meisterkoch» und «Richter» hat der dänische Anatome Bartholinus die Leber bezeichnet. Tatsächlich führt die Leber eine erstaunliche Vielzahl von wichtigen Funktionen im Stoffwechsel von körpereigenen und körperfremden Substanzen aus. Schätzungsweise 15 000 verschiedene Gene werden in einer Leberzelle exprimiert und diese Genprodukte arbeiten zusammen, um Nahrungsmittel in Energiequellen für das Gehirn und andere Organe umzuwandeln, um verschiedenste Substanzen zu synthetisieren oder abzubauen, um Galle zu produzieren, um Arzneimittel und andere körperfremde Substanzen zu entgiften. Kein Wunder also, dass die Leber das grösste Organ unseres Körpers ist, und dass die Komplexität und Wichtigkeit ihrer Funktionen viele Ärzte und Biologen fasziniert.

Jürg Reichen, unser heutiger Cloëtta-Preisträger, hat sich schon sehr früh, d.h. als Medizinstudent in Bern, entschlossen, sein Interesse der Leber zu widmen und dieser Meisterkoch hat ihn offensichtlich nicht mehr losgelassen. Als wissenschaftlicher Assistent im Institut für Klinische Pharmakologie in Bern, unter der Leitung von Rudolf Preisig ein Zentrum der Leberforschung geworden, hat er mit Gustav Paumgartner erste Arbeiten zur Pathophysiologie der Gallenproduktion und zur Cholestase (Gallestauung) am Modell der perfundierten Rattenleber durchgeführt. So entdeckte Jürg Reichen verschiedene Systeme für die Aufnahme und den Transport organischer Anionen und Gallensäuren in der Leber. Diese experimentellen Arbeiten wurden dann von 1976 bis 1978 am National Institute of Health in Bethesda, USA, in der Gruppe von Paul Berk, fortgesetzt. Jetzt, nach bereits 6 Jahren erfolgreicher experimenteller Forschung, wäre es wohl das Ein-

fachste gewesen, einfach so weiterzumachen. An einem der bekannten Liver-Meetings in Chicago hat sein früherer Mentor Rudolf Preisig Jürg Reichen aber offenbar überzeugen können, dass er sich unbedingt auch klinisch ausbilden sollte, um eben ein klinisch orientierter Forscher zu werden. Dies hat Jürg Reichen dann an der Georgetown-University in Washington und später in Denver, Colorado, nachgeholt und er ist dabei zu einem erfahrenen Hepatologen gereift. Nach seiner Rückkehr nach Bern, vor über 10 Jahren, hat sich Jürg Reichen dann im besonderen den Beziehungen zwischen Struktur und Funktion der zirrhotischen Leber, d.h. einer Leber, bei der Leberzellen zunehmend absterben und durch Bindegewebe ersetzt werden, gewidmet und dabei mehrere wichtige und viel zitierte Beobachtungen gemacht. Diese Befunde haben auch zu neuen Kriterien in der Beurteilung der Leberfunktion und des Leberversagens geführt. Vor allem beeindruckt haben mich Arbeiten, bei denen die Entwicklung einer Zirrhose bei der Ratte anhand von Funktionstests für zytosolische und mikrosomale Enzyme und mit quantitativen (morphometrischen) Analysen der Gewebsveränderungen verfolgt wurden. Daraus ist u.a. die «sick cell hypothesis» entstanden, d.h. die Leberzellmasse blieb trotz stark veränderter Funktion eines membrangebundenen Enzymsystems vorerst konstant. Viele weitere Arbeiten an verschiedenen Zirrhose-Modellen der Ratte sind entstanden, oft ausgelöst durch zu dieser Zeit unerklärte klinische Befunde an Menschen. So wurden Störungen der Mikrozirkulation, der Mitochrondrienfunktion, des Medikamentenstoffwechsels bei Zirrhose erklärt.

Jürg Reichen ist also ein Forscher, der klinische Fragestellungen in experimentellen Modellen genauestens untersucht und dabei vor der ungeheuren Komplexität eines Organsystems nicht zurückschreckt. Ein typisches Beispiel dafür ist eine Arbeit, bei der Jürg Reichen beschloss, alle die Clearance-Funktion der Leber potentiell beeinflussenden Faktoren systematisch zu erfassen und auszuwerten. Dazu hat er multiple biochemische, hämodynamische und morphometrische Parameter an der Ratte gemessen, um der Physiologie eines solchen Systems näher zu kommen. Es ist das intelligente und kritische Meistern dieser experimentellen Komplexität, das zu

unerwarteten Antworten zu alten Fragen geführt hat und das die Forschung von Jürg Reichen auszeichnet.

Der Cloëtta-Preis soll ja Persönlichkeiten auszeichnen, die sich in besonderer Weise um bestimmte Gebiete der medizinischen Forschung verdient gemacht haben. Ich betone *medizinische* Forschung, weil wissenschaftliche Ehrungen zur Zeit ja fast ausschliesslich Forschern zukommen, die an vereinfachten biologischen Systemen grundlegende molekulare oder zelluläre Mechanismen erforschen, ohne an medizinische Fragestellungen zu denken. Jürg Reichen hat sich ganz besonders für die Anliegen der experimentellen Forschung in der Klinik eingesetzt. Als sowohl klinisch wie experimentell aktiver Forscher ist er damit ein wichtiges Beispiel für junge Ärzte, wie man Klinik und Forschung erfolgreich kombinieren kann. Dabei ist das Ziel dieser Forschung ganz eindeutig, die Pathogenese von Krankheiten zu verstehen und daraus neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zu entwickeln. Es freut mich deshalb ganz besonders, dass wir Dir, lieber Jürg, heute zum Cloëtta-Preis gratulieren dürfen.

Bei der Vorbereitung dieser Laudatio habe ich mich natürlich gerne an die Übergabe des ersten Cloëtta-Preises erinnert, den ich 1974 hier in Zürich als junger Oberarzt entgegennehmen durfte, der Preis war damals natürlich noch bedeutend kleiner. Ich habe damals bei meinem Vortrag einige Sätze aus diesem Buch vorgelesen.

«Wiederholt kommen Fälle vor, wonach junge Mediziner vertrauensvoll auf die Therapie, welche sie erlernt, sich in ihre praktische Tätigkeit begeben, und nach vielfachen Misserfolgen, wo die Sachen nicht so verlaufen, wie sie es auf der Klinik sahen, deprimiert und enttäuscht über die interne Therapie den Stab brechen, oder dann kritiklos das Erlernte verwenden und so immer mehr in einen therapeutischen Schlendrian geraten. Gegen solche Eventualitäten schützen als wirksames Correctiv nur eine solide wissenschaftliche Grundlage und darauf fussend eine möglichst unbefangene Beobachtung über die Erfolge der Behandlungsmethoden».

Diese Sätze sind ein Teil der Einleitung des Lehrbuches der Arzneimittellehre, das 1881 von Prof. Arnold Cloëtta, dem Vater von Prof. Max Cloëtta, veröffentlicht wurde. Sie könnten wohl ebensogut von unserem heutigen Preisträger, Jürg Reichen, stammen.

DER VOLTA-PREIS 1995
WIRD

HERRN PROFESSOR DR.

# JÜRG REICHEN

GEBOREN 1946 IN ZÜRICH
PROFESSOR FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE, DIREKTOR AM
INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE DER UNIVERSITÄT BERN
IN ANERKENNUNG SEINER HERVORRAGENDEN EXPERIMENTELLEN UND
KLINISCHEN ARBEITEN ZUR NATURWISSENSCHAFT UND THEORIE
VON ÜBERTRAGUNGSKRANKHEITEN
VERLIEHEN

ZÜRICH, 15. NOVEMBER 1995

FÜR DEN STIFTUNGSRAT

DER PRÄSIDENT:

DER VIZEPRÄSIDENT:

DER SEKRETÄR:

Professor Dr. Jürg Reichen

# CURRICULUM VITAE

| | |
|---|---|
| Name: | Reichen, Jürg |
| Geburtsdatum: | 23. Januar 1946 |
| Bürgerort: | Frutigen BE |
| Zivilstand: | verheiratet mit Suzi, geborene Graden; 3 Kinder |

*Ausbildung und berufliche Laufbahn:*

| | |
|---|---|
| 1960–1964 | Städtisches Gymnasium Burgdorf, Maturität Typ A |
| 1964–1971 | Studium der Medizin in Bern |
| 1972 | Pharmakologie-Ausbildung, Department of Experimental Medicine, Hoffmann-LaRoche AG, Basel, Switzerland |
| 1973–1976 | Assistent, Klinische Pharmakologie und Hepatologie, Klinische Pharmakologie Bern |
| 1976–1978 | Guest Scientist, Liver Unit, DDB, National Institutes of Health, Bethesda, MD, U.S.A. |
| 1978–1979 | Intern and Resident in Medicine, Georgetown University and Veterans Administration Hospital, Washington, DC, U.S.A. |
| 1979–1980 | Fellow in Gastroenterology, University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, U.S.A. |
| 1980–1984 | Assistant Professor of Medicine, Gastroenterology and Clinical Pharmacology, University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, U.S.A. |
| 1984–1985 | Associate Professor of Medicine, University of Colorado Medical School, Denver, CO, U.S.A. |
| 1986–present | Professor of Medicine and Clinical Pharmacology, University of Berne |
| 1994 | Co-Director, Department of Clinical Pharmacology (with Prof. B.H. Lauterburg)<br>Co-Director, Department of Clinical Research (with Prof. R.R. Friis) |

*Ehrungen und Preise:*

| | |
|---|---|
| 1976 | Fakultätspreis der Universität Bern für «Uptake of Bile Acids by the Perfused Rat Liver» |
| 1981 | Faculty Development Award (Pharmaceutical Manufacturers' Association Foundation) Washington, DC, U.S.A. |
| 1982 | Research Career Development Award National Institutes of Health |
| 1984 | Research Career Development Award Swiss National Foundation for Scientific Research |
| 1987 | Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin |
| 1987 | Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie |

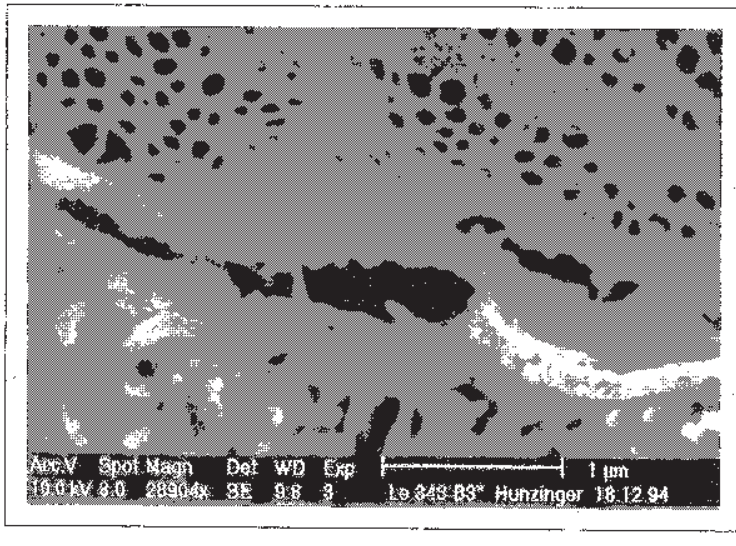
*Offices, Public Service:*

| | |
|---|---|
| 1983 | Nominations Committee, AASLD |
| 1983 | Special Study Section, NIH |
| 1984–1985 | Research Committee, AASLD |
| 1986–1993 | Secretary SASL |
| 1987–1994 | Associate Editor, Pharmacology and Therapeutics |
| 1988–1991 | Scientific Committee, EASL, secretary 1989–1991 |
| 1988–1994 | Editorial Board, Hepatology |
| 1989–1993 | Associate Editor, Journal of Hepatology |
| 1990–1993 | Counsillor, United European Gastroenterology Federation |
| 1992–1996 | European Counsillor, IASL |
| 1994–1996 | Associate Editor, Hepatology |

# DIE SINUSOIDALE ENDOTHELZELLE UND LEBERFUNKTION

*J. Reichen*

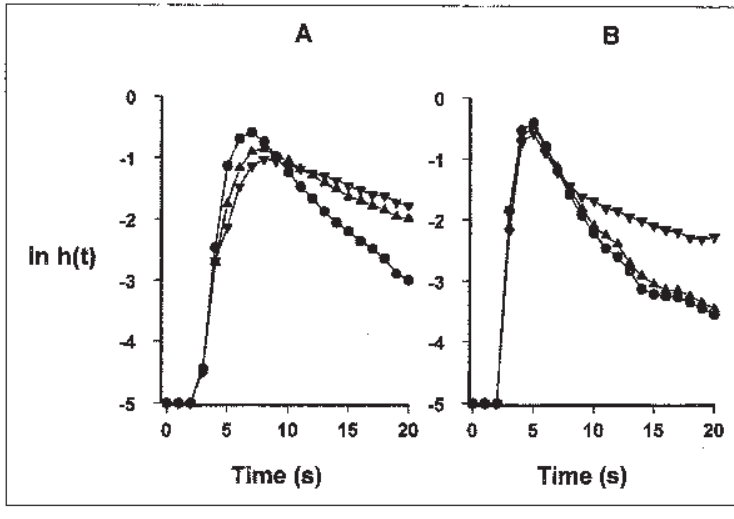
Die Leberzirrhose ist die vierthäufigste Todesursache bei Erwachsenen zwischen 30 und 65 Jahren; neben seltenen autoimmunen und angeborenen Erkrankungen stehen der Alkohol und die Virushepatitiden ätiologisch im Vordergrund. Bis zur allgemeinen Akzeptanz der Lebertransplantation waren nur palliative Behandlungen möglich. Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis der portalen Hypertonie und Leberdysfunktion lassen es heute denkbar erscheinen, das Leberversagen auch pharmakologisch anzugehen. Im folgenden möchte ich einen solchen gedanklichen




*Figur 1:* Siebplatte im Lebersinusoid. Im unteren Bild sind die Mikrovilli eines Hepatozyten erkennbar. Darüber befindet sich die Siebplatte mit *fenestrae*, die den Durchtritt von Makromolekülen und protein-gebundenen Substanzen in den Disse'schen Raum erlauben. Für die Durchführung dieser Raster-Elektron mikroskopischen Bilder bin ich Herrn Prof. O. Müller, Institut für Anatomie der Universität Bern dankbar.

Ansatz, nämlich die Rolle des mikrovaskulären Austausches in der Leber und dessen pharmakologische Beeinflussung etwas näher analysieren und anhand publizierter und unpublizierter Daten zeigen, wie solche Therapieansätze aussehen könnten.

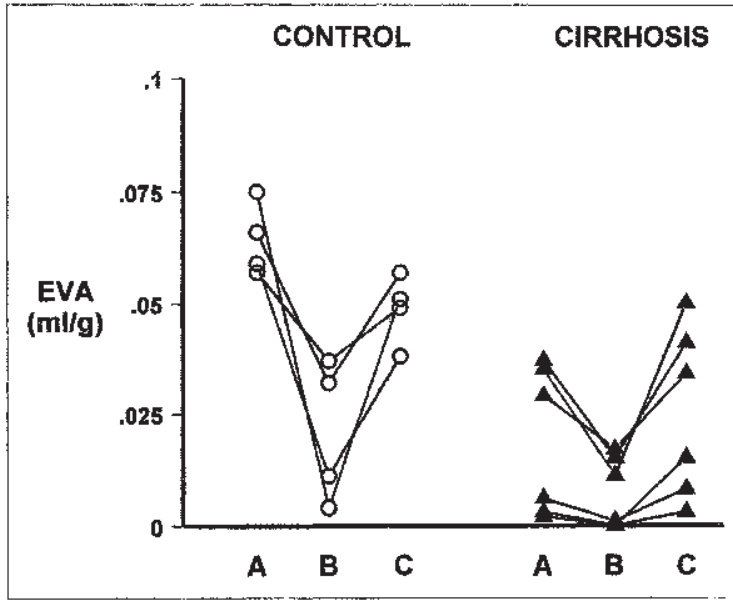
Das Endothel der Leber ist durch die sogenannten Siebplatten charakterisiert, die einen freien Austausch von Molekülen zwischen dem Sinusoid und der Leberzelle erlauben (Abbildung 1). Dies kann durch die sogenannte Mehrfachindikator-Verdünnungstechnik (1) funktionell erfasst werden; dabei werden z.B. radioaktiv markierte Erythrozyten, Albumin und Sukrose in die Portalvene injiziert und der hepatisch venöse Ausfluss in kurzen Abständen gesammelt. Ein typisches solches Experiment ist in Abbildung 2A dargestellt: das Albumin erscheint mit Verzögerung




*Figur 2:* Indikatorverdünnungskurven einer normalen (A) und zirrhotischen (B) Rattenleber. Der natürliche Logarithmus der Frequenzfunktion des intravaskulären Markers (Erythrozyten •) und der beiden extravaskulären Marker Albumin (Δ) und Sukrose (∇) sind gegen die Zeit in Sekunden aufgetragen. In der normalen Leber erscheinen Albumin und Sukrose gegenüber den Erythrozyten verspätet, da sie sich durch die *fenestrae* auf den Disse'schen Raum ausdehnen können; dies entspricht einer sogenannten fluss-limitierten Verteilung. Bei der zirrhotischen Leber kommt es durch die Kapillarisierung zu einer Diffusionsbarriere. Das Albumin kann das Sinusoid nicht mehr verlassen und die Sukrose diffundiert durch die Barriere; dies entspricht einer Diffusions-limitierten Verteilung, wie sie z.B. im Muskel normal ist.

gegenüber den Erythrozyten, da es sich einem grösseren Raum, nämlich dem Disse'schen Raum verteilt. Die Sukrose zeigt eine weitere Verzögerung; sie verteilt sich zwar auch im Disse'schen Raum, da sich dieser jedoch wie ein Gel verhält hat ist das makromolekulare Albumin (MW 68000) gegenüber der kleinmolekulare Sukrose (MW 250) von einem grösseren Volumen der Zwischensubstanz ausgeschlossen. Dieses Verhalten wird fluss-limitierte Verteilung genannt, da lediglich der Fluss den Austausch bestimmt. Dieses Phänomen erklärt, warum die Leber als Filter hochmolekulare und proteingebundene Substanzen klären kann.
Bei der Leberzirrhose kommt es durch die sogenannte sinusoidale Kapillarisierung (2) zu einer dramatischen Veränderung dieser Austauschverhältnisse (Abbildung 2B): die Albuminkurve ist praktisch der Erythrozytenkurve aufgelagert, während die Sukrosekurve einen bi-exponentiellen Abfall zeigt. Die Erklärung für dieses Phänomen ist einfach: die Entwicklung einer Basalmembranähnlichen Struktur verhindert den Austritt des Albumin aus dem Sinusoid und der bi-exponentialle Abfall der Sukrose ist durch die Diffusion durch diese Barriere bedingt. Dementsprechend wird das Verhalten denn auch Diffusions-limitiert genannt (3). Ein solches Verhalten wird typischerweise im Muskel gesehen, wo die Kapillaren keine Fenestrationen aufweisen und von einer Basalmembran begrenzt sind.
Während die Morphologie der sinusoidalen Kapillarisierung schon in den sechziger Jahren beschrieben wurde (2), wurde die funktionelle Bedeutung dieses Phänomens erst 25 Jahre später erkannt (4); in dieser Arbeit wurden alle relevanten Aspekte der Clearance verschiedener Xenobiotika erfasst und wir konnten zeigen, dass die sinusoidale Kapillarisierung die wichtigste Determinante der eingeschränkten Leberfunktion in der Zirrhose ist. Wenn man sich eine solche Kapillarisierung unter dem Mikroskop betrachtet, würde man erwarten, dass diese Veränderungen irreversibel sind. Um so erstaunlicher war es, dass wir mit einem Kalziumantagonisten – dem Verapamil – zeigen konnten, dass die Kapillarisierung pharmakologisch beeinflusst werden konnte (5,6); der Korrelation zwischen Funktion und Kapillarisierung entsprechend, wurde durch diese Massnahme auch die Funktion der zirrhotischen Leber

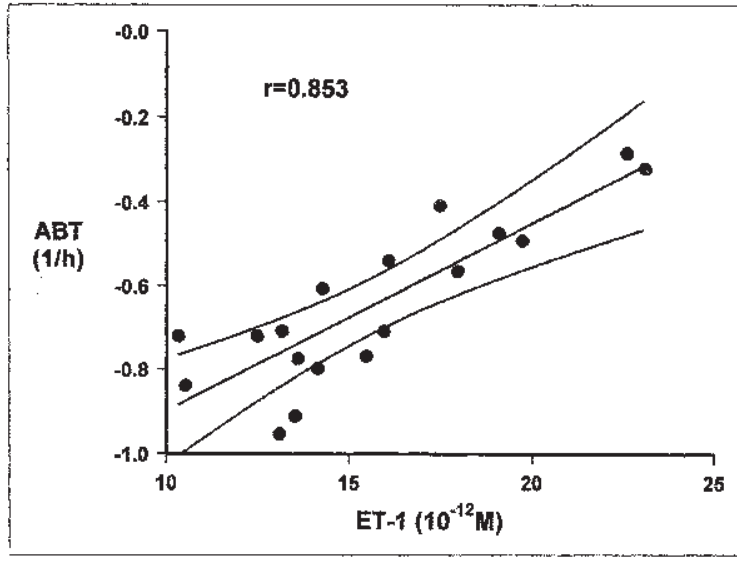
am Tiermodell günstig beeinflusst (5,6). Leider konnten diese Daten mit dem Verapamil nicht auf den Menschen übertragen werden (7); jedoch scheint das Prinzip zu stimmen, verbesserte doch ein anderer Kalziumantagonist, das Nicardipin, Leberdurchblutung und -funktion bei Patienten mit Leberzirrhose (8).
Die Tatsache, dass ein Teil der Kapillarisierung akut mit Pharmaka beeinflusst werden kann, liess vermuten, dass humorale Substanzen für die Regulation der Öffnung der endothelialen Fenestrationen verantwortlich sein könnten. In der Tat sind die




*Figur 3:* Extravaskulärer Albuminraum (EVA) in normalen (CONTROL) und zirrhotischen Ratten (CIRRHOSIS). Der mikrovaskuläre Austausch wurde unter basalen Bedingungen untersucht (A); wie schon in Abbildung 2 gezeigt, ist der mikrovaskuläre Austausch, hier ausgedrückt als EVA, bei den zirrhotischen Ratten deutlich geringer als bei den Kontrollen. In B wurde das Experiment nach Gabe von Endothelin 1 $10^{-9}$ M wiederholt; in beiden Gruppen kam es zu einer deutlichen Verringerung von EVA, was wir einem partiellen Verschluss der *fenestrae* zuschreiben. In C wurde dann, immer noch in Anwesenheit von ET-1, ein Endothelin-Antagonist gegeben. In beiden Gruppen kam es zu einer Zunahme von EVA; bei den Kontrollen erreichte dies nicht den Ausgangswert, überschritt ihn jedoch bei den zirrhotischen Tieren.

*fenestrae* von einem reichen Aktinnetz umgeben (9). Endothelin – einer der potentesten endogenen Vasokonstriktoren (10) – beeinflusst auch die Leberdurchblutung wobei man annimmt, dass die Ito-Zelle die Zielzelle ist (11). Interessanterweise ist Endothelin in Tieren und Patienten mit Leberzirrhose deutlich erhöht (12,13). Die Frage erschien deshalb legitim, ob Endothelin allenfalls auch die sinusoidalen Endothelzellen beeinflusste. Dies war ganz klar der Fall: exogenes Endothelin verringerte den extravaskulären Albuminraum sowohl in normalen als auch in zirrhotischen Ratten (14) in dramatischer Weise: nach Gabe von $10^{-8}$ M Endothelin 1 nahmen die Verdünnungskurven einer normalen Ratte den Aspekt einer vollständig kapillarisierten Leber an. Kürzlich wurden verschiedene Endothelin-Antagonisten beschrieben; ein solcher Antagonist – das Bosentan® (15) – war in der Lage, diese pharmakologische Kapillarisierung in Kontrollratten partiell zu antagonisieren (Abbildung 3A). Etwas wirklich aufregendes geschah in den zirrhotischen Rattenlebern: wie früher beschrieben war der extravaskuläre Albuminraum deutlich verringert und wurde – wie in den Kontrollen – durch Endothelin weiter eingeschränkt. Nach Gabe des Antagonisten kam es nicht nur zu einer partiellen Reversion wie bei den Kontrollen, sondern der Albuminraum stieg über den Basalwert an (Abbildung 3B). Diese Befunde lassen vermuten, dass Endothelin für den reversiblen Teil der Kapillarisierung verantwortlich sein könnte und eröffnen auch neue Möglichkeiten der Pharmakotherapie der Leberzirrhose.

Interessanterweise sind die wie erwähnt erhöhten Endothelinspiegel mit der Leberfunktion korreliert (Abbildung 4); ob dies die frühere Korrelation zwischen Funktion und Kapillarisierung erklärt (4) oder ob es sich um parallele aber nicht kausal verbundene Zusammenhänge handelt, bleibt vorerst offen. Dies ist jedoch das zweite Mal, dass die Leberfunktion angeschnitten wurde. Vom Kliniker wird oft nicht realisiert, dass die Leberfunktion des Patienten mit Leberzirrhose dessen Überleben limitiert (16). Die sogenannten Leberfunktionstests, wie sie in der klinischen Chemie gebraucht werden, widerspiegeln jedoch nur ungenau oder überhaupt nicht die funktionellen Reserven der zirrhotischen Leber. Deshalb wurde immer wieder versucht, die

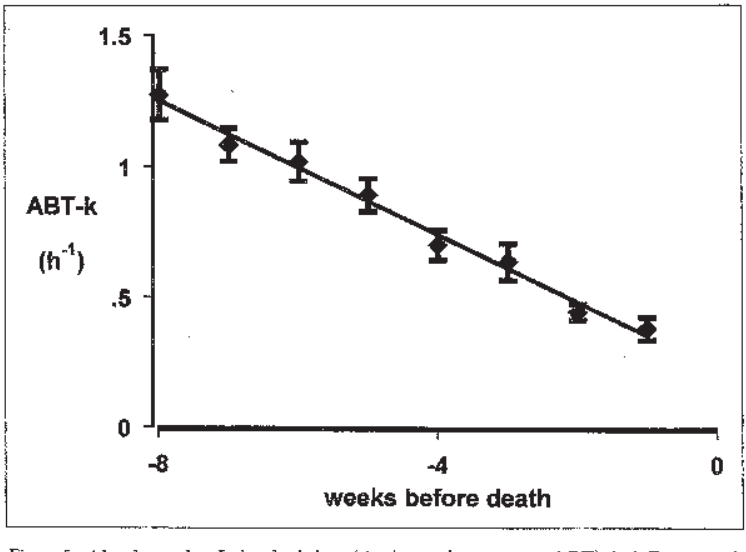



*Figur 4:* Korrelation zwischen mikrosomaler Funktion, gemessen mittels des Aminopyrin-Atemtests (ABT) und Plasmakonzentration von Endothelin 1 (ET-1) bei zirrhotischen Tieren. Die ET-1 Spiegel wurden in den Laboratorien von PD A. Gerbes, Klinikum Grosshadern in München durchgeführt.

Leberfunktion quantitativ zu erfassen; für eine detaillierte Arbeit darf ich auf eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit verweisen (17). Wir konnten vor einigen Jahren (18) zeigen, dass die quantitative Leberfunktion in einem Tiermodell der Zirrhose voraussehbar abnimmt (Abbildung 5). Dieser Befund konnte später an Patienten mit primär biliärer Zirrhose (19) und chronisch aktiver Hepatitis (20) bestätigt und damit auf den Menschen übertragen werden. Bei der ersten Patientengruppe – die eine der wichtigsten Indikationen für die Lebertransplantation bildet – erlaubte die Geschwindigkeit der Abnahme der Leberfunktion eine Prognose-Stellung mit einer Genauigkeit von einigen Monaten. Bei der chronischen Hepatitis war ebenfalls eine sehr genaue Prognose-Stellung *quoad vitam* möglich.

Das mag wie eine etwas makabre Übung in akademischer Selbstbefriedigung aussehen, hat jedoch durchaus praktische

Konsequenzen. Wir haben schon auf Lebertransplantation verwiesen; in der Tat ist der Kliniker dort – einerseits wegen des Fehlens von Organen, andererseits wegen der doch immer noch nicht vernachlässigbaren Mortalität dieses Eingriffes – auf eine genaue Prognose angewiesen, um den optimalen Zeitpunkt der Transplantation nicht zu verpassen. Für den klinischen Pharmakologen noch wichtiger ist der Einsatz solcher Verfahren als Ersatzmarker, um neue Therapieformen zu evaluieren. Die meisten Leberkrankheiten führen sehr langsam, über Jahre bis Jahrzehnte, zum Leberversagen und zum Tod. Deswegen brauchen kontrollierte klinische Versuche neuer Therapieformen entweder sehr grosse Patientenzahlen (die meist nicht zur Verfügung stehen) oder sehr lange Beobachtungszeiten – damit werden sie in der Praxis sehr teuer oder gar nicht machbar. Gelingt es, die Abnahme der Leberfunktion mit einer therapeutischen Intervention zu verlangsamen oder sogar die Leberfunktion zu verbessern, kann




*Figur 5:* Abnahme der Leberfunktion (Aminopyrinatemtest, ABT) bei Ratten mit biliärer Zirrhose induziert durch Gallegangsligatur (18). Die Funktion nimmt vor dem Tod im Leberversagen linear ab. Ähnliche Daten konnten später am Menschen, insbesondere bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose, erhoben werden (19).

man mit einer kleineren Patientenzahl und bei einer vernünftigen Behandlungsdauer die neue Therapie beurteilen. Wir haben dieses Konzept erfolgreich bei der Behandlung viraler chronischer Hepatitiden (21,22) und cholestatischer Leberkrankheiten (23,24) angewandt.

Die Gründe für die in Abbildung 5 dargestellte Abnahme der Leberfunktion bleiben unklar. Diese zu erfassen ist nicht nur ein biologisch interessantes, sondern auch ein klinisch relevantes Problem. Ein Verständnis dieses Phänomens könnte allenfalls neue therapeutische Ansätze aufzeigen und dazu beitragen, der Verwirklichung des Traum des internistischen Hepatologen, die Lebertransplantation obsolet werden zu lassen, näher zu kommen. Die Zirrhose ist eine Folge von Zelltod und -regeneration verbunden mit einer Vermehrung des Bindegewebes (25). Wir postulieren, dass das Gleichgewicht zwischen Zelluntergang und -erneuerung gestört sein könnte. In der Tat findet man in der zirrhotischen Leber Anzeichen von regeneratorischer Aktivität wie z.B. nukleäre Expression des EGF-Rezeptors (26) oder von PCNA, einem Zyklin-assoziierten Protein (27). Wir sind insbesondere an der Expression des EGF-Rezeptors interessiert, da ein Anstieg des *epidermal growth factor* eines der frühesten Signale vor der Ankurbelung der Regeneration z.B. nach Hepatektomie ist (28); im Anschluss daran transloziert der entsprechende Rezeptor, der normalerweise auf der Plasmamembran und im Zytosol exprimiert ist, in den Zellkern (29). Eine potentiell wichtige Beobachtung ergibt sich aus dem Vergleich zweier Zirrhosemodelle an der Ratte (30), nämlich der biliären Zirrhose induziert durch Gallegangsligatur und der mikronodulären Zirrhose induziert durch Tetrachlorkohlenstoff (Tabelle 1). Dieser Vergleich zeigt, dass sich Leberzellmasse, Kapillarisierung und regeneratorische Aktivität parallel bewegen. Ich kann der Versuchung zur Formulierung einer gewagten Hypothese nicht widerstehen: die Kapillarisierung ist – vielleicht wegen der Barriere für Wachstumsfaktoren – am Verlust des regeneratorischen Potentials kausal mitbeteiligt.

*Tabelle 1*

Vergleich zweier Zirrhosemodelle bezüglich stereologisch bestimmter Leberzellmasse (4,18), sinusoidaler Kapillarisierung und nukleärer Expression des EGF Rezeptors (EGF-R). Das letztere ist ein Anhaltspunkt für die regeneratorische Aktivität der Leber. Die Kapillarisierung wurde morphologisch semiquantitativ bestimmt sowie als extravaskulärer Albuminraum (EVA) mit der Mehrfach-Indikatorverdünnungstechnik bestimmt. Mittelwert ± Standardabweichung; Vergleich der drei Gruppen mit Varianzanalyse (ANOVA).

| | Kontrollen | Mikronoduläre Zirrhose | Biliäre Zirrhose |
|---|---|---|---|
| Leberzellmasse (g) | 16.3±0.44 | 12.0±0.9* | 17.0±2.0 |
| Kapillarisierung | abwesend | ausgeprägt | variabel und schwach |
| EVA (ml/g) | 0.050±0.008 | 0.028±0.017* | 0.039±0.013 |
| Nukleärer EGF-R | 0 | 0.1±0.3 | 61±8** |

* $p<0.05$ verglichen mit Kontrolle und biliärer Zirrhose (ANOVA)
** $p<0.05$ verglichen mit Kontrollen und mikronodulärer Zirrhose (ANOVA)

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass der mikrovaskuläre Austausch in der Leber eine wichtige Determinante der Leberfunktion ist. Diese ihrerseits bestimmt im Wesentlichen das Überleben des Patienten mit Zirrhose. Die Leberfunktion nimmt in der Evolution kontinuierlich ab; dies könnte einem Verlust des regeneratorischen Potentials der Leber entsprechen. Dieses wiederum scheint mit der Kapillarisierung verknüpft zu sein. Unsere Untersuchungen haben auch einige theoretische Ansätze zur Behandlung der Leberdysfunktion, insbesondere durch die pharmakologische Beeinflussung des mikrovaskulären Austausches gezeigt.

*Verdankungen*

Ich möchte diese Gelegenheit ergreifen, der Prof. Dr. Max Cloëtta Stiftung für die Ehrung meiner Arbeit zu danken. Diese Arbeiten sind zustande gekommen durch die Unterstützung der National Institutes of Health und des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften und verschiedener privater Stiftungen. Ich verdanke diesen Erfolg meinen akademischen Lehrern, insbesondere meinem ersten Mentor, Prof. Dr. Gustav Paumgartner, der mich in die experimentelle und klinische Hepatologie eingeführt hat. Diese Arbeiten wären nicht möglich gewesen ohne die aktive Beteiligung vieler Kollegen, Assistenten, Doktoranden und Laboranten. Die meisten Namen sind im Literaturverzeichnis erwähnt; besonders verdanken möchte ich hier die langjährige, loyale Zusammenarbeit mit unserem Cheflaboranten H. Sägesser.

# LITERATUR


1. Goresky CA. A linear method for determining liver sinusoidal and extravascular volume. Am. J. Physiol. 1963; 204: 626 - 640.

2. Schaffner F and Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. Gastroenterology 1963; 44: 239 - 242.

3. Goresky CA, Ziegler WH, and Bach GG. Capillary exchange modelling. Barrier-limited and flow-limited distribution. Circ. Res. 1970; 27: 739 - 764.

4. Reichen J, Egger B, Ohara N, Zeltner TB, Zysset T, and Zimmermann A. Determinants of hepatic functions in liver cirrhosis in the rat: A multivariate analysis. J. Clin. Invest. 1988; 82: 2069 - 2076.

5. Reichen J, Hirlinger A, Ha HR, and Saegesser H. Chronic verapamil administration lowers portal pressure and improves hepatic function in rats with liver cirrhosis. J. Hepatol. 1986; 3: 49 - 58.

6. Reichen J and Le M. Verapamil favourably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. J. Clin. Invest. 1986; 78: 448 - 455.

7. Navasa M, Bosch J, Reichen J, Bru C, Mastai R, Zysset T, Silva G, Chosta J, and Rodes J. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. Hepatology 1988; 8: 850 - 854.

8. Garcia-Pagan JC, Feu F, Luca A, Fernandez M, Pizcueta P, Bosch J, and Rodes J. Nicardipine increases hepatic blood flow and the hepatic clearance of indocyanine green in patients with cirrhosis. J. Hepatol. 1994; 20: 792 - 796.

9. Wisse E, DeZanger RB, Charels K, VanDerSmissen P, and McCushkey RS. The liver sieve: Considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae- the sinusoidal wall and the space of Disse. Hepatology 1985; 5: 683 - 692.

10. Yanigasawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, and Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411 - 415.

11. Bauer M, Zhang JX, Bauer I, and Clemens MG. ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: Sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. Am. J. Physiol. 1994; 267: G143 - G149.

12. Asbert M, Gines A, Gines P, Jimenez W, Claria J, Salo J, Arroyo V, Rivera F, and Rodes J. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. Gastroenterology 1992; 104: 1485 - 1491.

13. Uchihara M, Izumi N, Sato C, and Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. Hepatology 1992; 16: 95 - 99.

14. Reichen J and Sägesser H. The effect of endothelin on microvascular exchange in normal rat liver: Reversible capillarization by closure of endothelial fenestrae. J. Hepatol. 1994; 21:

15. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalina B, Löffler BM, Burri K, Cassal JM, Hirth G, Müller M, Neidhart W, and Ramuz H. Pharmacological characterization of Bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 270: 228–235.

16. Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, and Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. Scand. J. Gastroenterol. 1983; 18: 881–888.

17. Reichen J. Assessment of hepatic function with xenobiotics. Semin. Liver Dis. 1995; 15: 189–201.

18. Gross JB, Reichen J, Zeltner T, and Zimmermann A. The evolution of changes in quantitative liver function tests in a rat model of cirrhosis: Correlation with morphometric measurement of hepatocyte mass. Hepatology 1987; 7: 457–463.

19. Reichen J, Widmer T, and Cotting J. Accurate prediction of death by serial determination of the galactose elimination capacity in primary biliary cirrhosis – A comparison with the Mayo model. Hepatology 1991; 14: 504–510.

20. Acbli N and Reichen J. Prognostische Wertigkeit der seriellen Bestimmung der Galaktoseeliminationskapazitaet bei der chronischen Hepatitis. Schweiz. Med. Wschr. 1991; 121: 970–976.

21. Reichen J, Solioz M, Buhler H, Gonvers JJ, Knoblauch M, Lavanchy D, Male PJ, Meyer B, Schmid M, and Bianchi L. Low-Dose Interferon in Chronic Hepatitis Non-A Non-B – Effects on Quantitative Liver Function and Structure in a Randomized, Controlled Multicenter Trial. Clin. Invest. 1993; 71: 888–893.

22. Reichen J, Bianchi L, Frei PC, Malé PJ, Lavanchy D, Schmid M, and Swiss Association for the Study of the Liver. Efficacy of steroid withdrawal and low-dose interferon treatment in chronic active hepatitis B. Results of a randomized multicenter trial. J. Hepatol. 1994; 20: 168–174.

23. Cotting J, Lentze MJ, and Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and long-standing cholestasis. Gut 1990; 31: 918–921.

24. Reichen, J., S. Krähenbühl, H. P. Wirth, and K. P. Maier. 1993. Liver function in cholestatic liver disease: A critical appraisal. In Bile acids and the hepatobiliary system. G. Paumgartner, A. Stiehl, and W. Gerok, editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 258–270.

25. Callea F, Brisigotti M, Fabbretti G, Sciot R, van Eyken P, and Favret M. Cirrhosis of the liver. A regenerative process. Dig. Dis. Sci. 1991; 36: 1287–1293.

26. Oguey D, Marti U, and Reichen J. Epidermal growth factor receptor: Its possible implication in the maintenance of hepatocellular mass in biliary cirrhosis in the rat. Eur. J. Cell Biol. 1992; 59: 187–195.

27. Zimmermann H, Ganz P, Zimmermann A, Oguey D, Marti U, and Reichen J. The overexpression of proliferating cell nuclear antigen in biliary cirrhosis in the rat and its relationship with epidermal growth factor receptor. J. Hepatol. 1995; in press.

28. Müllhaupt B, Feren A, Fodor E, and Jones AL. Liver expression of epidermal growth factor RNA – Rapid increases in immediate-early phase of liver regeneration. J. Biol. Chem. 1994; 269:19667–19670.

29. Marti U, Burwen SJ, Wells A, Barker ME, Huling S, Feren AM, and Jones AL. Localization of epidermal growth factor receptor in hepatocyte nuclei. Hepatology 1991; 13: 15–20.

30. Oguey D, Reichen J, and Marti U. Differential effect of micronodular and biliary cirrhosis on epidermal growth factor receptor expression in the rat. J. Hepatol. 1994; 21: 997–1005.

# GRANT SUPPORT

1. Role of para- and transcellular fluid transport in hepatic bile formation. BSRG 05357. 1981
2. Studies of postoperative bilirubin kinetics, RO1 AM 27536, 1981–1986
3. Biliary physiology and pathophysiology of cholestasis, RO1 AM 25797, 1981–1984
4. Sick cell versus intact cell hypothesis of liver cirrhosis. PMAF 1981–1983
5. Hepatic function and microcirculation in liver cirrhosis. RO1 AM 32511, 1983–1989
6. Same (RCDA) KO4 AM 01189, US $ 173'600.–
7. Mechanisms of estrogen effects on biliary cholesterol, 1984–1986
8. Effects of cholestasis on hepatic heme and heme protein turnover. Rose Medical Center, 1982
9. Biliary physiology and pathophysiology of cholestasis, 1983–1986, SNF No. 3.731-0.82
10. Pathophysiology of cholestatic and cirrhotic liver disease, 1985–1988, SNF No. 3.823.0-84
11. Cholesterol synthesis in pregnancy. 1985, Clark-Joller Fonds, SFr. 6207.–
12. Intact vs. sick cell hypothesis. 1985. Sandoz-Stiftung
13. Membrane lipids in liver cirrhosis, 1987. Stanley Thomas Johnson Foundation
14. Renewal of No 9.; SNF 3-731-0.87
15. Renewal of No 10.; SNF 32.25387
16. Neuropsychiatric quantitation of hepatic encephalopathy and its treatment. 1989. SNF 32-25327.88
17. Noninvasive quantitation of normal and reduced liver function using magnetic resonance spectroscopy. 1989
18. Stereologic quantitation of EGF receptor in liver cirrhosis. Clark-Joller Fonds, SFr. 6000.–
19. Pathophysiology of cirrhotic and cholestatic liver disease. SNF 32.30168.90
20. Design and development of therapeutic and diagnostic agents for the treatment of diseases of the liver and biliary tract. European Community (PL 931436), ECU 227'000.–
21. Pathophysiology of cirrhotic and cholestatic liver disease. SNF 32.30168.90, SFr. 330'008.– (prolongation without rereview).

# ORIGINALIA


1. Reichen J, Paumgartner G (1975). Kinetics of taurocholate uptake by the perfused rat liver. Gastroenterology 68: 132–136.

2. Paumgartner G, Reichen J (1975). Different pathways for hepatic uptake of indocyanine green and taurocholate. Experientia 31: 306–307.

3. Reichen J, Paumgartner G (1976). Uptake of bile acids by the perfused rat liver. Am J Physiol 231: 734–742.

4. Paumgartner G, Reichen J (1976). Kinetics of hepatocellular uptake of unconjugated bilirubin. Clin Sci Mol Med 51: 169–176.

5. Reichen J, Paumgartner G (1977). Relationship between bile flow and Na,K-adenosine triphosphatase in liver plasma membranes enriched in bile canaliculi. J Clin Invest 60: 429–434.

6. Klos C, Paumgartner G, Reichen J (1979). Cation-anion gap and choleretic properties of rat bile. Am J Physiol 236: E434–E440.

7. Reichen J, Paumgartner G (1979). Inhibition of hepatic Na,K-adenosine triphosphatase in taurolithocholate-induced cholestasis in the rat. Experientia 35: 1186–1188.

8. Reichen J, Berk PD (1979). Isolation of an organic anion binding protein from rat liver plasma membrane fractions by affinity chromatography. Biochem Biophys Res Comm 91: 484–489.

9. Paumgartner G, Vasella DL, Herz R, Reichen J, Preisig R (1979). Hepatic extraction of taurocholate and indocyanine green in patients with liver disease. Z Gastroenterol 17: 753–761.

10. Reichen J, Paumgartner G, Berk PD, Paumgartner D (1979). Effects of bile acids on enzymes of the canalicular membrane and on protein excretion into bile. In «Biological Effects of Bile Salts», G Paumgartner and A Stiehl, editors. MTP Press Ltd. Lancaster 1979, pp 25–26.

11. Reichen J, Berk PD (1980). The role of liver plasma membrane proteins on the transport of organic anionic dyes. In «Communications of Liver Cells», H Popper, L Bianchi, F Gudat and W Reutter, editors. MTP Press Ltd., Lancaster 1980, pp 59–67.

12. Reichen J, Blitzer BL, Berk PD (1981). Binding of unconjugated and conjugated sulfobromophthalein to rat liver plasma membrane fractions in vitro. Biochim Biophys Acta 640: 298–312.

13. Reichen J, Berman MD, Berk PD (1981). The role of microfilaments and microtubules in taurocholate uptake by isolated rat liver cells. Biochim Biophys Acta 643: 126–133.

14. Reichen J, Hoilien C, Sheldon GF, Kirshenbaum G (1983). A novel method for continuous monitoring of bilirubin production in unstressed rats. Am J Physiol 244: G336–G340.

15. Reichen J, Le M (1983). Taurocholate, but not taurodehydrocholate increases biliary permeability to sucrose. Am J Physiol 245: G651–G655.

16. Reichen J, Le M (1984). Influence of common bile duct cannular size on maximal secretory rate of taurocholate in the rat. Experientia 40: 535–537.

17. Berr F, Simon FR, Reichen J (1984). Ethynyl estradiol impairs taurocholate transport and Na,K pump in isolated hepatocytes. Am J Physiol 247: G437–G443.

18. Berry WR, Kirshenbaum G, Hoilien C, Le M, Reichen J (1985). Taurolithocholate increases heme catabolism and alters the clearance of antipyrine in the rat. Gastroenterology 88: 397–402.

19. Finck MH, Reichen J, Vierling JM, Kloppel TM, Brown WR (1985). Hepatic uptake and disposition of human polymeric IgA in the perfused rat liver: Evidence for incomplete biliary excretion and intrahepatic degradation. Am J Physiol 248: G450–G455.

20. Reichen J, Berr F, Le M, Warren GH (1985). Characterization of calcium deprivation induced cholestasis in the perfused rat liver. Am J Physiol 249: G48–G57.

21. Fritzberg A, Reichen J (1985). Extraction efficiency and biliary excretion of hepatobiliary imaging agents in the rat perfused liver. J Pharm Pharmac 37: 919–922.

22. Meister F, Reichen J (1986). Quantitative liver function tests in porphyria cutanea tarda: Improvement during phlebotomy. Schweiz Med Wschr. 116: 341–345.

23. Reichen J, Krähenbühl S, Küpfer A, Sägesser H, Karlaganis G (1986). Defective bile acid transport in an animal model of defective debrisoquine hydroxylation. Biochem Pharmacol 35: 753–759.

24. Reichen J, Hirlinger A, Ha HR, Sägesser H (1986). Chronic verapamil administration lowers portal pressure and improves hepatic function in rats with liver cirrhosis. J Hepatol 3: 49–58.

25. Reichen J, Hoilien C, Kirshenbaum G (1986). Cimetidine induces hepatic heme oxygenase without altering hepatic heme catabolism. Experientia 42: 942–945.

26. Reichen J, Le M (1986). Verapamil favourably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. J Clin Invest 78: 448–455.

27. Kloppel TM, Brown WR, Reichen J (1986). Mechanism of secretion of proteins into bile. Studies in the perfused rat liver. Hepatology 6: 587–594.

28. Kloppel TM, Brown WR, Reichen J (1986). Effects of monensin on vesicular pathways in the perfused rat liver. J Cell Biochem 32: 235–245.

29. Reichen J, Hoilien C, Le M, Jones RH (1987). Decreased uptake of taurocholate and of ouabain by hepatocytes isolated from cirrhotic rat liver. Hepatology 7: 67–70.

30. Gross JB Jr., Reichen J, Zeltner TB, Zimmermann A (1987). The evolution of changes in quantitative liver function tests in a rat model of biliary cirrhosis: Correlation with morphometric measurement of hepatocyte mass. Hepatology 7: 457–463.

31. Reichen J, Karlaganis G, Kern F, Jr. (1987). Bile acid synthesis in pregnant hamster. Proceedings of the Falk Symposium 45, Bile Acids and the Liver. G. Paumgartner, A. Stiehl and W. Gerok, eds., MTP Press, Lancaster, pp 65–72.

32. Reichen J, Arts B, Schafroth U, Zimmermann A, Zeltner TB, Zysset T (1987). Aminopyrine N-demethylation by rats with liver cirrhosis: Evidence for the intact cell hypothesis. A morphometric-functional study. Gastroenterology, 93: 719–726.

33. Reichen J, Karlaganis G, Kern F, Jr. (1987). Cholesterol synthesis in the perfused liver of pregnant hamsters. J Lipid Res, 28: 1046–1052.

34. Reichen, J, Saegesser, H (1988). The role of the hepatic artery in canalicular bile formation by the perfused rat liver. A multiple indicator dilution study. J Clin Invest, 81: 1462–1469.

35. Jordi-Racine, AL, Alvarez E, Reichen J (1988). The effect of hypoxia on hepatic cytochromes and heme turnover in rats in vivo. Experientia, 44: 343–345.

36. Navasa M, Bosch J, Reichen J, Bru C, Mastai R, Zysset T, Silva G, Chesta J, Rodes J (1988). Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. Hepatology, 8: 850–854.

37. Krähenbühl S, Reichen J (1988). Canalicular bile flow and bile salt secretion are maintained in rats with liver cirrhosis: Further evidence for the intact cell hypothesis. J Hepatol, 7: 63–71.

38. Speich R, Saesseli B; Hoffmann U, Neftel KA, Reichen J (1988). Anaphylactoid reactions after indocyanine green administration. Ann Int Med, 109: 345–346.

39. Everson GTE, Scherzinger A, Berger-Leff N, Reichen J, Lezotte D, Manco-Johnson M, Gabow P (1988). Polycystic liver disease: Quantitation of parenchymal and cyst volumes from TC images and clinical correlates of hepatic cysts. Hepatology, 8: 1627–1634.

40. Reichen J, Egger B, Ohara N, Zeltner TB, Zysset T, Zimmermann A (1988). Determinants of hepatic functions in liver cirrhosis in the rat: A multivariate analysis. J Clin Invest, 82: 2069–2076.

41. Cotting J, Reichen J (1989). Bile salts and hydrodynamics of bile formation. J Hepatol, 8: 13–21.

42. Reichen J, Le R (1989). Expansion of the bile acid pool changes the biliary transport characteristics of centrizonal hepatocytes. Experientia, 45: 135–137.

43. Cotting J, Zysset T, Reichen J (1989). Biliary obstruction in the rat dissipates the bioelectrical sinusoidal-canalicular barrier without altering taurocholate uptake. Am J Physiol, 256: G312–G318.

44. Krähenbühl S, Stucki J, Reichen J (1989). Mitochondrial function in carbon-tetrachloride-induced cirrhosis in the rat: Qualitative and quantitative defects. Biochem Pharmacol, 38: 1583–1588.

45. Ochler R, Reichen J, Zysset T, Bradley SE (1989). Non-micelle forming bile acids increase biliary gentamicin excretion in the rat. J Pharm Sci, 78: 648–651.

46. Terrier F, Vock P, Cotting J, Ladebeck R, Reichen J, Hentschel D (1989). Effect of i.v. fructose on the $^{31}$P-MR spectrum of the liver: Dose response in healthy volunteers. Radiology, 171: 557–563.

47. Knuchel J, Krähenbühl S, Zimmermann A, Reichen J (1989). Evidence for ductular secretion of bile in rats with cirrhosis of the liver: Structure-function relationship. Gastroenterology, 97: 950–957.

48. Krähenbühl S, Meier-Abt PJ, Reichen J (1989). Taurocholate transport by liver plasma membrane vesicles is not altered in cirrhotic rats. J Hepatol, 9: 1–9.

49. Caflisch C, Zimmerli B, Reichen J and Meier PJ (1990). Cholate uptake in basolateral rat liver plasma membrane vesicles and in liposomes. Biochim Biophys Acta 1021: 70–76.

50. Cotting J, Zeugin T, Steiger U and Reichen J (1990). Albendazole kinetics in echinococcosis patients: Delayed absorption and impaired elimination in cholestasis. Eur J Clin Pharmacol 38: 605–608.

51. Steiger U, Cotting J and Reichen J (1990). Albendazole treatment of echinococcosis in man: Effects on microsomal metabolism and drug tolerance. Clin Pharmacol Ther 47: 347–353.

52. Stammler L, Reichen J, Ochler R, Bianchi L, Landmann L (1990). Decreased hepatocellular volume and intact morphology of tight junctions in calcium deprivation-induced cholestasis. Stereological and multiple indicator dilution analysis. J Hepatol 10: 318–326.

53. Cotting J, Reichen J, Kutz K, Laplanche R, Nüesch E (1990). Pharmacokinetics of isradipine in patients with chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol 38: 599–603.

54. Buters, TJM, and Reichen J (1990). Sex difference in antipyrine 3-hydroxylation. An in vivo - in vitro correlation of antipyrine metabolism in two rat strains. Biochem Pharmacol 40: 771–777.

55. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J (1990). Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and long-standing cholestasis. Gut 31: 918–921.

56. Krähenbühl S, Reichen J, Zimmermann A and Stucki J (1990). Compensatory mechanisms in mitochondrial structure and function in cirrhosis of the liver in the rat. Hepatology 12: 526–532.

57. Roos PJ, Zysset T and Reichen J (1991). Differential effect of biliary and micronodular cirrhosis on oxidative drug metabolism: in vivo in vitro correlations of dextrometorphan metabolism in rat models. Biochem Pharmacol 41: 1513–1519.

58. Aebli N, Reichen J (1991). Prognostic significance of serial determination of galactose elimination capacity in chronic active hepatitis. Schweiz Med Wschr 121: 970–976.

59. Gerbes A, Kollenda MC, Vollmar AM, Reichen J, Vakil N, Scarborough RM (1991). Altered density of glomerular binding sites for atrial natriuretic factor in bile duct-ligated rats with ascites. Hepatology 13: 562–566.

60. Dueland S, Reichen J, Everson GT and Davis RA (1991). Regulation of cholesterol and bile acid homeostasis in bile obstructed rats. Biochem J 280: 373--377.

61. Reichen J, Widmer T and Cotting J (1991). Accurate prediction of death by serial determinations of the galactose elimination capacity in primary biliary cirrhosis – A comparison with the Mayo model. Hepatology, 14: 504–510.

62. Reichen J, Buters JTM, Sojcic Z, and Roos FJ (1992). Abnormal lipid composition of microsomes from cirrhotic rat liver – Does it contribute to decreased microsomal function? Experientia 48: 482–486.

63. Dufour JF, Stoupis C, Lazeyras F, Vock P, Terrier F and Reichen J (1992). Alterations in hepatic fructose metabolism in cirrhotic patients demonstrated by dynamic P-31 spectroscopy. Hepatology 15: 835–842.

64. Zimmermann H, Reichen J, Zimmermann A, Sägesser H, Thenisch B and Höflin F (1992). Reversibility of secondary biliary fibrosis by biliodigestive anastomosis in the rat. Effect of relief of biliary obstruction on microsomal function, microsomal lipids, portal pressure and hepatic structure. Gastroenterology 103: 579–589.

65. Oguey D, Kölliker F, Gerber NJ and Reichen J (1992). Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 35: 611–614.

66. Krähenbühl S, Stucki J and Reichen J (1992). Reduced activity of the electron transport chain in liver mitochondria isolated from rats with secondary biliary cirrhosis. Hepatology 15: 1160--1166.

67. Krähenbühl S, Krähenbühl-Glauser S, Stucki J, Gehr P and Reichen J (1992). Stereological and functional analysis of liver mitochondria from rats with secondary biliary cirrhosis: Impaired mitochondrial metabolism and increased mitochondrial content per hepatocyte. Hepatology 15: 1167-1172.

68. Dufour JF, Gehr P, Reichen J (1992). Hepatic accumulation of lysosomes and defective transcytotic pathways in cirrhotic rat liver. Hepatology, 16: 997–1006.

69. Oguey D, Marti U, Reichen J (1992). Epidermal growth factor receptor in chronic bile duct obstructed rats: Implications for maintenance of hepatocellular mass. Eur J Cell Biol 59: 187–195.

70. Zimmermann H, Reichen J (1992). Ursodeoxycholate has no beneficial effect on liver function or histology in biliary cirrhosis in the rat. J Hepatol 16: 355–359.

71. Ohara N, Schaffner T and Reichen J (1993). Structure – function relationship in secondary biliary cirrhosis in the rat: Stereologic and hemodynamic characterization of a model. J Hepatol 17: 155–162.

72. Krähenbühl S, Reichen J (1993). Decreased hepatic glucose production in rats with carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. J Hepatol, 19: 64–70.

73. Zimmermann H, Reichen J, Sägesser H, Thenisch B and Zimmermann A (1993). Biliary retention in a chronic choledocho-venous fistula in the rat: Induction of portal hypertension but not of biliary cirrhosis. J Hepatol, 19: 110–116.

74. Giger A, Reichen J (1993). Die Leberbiopsie beim ambulanten Patienten. Diagnostische Wertigkeit im Vergleich zu konventionellen und quantitativen Leberfunktionsprüfungen. Schweiz. Med. Wschr. 123: 1474–1481.

75. Buters JTM, Zysset T, Reichen J (1993). Metabolism of antipyrine in two rat models of liver cirrhosis: Its relationship to intrinsic clearance in vitro and microsomal membrane lipid composition. Biochem Pharmacol. 46: 983–992.

76. Krähenbühl S, Grass P, Surve A, Kutz K and Reichen J (1993). Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and tolerability of the novel ACE-inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol. 45: 247–254.

77. Reichen J, Solioz M, Bühler H, Gonvers JJ, Knoblauch M, Lavanchy D, Malé JP, Meyer B, Schmid M, Bianchi L (1993). Low dose interferon in chronic hepatitis NonA, NonB. Effects on quantitative liver function and structure in a multicenter, randomized, controlled trial. Clin Invest 71: 888–893.

78. Widler P, Fisch H.U., Schoch P, Zimmermann A, Schläpfer TE, Reichen J (1993). Increased benzodiazepine-like activity is neither necessary nor sufficient to explain acute encephalopathy in the rat. Hepatology 18: 1459–1464.

79. Krähenbühl S, Talos C, Fischer S, Reichen J (1994). Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria. Hepatology 19: 471–479.

80. Reichen J, Bianchi L, Frei PC, Malé PJ, Lavanchy D, Schmid M and SASL (1994). Efficacy of steroid withdrawal and low dose interferon treatment in chronic active hepatitis B. Results of a randomized multicenter trial. J Hepatol, 20: 168–174.

81. Zimmermann H, Blaser H, Zimmermann A, Reichen J (1994). Effect of development on the functional and histologic changes induced by bile duct ligation in the rat. J Hepatol 20: 231–239.

82. Dufour JF, Zimmermann A, Reichen J (1994). Increased hepatic lysosomal activity in biliary cirrhosis originates from hepatocytes rather than from macrophages. J Hepatol 20: 524–530.

83. Krähenbühl S, Talos C, Reichen J (1994). Mechanisms of impaired hepatic fatty acid metabolism in rats with long-term bile duct ligation. Hepatology 19: 1272–1281.

84. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, Reichen J (1994). Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum Dis 53: 475–477.

85. Gebhardt R, Reichen J (1994). Changes in distribution and activity of glutamine synthetase in carbon tetrachloride-induced cirrhosis in the rat: Potential role in hyperammonemia. Hepatology 20: 684–691.

86. Elsing C, Sägesser H, Reichen J (1994). Ursodeoxycholate-induced hypercholeresis in cirrhotic rats: Further evidence for cholehepatic shunting. Hepatology 20: 1048–1054.

87. Elsing C, Reichen J, Marti U, Renner EL (1994). Hepatocellular $Na^+/H^+$-exchange is activated at the transcriptional and posttranscriptional levels in biliary cirrhosis in the rat. Gastroenterology 107: 468–478.

88. Seiler CA, Renner EL, Horber F, Rieder H, Reichen J, Czerniak A (1994). Can a small liver transplant program compare with the international standard? Results at Inselspital Berne. Schweiz. Med. Wochenschr. 124: 2123–2130.

89. Ogucy D, Marti U, Reichen J (1994). Differential effect of micronodular and biliary cirrhosis on epidermal growth factor receptor expression in the rat. J Hepatol 21: 997–1005.

90. Krähenbühl S, Fischer S, Talos C, Reichen J (1994). Ursodeoxycholate protects oxidative mitochondrial metabolism from bile acid toxicity: Dose-response study in isolated rat liver mitochondria. Hepatology 20: 1595–1601.

91. Elsing C, Hirlinger A, Renner EL, Lauterburg BH, Meier PJ, Reichen J (1995). Solvent isotope effects on bile formation in the rat. Biochem J 307: 175–181.

# REVIEW ARTICLES


1. Reichen J, Paumgartner G (1975). Kinetics of hepatic uptake of free and conjugated bile acids by the perfused rat liver. In «Advances in Bile Acid Research», S Matern, J Hackenschmidt, P Back and W Gerok, eds. FK Schattauer Verlag, Stuttgart and New York, pp 223–227.

2. Paumgartner G, Reichen J (1975). The hepatic uptake of bilirubin and taurocholate. In «Chemistry and Physiology of Bile Pigments», PD Berk and NI Berlin, eds. Fogarty International Center Proceedings No. 35. DHEW Publication No. 77-1100. US Government Printing Office, Washington DC, pp 285–291.

3. Paumgartner G, Reichen J, von Bergmann K, Preisig R (1975). Elaboration of hepatocytic bile. Ann N Y Acad Med 51: 455–471.

4. Paumgartner G, Reichen J (1976). Kinetics of hepatic uptake and excretion of organic anions. In «The Biliary System. Fundamental and Pathological Mechanisms.» W Taylor, ed. Plenum Press. New York and London, pp 287–296.

5. Paumgartner G, Reichen J (1976). Multiplicity of hepatic uptake mechanisms for organic anions. In «Diseases of the Liver and Biliary Tract», CM Leevy, ed. S Karger Verlag, Basel, pp 65–69.

6. Reichen J, Paumgartner G (1976). Hepatic uptake of taurocholate. In «The Liver. Quantitative Aspects of Structure and Function.» R Preisig, J Bircher and G Paumgartner, eds. Editio Cantor, Aulendorf pp 142–149.

7. Reichen J., Paumgartner G (1977). Influence of chemical structure on hepatocellular uptake of bile acids. In «Bile Acid Metabolism in Health and Disease.» G. Paumgartner and A Stiehl, eds. MTP Press Ltd, Lancaster, pp 113–123.

8. Jones EA, Steer CJ, Vierling JM and Reichen J (1979). Cell surface receptors in the liver. In «Progress in Liver Disease», volume 6, H Popper and F Schaffner, eds. Grune and Stratton, New York, pp 43–80.

9. Reichen J, Paumgartner G (1980). Excretory function of the liver. Int. Rev. Physiol 21: 103–150.

10. Simon FR, Reichen J (1980). Bile secretory failure: Recent concepts of the pathogenesis of intrahepatic cholestasis. In «Progress in Liver Disease», volume 7, H Popper and F Schaffner, eds. Grune and Stratton, New York, pp 195–206.

11. Reichen J, Simon FR (1982). Cholestasis. In «The Liver. Biology and Pathobiology». IM Arias, H Popper, D Schacter and DA Shafritz, eds. Raven Press, New York, pp 785–800.

12. Reichen J (1983). Familial unconjugated hyperbilirubinemia syndromes. Sem Liver Dis 3: 24–35.

13. Berry W, Reichen J (1983). Bile acid metabolism. Sem Liver Dis 3: 330–350.

14. Reichen J, Simon FR (1984). Mechanisms of Cholestasis. Internat Rev exp Pathol 26: 231–274.

15. Reichen J (1985). Messung der Leberdurchblutung. Methoden, Pathophysiologie und klinische Anwendung. Z Gastroent 20: 128–129.

16. Miotti T, Reichen J (1985). Pharmakologische Therapie der portalen Hypertonie. Schweiz med Wschr 115: 1468–1475.

17. Ohara N, Reichen J (1986). Pharmacological therapy of portal hypertension. Dig Dis 4: 208–219.

18. Preisig R, Reichen J (1987). Cirrhosis. In «Current Hepatology», Year Book Medical Publishers, Chicago, Vol. 7, pp 103–121.

19. Reichen J (1987). Behandlung der Komplikationen der portalen Hypertonie. Ther Umschau 44: 481–488.

20. Reichen J, Lebrec D (1987). The effect of drugs on the portal circulation. J Hepatol 5: 235–240.

21. Reichen J, Landmann L, Bradley S.E. (1987). The paracellular pathway: Its role in bile formation. Proceedings of the Calgary Satellite Symposium «Gastrointestinal and hepatic secretion: Mechanisms and control». J.S. Davidson and E.A. Shaffer, eds., University of Calgary Press, Calgary Alberta, Canada.

22. Reichen J (1987). Prescription of drugs in patients with chronic liver disease. Inpharzam Med Forum 11: 24–31.

23. Reichen J, Simon FR (1988). Cholestasis. In «The liver. Biology and Pathobiology», I.M. Arias, W.B. Jakoby, H. Popper, D. Schacter and D. Shafritz, eds., 2nd edition, Raven Press, New York, pp 1105–1124.

24. Zysset T, Reichen J (1988). Anticholestatic agents: Experimental and clinical aspects. In «Liver drugs: From experimental pharmacology to therapeutic application». B Testa and D Perrissoud, eds. CRC Press, pp 113–143.

25. Reichen J and Preisig R (1988). Cirrhosis. In «Current Hepatology». Year book medical publishers, Chicago, Vol. 8, pp. 103–126.

26. Reichen J (1988). Etiology and pathophysiology of portal hypertension. Z Gastroenterol, 26: 3–7.

27. Reichen J (1989). Hepatic spaces and transport. In «Hepatic Transport of Organic substances». E. Petzinger, R.K.H. Kinne and H. Sies, editors. Springer Verlag, Berlin, pp 45–57.

28. Reichen J and Preisig R (1989). Cirrhosis in «Current Hepatology». Year book Medical Publishers, Chicago, Vol. 9, pp 159–186.

29. Reichen J (1988). Pathophysiology der Cholostase. Z Gastroenterol 24: 121–122.

30. Reichen J and Preisig R (1990). Cirrhosis and portal hypertension. In «Current Hepatology». Year book Medical Publishers, Chicago, Vol. 10, pp 141–176.

31. Reichen J (1989). Determinants of liver function in cirrhosis. In «Recent advances in the pathophysiology and therapy of portal hypertension. Serono Symposia Review No. 22, J. Bosch and J. Rodes, editors, SEDA S.R.L., Rome, pp 59–75.

32. Reichen J (1990). Pathophysiology of cholestasis. In «Strategies for the treatment of hepatobiliary diseases», G. Paumgartner, A. Stiehl, L. Barbara and E. Roda, editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. pp 3–12.

33. Reichen J (1990). Ist eine pharmakologische Behandlung der Leberzirrhose möglich? Schweiz Med Wschr, 120: 557–559.

34. Reichen J (1990). Pharmacological considerations on pathogenesis and treatment of portal hypertension. Hepatology, 11: 1066–1078.

35. Reichen J, Cotting J, Steiger U (1990). Pharmacotherapy of hepatic hydatid disease. In «Infectious diseases of the liver», L. Bianchi, W. Gerok, K.P. Maier and F. Deinhardt, editors, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp 235–245.

36. Ricci GL, Reichen J and Neuberger J (1990). Primary biliary cirrhosis: Definition and therapeutic trends. Int J Gastroenterol, 3: 127–131.

37. Reichen J, Lavanchy D, Frei P (1990). Seroconversion induced by alfa-2b (INTRON A) ameliorates quantitative liver function in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 11: S172.

38. Reichen J, Paumgartner G, Cotting J and Lentze MJ (1990). Effect of long-term ursodeoxycholate on liver function, nutritional state, and serum bile acids in cystic fibrosis with long-standing cholestasis. In «Bile acids as therapeutic agents. From basic science to clinical practice», G. Paumgartner, A. Stiehl and W. Gerok, editors, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston and London, pp 335–343.

39. Preisig R , Reichen J (1991). Cirrhosis. In «Current Hepatology», G. Gitnick ed, Year Book Medical Publisher, Chicago. Vol. 11 pp 159–197.

40. Reichen J (1991). Liver function in cholestatic liver disease: Implications for treatment. Hepatology Rapid Lit Rev 21: 7–14.

41. Reichen J (1991). Use of the perfused liver in studies of bile secretion. In «Research in perfused liver», F. Ballet and R.G. Thurman, editors. INSERM/John Libby Paris and London. pp 149–163.

42. Reichen J (1992). The treatment of cholelithiasis and cholestasis. In Therapy in Liver Disease. V. Arroyo and J. Rodes, editors. Ediciones Doyma SA, Barcelona, pp 41–44.

43. Reichen J (1992). Physiology of bile formation and of the motility of the biliary tree. In «Oxford Textbook of Clinical Hepatology», N. McIntyre, J.P. Benhamou, J Bircher, M Rizzetto and J. Rodes, editors. Oxford University Press, Oxford 1991, pp 87–94.

44. Preisig R , Reichen J (1992). Cirrhosis. In «Current Hepatology», G. Gitnick ed, Year Book Medical Publisher, Chicago. Vol. 12 pp 187–225.

45. Reichen J (1992). Medikamentöse Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen. Ther Umschau 49: 315–325.

46. Reichen J, Roos FJ and Zimmermann H (1992). Functional considerations in the assessment of therapy of chronic cholestatic diseases. In «Paediatric cholestasis. Novel approaches to treatment», M.J. Lentze and J. Reichen, editors, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1992, pp 119–126.

47. Cotting J, Dufour JF, Lentze MJ, Paumgartner G, Reichen J (1992). Ursodeoxycholate in the treatment of cholestasis in cystic fibrosis – a 2-year experience and review of the literature. In «Paediatric cholestasis. Novel approaches to treatment», M.J. Lentze and J. Reichen, editors, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1992, pp 345–353.

48. Krähenbühl S, Reichen J (1992). Adaptation of mitochondrial metabolism in liver cirrhosis. Different strategies to maintain a vital function. Scand J Gastroenterol Suppl 27: 90–96.

49. Reichen J (1993). Assessment of liver microcirculation with the multiple indicator dilution technique. Prog Appl Microcirc 19: 40–51.

50. Reichen J (1993). Mechanisms of cholestasis. In «Hepatic transport and bile secretion», N Tavoloni and PD Berk, editors, Raven Press, New York, pp 665–672.

51. Strohmeyer G, Müller R, Baumgarten R, Ferenci P, Hess G, Hopf U, Reichen J, Roggendorf M (1993). Therapie der chronischen Virushepatitis mit alpha-Interferon. Dt Aerztebl 90: 867–870.

52. Preisig R, Reichen J (1993). Cirrhosis. In «Current Hepatology», G. Gitnick ed, Year Book Medical Publisher, Chicago. Vol. 13 pp 179–196.

53. Reichen J (1993). Pharmacologic treatment of cholestasis. Sem Liver Dis 13: 302–315.

54. Reichen J (1993). Hyperdynamic circulation in chronic liver disease: Significance and pathogenesis. In «Extrahepatic manifestations in liver disease. R. Schmid, L. Bianchi, W. Gerok and K.P. Maier, editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp 77–92.

55. Reichen J, Krähenbühl S, Wirth HP and Maier KP (1993). Liver function in cholestatic liver disease: A critical appraisal. In «Bile acids and the hepatobiliary system». G. Paumgartner, A. Stiehl and W. Gerok, editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp 258–270.

56. Reichen J. (1993). Utilisation du foie perfusé dans les études sur la sécrétion biliaire. In «Recherches en foie isolé perfusé». F. Ballet and R.G. Thurman, editors. INSERM/John Libbey, Paris. pp 171–187.

57. Reichen J, Krähenbühl S, Zimmermann H (1994). Impact of cholestasis on hepatic function: Retention of cholephiles and their potential targets. In «Cholestasis», P. Gentilini, IM Arias, N. McIntyre and J. Rodes, editors. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 167–176.

58. Zimmermann H, Reichen J (1994). Assessment of liver function in the surgical patient. In «Surgery of the Liver and Biliary tract», LH Blumgart, editor. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 41–64.

59. Reichen J (1995). Prescribing in liver disease. In «Treatments in Hepatology», V. Arroyo, J. Bosch and J. Rodes, editors. Masson SA, Barcelona, pp 399–406.

60. Reichen J (1995). Pharmacology of portal and splanchnic perfusion with particular reference to microvascular exchange and heptic function. In «Portal hypertension», A. Holstege, E.G. Hahn and J. Schölmerich, editors. Kluwer Academic Publishers, pp 133–146.

61. Reichen J (1995). Assessment of hepatic function with xenobiotics. Sem. Liver Dis. 15: 189–201.

# LAUDATIO FOR DR. GEORGE THOMAS jr.

Mr. Chairman,
Ladies and Gentlemen,

How cells regulate their proliferation is a question that has attracted many scientists over the years. This field of «cellular growth control» has recently gone through a marked change from the study of single molecules to the analysis of systems. It took a great deal of effort initially to decipher which molecules are important and then to understand in what way these molecules are organized into signalling cassettes in order to perform specific functions. One important step in this early research was the finding that the process of phosphorylation/dephosphorylation enables many sorts of molecules to switch function. Once the multitude of individual molecular events was understood, it became possible to study the interconnection and control of these events. This in turn opened the door to the study of «signal transduction pathways» that regulate cellular responses. These pathways are the key to our understanding of crucial biological phenomena such as cellular differentiation, tumorigenic transformation and the immunological response. This type of research links fundamental biology and its therapeutical application. George Thomas has devoted his career to the study of cellular growth control, and it is highly appropriate for us to honour him today with the Professor Max Cloëtta Prize.

George Thomas was born in San Francisco in 1947. He studied at the University of California at San Diego and obtained his Ph.D. at the University of California, Santa Cruz, where he studied ribosomal protein modification and *in vitro* reconstitution of ribosomal function. He was the first graduate student of Professor Harry Noller, who is now a leader in the field of ribosomal RNA structure and function. In 1975, George Thomas obtained a European Molecular Biology fellowship for a postdoctoral position at the Friedrich Miescher-Institute in Basel, and it is in this Institute that he has since pursued his career, as a Junior Scientist-Group Leader in 1979, and since 1984 as a Senior Scientist-Group Leader. The

Friedrich Miescher-Institute has strong links to the University of Basel, and over the years Dr. Thomas has taught several courses at the Biozentrum. He was recently recognized as Privat-Dozent in Biochemistry at the University of Basel.

Right from the beginning of his research, George Thomas chose to study how cells regulate the increase in protein synthesis that is obligatory for cell division. This increase involves a large number of translational components, one of which is the ribosomal protein S6, that becomes phosphorylated at multiple sites following mitogenic stimulation. Results from Dr. Thomas' laboratory revealed that ribosomes with the most highly phosphorylated S6 have a selective advantage to enter polysomes *in vivo*, and that they are also more efficient in carrying out protein synthesis *in vitro*. To assess the role of S6 phosphorylation it was necessary to characterize the enzyme performing this phosphorylation, namely, the S6 kinase and the work of his group Thomas was the first to demonstrate mitogenic-stimulated S6 kinase activity. His group also succeeded in identifying the molecule as a protein of 70kd, the $p70^{s6k}$, in purifying it to homogeneity and in obtaining partial protein sequences. During the early stages of this field, there was some confusion concerning the identity of the S6 kinase. Other laboratories placed much greater emphasis on another kinase of 90 kd, named $p90^{rsk}$, which can also use S6 as substrate, while Thomas' remained a somewhat lone voice advocating the importance of $p70^{s6k}$. It was during this period that I had the pleasure of meeting George Thomas at a conference where he was kind enough to summarize the correct situation. I was greatly impressed by both his enthusiasm and his lucid analysis of how the data was pointing to the existence of two separate kinases. It is much to his credit that he continued with his studies on the $p70^{s6k}$, and this persistence is now reaping rich rewards.

His work led to the cloning of the $p70^{s6k}$ cDNA and revealed the existence of two isoforms of the kinase, $p70^{s6k}$ and $p85^{s6k}$, derived from a single gene. The $p70^{s6k}$ is cytoplasmic and $p85^{s6k}$ is targeted to the nucleus. Although the substrate in both compartments appears to be the ribosomal protein S6, the role of S6 phosphorylation in the nucleus is still obscure. In the cytoplasm, increased S6

phosphorylation is implicated in the translational upregulation of an essential family of mRNA transcripts containing a polypyrimidine tract at their 5' transcriptional start site. These transcripts encode gene products essential for cell growth and proliferation and thus demonstrated the important role of $p70^{s6k}$ activation. In response to mitogenic stimuli, $p70^{s6k}$ activation results from multiple phosphorylations and may involve at least two signalling pathways. George Thomas' group has recently identified the phosphorylation sites implicated in kinase activation. Isolation of the upstream kinases regulating this response and the signalling pathways involved are clearly the target of their future research.

Finally, I would like to tell you of a recent development in Dr. Thomas' research to exemplify how the study of signal transduction pathways can link fundamental biology to potential therapeutic applications. Rapamycin is a recently discovered, naturally-occurring antibiotic which has immunosuppressive effects. The first immunosuppressive drug of this type, Cyclosporin A, has revolutionized transplantation therapy. Indeed this compound largely prevents allograph rejection and has increased the success of liver surgery to more than 80%. Unfortunately, Cyclosporin A has serious side effects ranging from kidney, liver and nerve damage to diabetes and hypertension. Potentially, rapamycin has fewer side effects because it has a different mode of action and has been shown to block a different stage of T cell proliferation. Understanding the exact mechanism by which rapamycin inhibits T cell growth could lead to the design of drugs with reduced deleterious side effects. Dr. Thomas and his group are undertaking such studies. Indeed it has been demonstrated that Rapamycin specifically inactivates $p70^{s6k}$. A current project of their laboratory is to determine how Rapamycin inhibits $p70^{s6k}$ and affects the protein synthesis machinery in T cells. These studies are feeding directly into rational drug design aimed at avoiding side effects of immunosuppressive agents.

Thus we find George Thomas' nomination for the Professor Max Cloëtta Prize entirely fitting, and we wish him and his excellent coworkers every success in the future.

*Professor M.J. Berridge*

DER GEORGETOWN MEDICAL SCHOOL
WIRD

HERR DR.

# GEORGE THOMAS jr.

GEBOREN 1947 IN SAN FRANCISCO

FÜR SEINE HERVORRAGENDE ARBEIT AUF DEM GEBIET DER ANATOMIE, HISTOLOGIE UND PRIVAT DOZENT AN DER UNIVERSITÄT BASEL

IN ANERKENNUNG SEINER HERVORRAGENDEN ARBEITEN

AUF DEM GEBIET DER INTRAZELLULÄREN ÜBERTRAGUNG UND DER WACHSTUMSREGULATION VON ZELLEN

VERLIEHEN

WASHINGTON, 2. NOVEMBER 1995

DER DEKAN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER VIZEPRÄSIDENT

DER PRÄSIDENT

Dr. George Thomas jr.

## CURRICULUM VITAE

| | |
|---|---|
| Name: | George Thomas, jr. |
| Born: | March 28, 1947, San Francisco, California |

*Undergraduate Degree:*

| | |
|---|---|
| 1969 | B.A., Biology, University of California at San Diego |

*Graduate Degree:*

| | |
|---|---|
| 1975 | Ph.D., Biology, University of California at Santa Cruz |

*Positions Held:*

| | |
|---|---|
| 1969 | Teaching Assistant, Department of Biology, University of California at San Diego, La Jolla, California |
| 1970–1975 | Graduate Research Assistant, Board of Studies in Biology, University of California at Santa Cruz |
| 1975–1979 | Postdoctoral Research Assistant, Friedrich Miescher-Institut, Basel, Switzerland |
| 1979–1984 | Junior Scientist-Group Leader, Friedrich Miescher-Institut, Basel, Switzerland |
| 1984 to present: | Senior Scientist-Group Leader, Friedrich Miescher-Institut, Basel, Switzerland |

*Fellowships and Awards:*

| | |
|---|---|
| | B.A., Biology, *with honors,* University of California at San Diego |
| 1971–1975 | California State Graduate Scholarship |
| 1972–1975 | NIH Biomedical Research Assistantship |
| 1975–1977 | European Molecular Biology Long Term Fellowship |
| 1977–1979 | Friedrich Miescher-Institut Postdoctoral Fellowship |

*Professional Positions:*

| | |
|---|---|
| 1992 | Elected Member of EMBO (European Molecular Biology Organization) |
| 1991– | Editorial Board of *Growth Factors* |
| 1989–1991 | United States representative to the Human Frontier Science Program Organisation (HFSPO): Review Committee for Research Grants in Molecular Biology |
| 1992 | «Privatdozent» (Adjunct Professor), University of Basel, Biocenter |
| 1992 | Co-organiser: NATO conference, Tyrosine phosphorylation and downstream signalling, Maratea, Italy. |
| 1996 | Co-organiser: Jacques Monod conference, Protein phosphorylation: a universal cellular language spoken with many accents. Aussois, France. |

# THE p70$^{s6k}$ SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAY, S6, PHOSPHORYLATION AND TRANSLATIONAL CONTROL

*G. Thomas jr.*

Studies conducted in our laboratory over the last 15 to 20 years have helped to reveal a complex signalling pathway triggered by receptor ligand activation which culminates in the translational upregulation of a family of mRNAs encoding essential gene products central to cell growth and development (see 1–3). The approach employed to obtain a molecular handle on the mechanism by which growth factors or oncogenes induce cells to leave the $G_0$ state and re-enter the cell cycle was to begin with an early obligatory response, the activation of protein synthesis and to work backwards describing the molecular components involved. This approach initially lead to S6, an integral protein of the small 40S ribosomal subunit which becomes multiply phosphorylated in response to oncogenes and growth factors, and whose phosphorylation has since been implicated in the activation of protein synthesis, both in model systems in culture and in animals (see 2). More recent studies led to the identification of the kinase that controls this response, termed the p70$^{s6k}$, and a second isoform of the enzyme that is specifically targeted to the nucleus, termed the p85$^{s6k}$.

## *S6*

By protein-protein and protein-RNA crosslinking studies as well as protection studies employing specific translation components involved in initiation-complex formation, S6 has been mapped to the mRNA-tRNA binding site of the 40S ribosomal subunit. This led to speculation that the phosphorylation of S6 may in some way alter the affinity of the 40S subunit for mRNA and prompted a search for mRNA transcripts whose upregulation at the translational level correlated with increased S6 phosphorylation. Such a family of mRNA molecules was recently described (4, 5). These

have a polypyrimidine tract at their transcriptional start site and encode essential components of the translational machinery, such as ribosomal proteins and elongation factors. The role of S6 phosphorylation in regulating the expression of these mRNAs is discussed below (see Rapamycin and $p70^{s6k}$).

The phosphorylation of S6 is usually measured as a mobility shift of the protein on 2-dimensional polyacrylamide gels (Fig. 1), where five increasingly phosphorylated derivatives can be easily discerned. Sequencing studies have shown that all five sites of phosphorylation are clustered at the carboxy end of the protein (6) and that these sites are phosphorylated in a specific order in response to mitogens: $Ser_{236} \rightarrow Ser_{235}$ or $Ser_{240} \rightarrow Ser_{244} \rightarrow Ser_{247}$ (Fig. 2). Earlier experiments also demonstrated that S6 is the most highly phosphorylated form associated with the activation of protein synthesis (6, 7). At this point, it became obvious that studies of the role of S6 phosphorylation in translation, as well as the mechanism or the

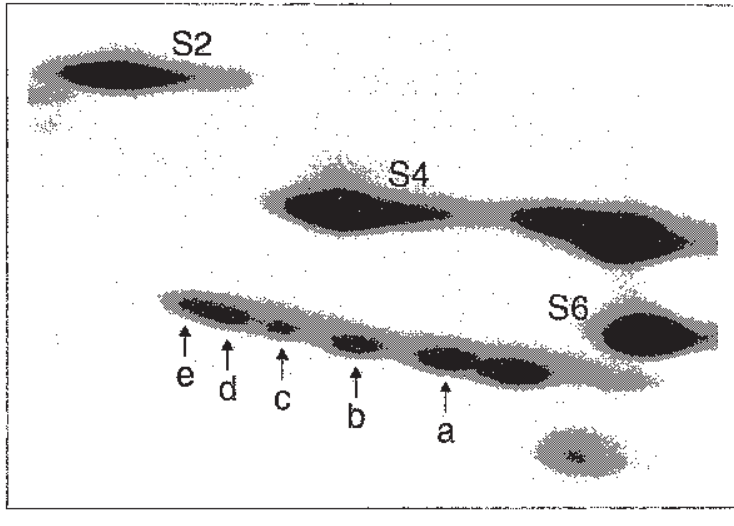



*Figure. 1:* Two-dimensional polyacrylamide gel depicting the increasingly phosphorylated derivatives of 40S ribosomal protein S6. Quiescent Swiss 3T3 cells were stimulated with 10% serum for 30 min. a-e represent increasingly phosphorylated derivatives of S6 with *a* containing 1 mol of phosphate and *e* containing 5 mol of phosphate.

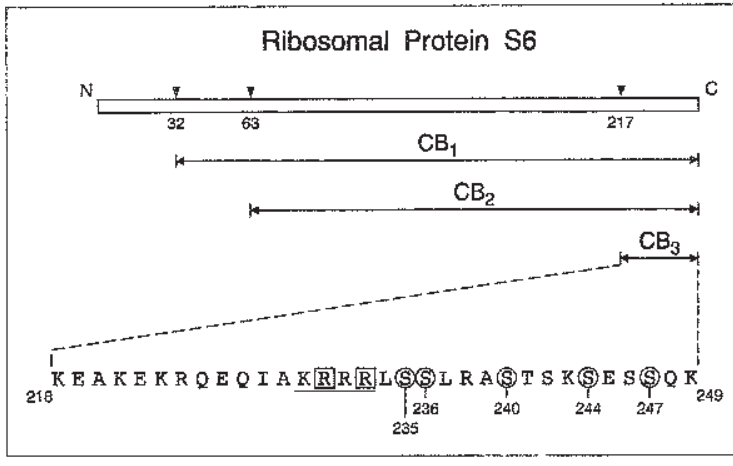



*Figure 2:* A model showing the location of the phosphorylation sites within S6. Phosphorylated residues are circled and arrows indicate chymotrypsin cleavage sites.

pathway responsible for controlling this event, would be greatly facilitated by the identification of the kinase that controls this response.

### *p70$^{s6k}$/p85$^{s6k}$*

A number of laboratories set out to identify the S6 kinase and a number of candidates emerged (see 2). However, none of these enzymes was capable of phosphorylating S6 to high stoichiometry nor were their modes of activation consistent with mitogenic stimulation. At the time our laboratory set out to search for the S6 kinase, it was obvious to us that we were looking for a novel sort of kinase whose activity was controlled by phosphorylation/dephosphorylation. Therefore we set up extraction procedures with cells in culture employing phosphatase inhibitors in the buffer (9). This lead to the finding that extracts from serum-stimulated cells were 30-fold more efficient in phosphorylating S6 in exogenously added 40S ribosomes than extracts from quiescent cells (Fig. 3). By tryptic

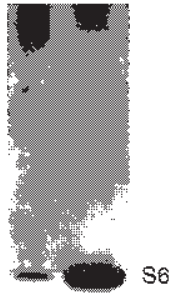



*Figure 3:* Assay of S6 kinase activity from quiescent cells (1) or a parallel culture (2) of cells treated with serum for 60 min. Extracts were prepared in the presence of phosphatase inhibitors (after reference 9).

phosphopeptide analysis, all the sites of phosphorylation in S6 found in vivo were found in the in vitro phosphorylated protein, arguing that the correct molecule was present in these extracts (9). More importantly, no activity could be detected in the absence of phosphatase inhibitors. This finding supported the hypothesis that kinase cascades are triggered by mitogens as well as oncogenes, and eventually led to the identification of a number of other mitogen-activated kinases, most notably the MAP kinases and MEK kinases (10, 11).

The $p70^{s6k}$ was purified, partial sequence information obtained, the cDNA cloned, and peptide antibodies generated (see 1). These studies revealed that along with the $p70^{s6k}$ there was a second isoform of the kinase which was identical to the $p70^{s6k}$ but which contained a 23 amino acid extension at its amino-terminus (Fig. 4). Further studies went on to reveal that this second isoform of the kinase is constitutively targeted to the nucleus (12). More recent experiments have shown that both isoforms are derived from a common gene, and that the $p85^{s6k}$ has a weak translation initiation start site which gives rise to the $p70^{s6k}$ isoform by translational read through and initiation at the second AUG start site, which has a strong

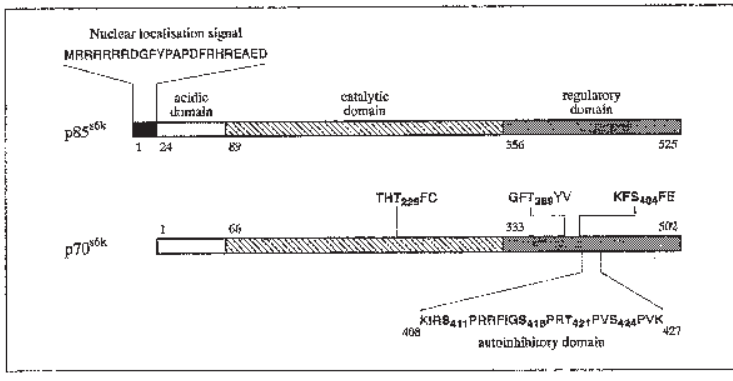



*Figure 4:* A model of $p70^{s6k}/p85^{s6k}$ depicting sites of phosphorylation, nuclear targeting sequence and putative auto inhibitory domain.

consensus translation start site (Y. Chen and S.C. Kozma, unpublished). Finally, antibodies generated to either isoform when injected into either the cytoplasm or the nucleus of quiescent cells severely suppressed mitogen-induced $G_1$ progression, arguing that both isoforms play important roles in mitogenesis (12, 13).

## *$p70^{s6k}/p85^{s6}$ Activation*

Initial studies showed that phosphatase inhibitors were required to obtain an active form of the kinase from extracts of mitogenically stimulated cells (9). These studies led to the finding that kinase activation is associated with phosphorylation and that removal of phosphate from the kinase with specific phosphatases leads to its immediate inactivation (14). Two sets of phosphorylation sites have now been shown to be associated with kinase activation (15, 16). The first set of sites were shown to reside in a putative autoinhibitory domain of the kinase which has minimal but significant homology with the substrate S6 (Fig. 4). These sites all display S/TP motifs. The second set of sites, whose dephosphorylation is selectively induced by the immunosuppressant rapamycin (see below), are instead flanked by large hydrophobic residues and lie

in the T loop, or activation loop, of the kinase (12) and in the linker region immediately upstream of the autoinhibitory region (Fig. 4). From mutational analysis, it appears that the S/TP sites (along with S404) play a modulatory role in regulating $p70^{s6k}$ activity whereas sites T229 and T389 are critical for kinase activity. Surprisingly, even though this was the first mitogen-activated kinase described, the kinases lying upstream have yet to be elucidated. The complexity of this problem is further magnified by the fact that there may be more than one kinase involved in the activation process, as indicated by the different phosphorylation motifs, and that they may be mutually interdependent in a hierarchal fashion to bring about kinase activation (16).

*$p70^{s6k}$ – S6 Signalling pathway*

Initially it was hypothesized that the signalling pathway leading to activation of $p70^{s6k}$ was directly coupled to the activated receptor by MAP kinase (18). However, studies from this laboratory, as well as others, suggested instead that the $p70^{s6k}$ was not a target for MAP kinase phosphorylation and that instead it resided on a novel signalling pathway (see 1). Recent studies employing either dominant negative mutants or putative upstream signalling molecules, such as those for the protooncogenes $p21^{ras}$ and $p74^{raf}$, combined with point mutants of the PDGF receptor have shown that $p70^{s6k}$/$p85^{s6k}$ resides on a previously unknown signalling pathway which bifurcates from that of the MAP kinase at the level of a unique docking site on the receptor (19). Studies from others have indicated that the molecule triggering this pathway is the phosphatidylinositol (3) kinase, PI3K (20), though this point has yet to be established (21). Two recent studies have also implicated a second kinase, termed RAC-PK or Akt, as well as a PI3K homologue, termed FRAP (22), as upstream components of the $p70^{s6k}$ signalling pathway. A model including these postulated components is depicted in Fig. 5. Obviously a powerful tool in resolving these issues will be the $p70^{s6k}$ phosphorylation sites associated with kinase activation (16).

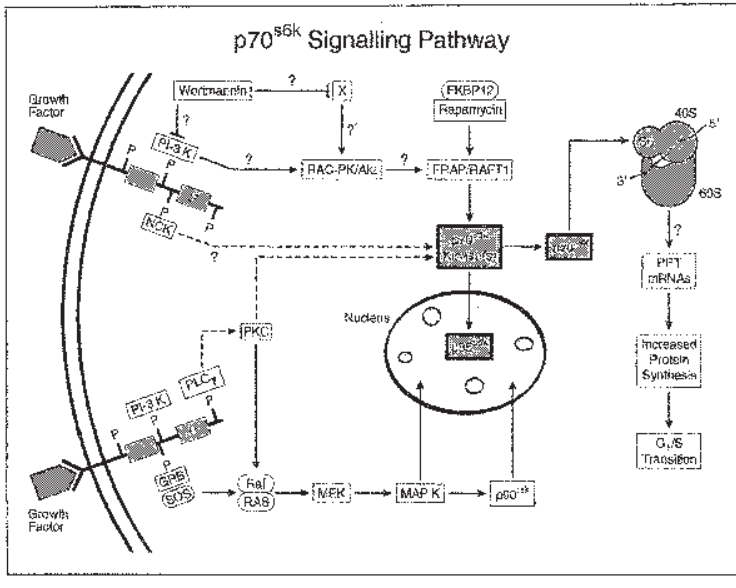



*Figure 5:* Signalling pathway leading to $p70^{s6k}$/$p85^{s6k}$ activation.

## *Rapamycin and $p70^{s6k}$*

Three years ago, it was shown that the highly touted immunosuppressant rapamycin (23) selectively blocks $p70^{s6k}$ activation without affecting other mitogen-activated kinases (see 2). Studies from this laboratory showed that this effect was selective for a subset of phosphorylation sites, $T_{229}$, $T_{389}$, $S_{404}$ and $S_{411}$ (Fig. 3). More recent studies have shown that the principal target of rapamycin-induced $p70^{s6k}$ inactivation is $T_{389}$ and that conversion of this site to an acidic residue confers constitutive activity and rapamycin resistance on the kinase. Just as interesting, treatment of cells with rapamycin repressed the translational up-regulation of the 5'polypyrimidine tract family of mRNAS (24, 25), a family of mRNAs whose translational regulation we had previously shown be selectively controlled (5). This effect is exerted at concentrations of rapamycin that either block or suppress proliferation, depending on the cell type.

In parallel they blocked $p70^{s6k}$ activation and S6 phosphorylation (24). Preliminary studies employing mutant chimeric mRNAs carrying altered polypyrimidine tracts together with rapamycin-resistant forms of the kinase demonstrate that the inhibitory effects are exerted through $p70^{s6k}$ and the polypyrimidine tract (H.B.J. Jefferies, C. Reinhard, O. Meyuhas, and G. Thomas inpreparation). Present experiments are aimed at determining whether these effects are exerted through phosphorylation of S6. It could be envisaged that phosphorylated S6 (i) interacts directly with polypyrimide tract, (ii) complexes with proteins bound to the tract or (iii) alters the mRNA binding site (Fig. 6), any of which may lead to increased translation of these mRNAs.

*Perspective*

Over the years, the study of S6 phosphorylation has revealed the existence of a complex signalling pathway that exerts an effect on mitogenesis through the translational upregulation of a family of essential mRNAs. However, many issues still need to be resolved,

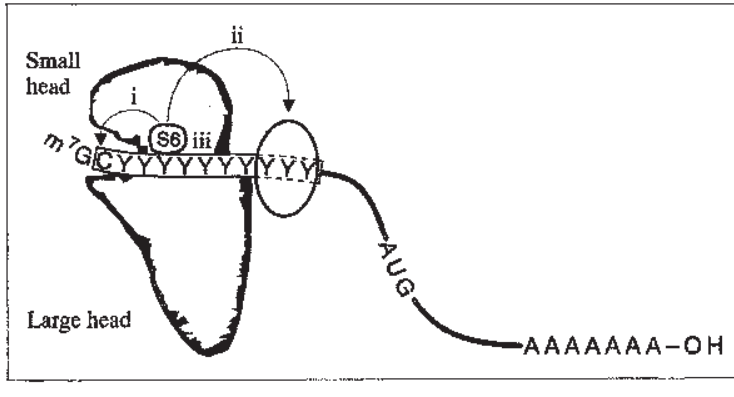



*Figure 6:* Model depicting 80S ribosome with mRNA bound. Phosphorylated S6 is hypothesized to influence the translation of polypyrimidine tract mRNAs by directly (i) recognising the tract, (ii) a protein that binds to the tract or (iii) altering the activity of the 40S ribosome for mRNA (after reference 3).

including (i) the identification of the upstream components of this pathway and (ii) the role of the individual phosphorylation sites in S6 in regulating translation, and those in $p70^{s6k}$ for controlling its activity. This will obviously be fruitful ground for the next generation of young scientists who have been taken with the field of signal transduction.

*Acknowledgements*

I am indebted to a great number of people whose support has led to presentation of this award. I would first like to thank Dr. M. Simon (California Institute of Technology) for exposing me to the excitement of science as an undergraduate student. Next I would like to pay tribute to Dr. H.F. Noller (University of California, Santa Cruz), who continued to build on Dr. Simons' teachings and who, as my thesis advisor, taught me that the essence of science is ideas. I am also grateful to many members of the Friedrich Miescher Institute and Ciba-Geigy AG who have nurtured my career over the last 20 years in Basel. Initially, it was Drs. Monard and R. Bürk who supported me as a candidate for Junior Group Leader at the Friedrich Miescher Institute. Later it was past Directors of the Institute, Profs. E. Reich and K. Heussler who continued to further this developmental process. For the past 10 years, it has been Prof. M. Burger who not only served as a close scientific consultant as Director of the Institute, but put himself as an equal in helping me to work my way through difficult growing pains. Throughout my tenure at the Friedrich Miescher Institute it was Michel Siegmann, my technician, who not only carried out much of the experimental studies described here, but maintained a wonderful ambience in which to work. Finally, I would like to thank Dr. Sara C. Kozma, with whom I direct the laboratory as well as my life. I would especially like to thank Sara for pointing out to me that both in science and life the limit is where you place it.

# REFERENCES


1. Kozma, S.C. and Thomas, G. (1994). p70$^{s6k}$/p85$^{s6k}$: mechanism of activation and role in mitogenesis. Seminars in Cancer Biology 5, 255–266.

2. Ferrari, S. and Thomas, G. (1994). S6 phosphorylation and the p70$^{s6k}$/p85$^{s6k}$. CRC Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 29, 385–413.

3. Stewart, M.J. and Thomas, G. (1994). Mitogenesis and protein synthesis: A role for ribosomal protein S6 phosphorylation? BioEssays 16, 1–7.

4. Levy, S., Avni, D., Hariharan, N., Perry, R.P., and Meyuhas, O. (1991). Oligopyrimidine tract at the 5' end of mammalian ribosomal protein mRNAs is required for their translational control. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 3319–3323.

5. Jefferies, H.B.J., Thomas, G., and Thomas, George. (1994). Elongation factor-1a mRNA is selectively translated following mitogenic stimulation. J. Biol. Chem. 269, 4367–4372.

6. Krieg, J., Hofsteenge, J., and Thomas, G. (1988). Identification of the 40 S ribosomal protein S6 phosphorylation sites induced by cycloheximide. J. Biol. Chem. 263, 11473–11477.

7. Thomas, G., Martin-Pérez, J., Siegmann, M., and Otto, A.M. (1982). The effect of serum, EGF, PGF$_{2\alpha}$, and insulin on S6 phosphylation and the initiation of protein and DNA synthesis. Cell 30, 235–242.

8. Duncan, R. and McConkey, E.H. (1982). Preferential utilization of phosphorylated 40-S ribosomal subunits during initiation complex formation. Eur. J. Biochem. 123, 535- 538.

9. Novak-Hofer, I. and Thomas, G. (1984). An activated S6 kinase in extracts from serum- and epidermal growth factor-stimulated Swiss 3T3 cells. J. Biol. Chem. 259, 5995–6000.

10. Ray, L.B. and Sturgill, T.W. (1987). Rapid stimulation by insulin of a serine/threonine kinase in 3T3-L1 adipocytes that phosphorylates microtubule-associated protein 2 in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 1502–1506.

11. Ahn, N.G., Seger, R., Bratlien, R.L., Diltz, C.D., Tonks, N.K., and Krebs, E.G. (1991). Multiple components in an epidermal growth factor-stimulated protein kinase cascade. J. Biol. Chem. 266, 4220–4227.

12. Reinhard, C., Fernandez, A., Lamb, N.J.C., and Thomas, G. (1994). Nuclear localization of p85$^{s6k}$: functional requirement for entry into S phase. EMBO J. 13, 1557–1565.

13. Lane, H.A., Fernandez, A., Lamb, N.J.C., and Thomas, G. (1993). p70$^{s6k}$ function is essential for G1 progression. Nature 363, 170–172.

14. Ballou, L.M., Siegmann, M., and Thomas, G. (1988). S6 kinase in quiescent Swiss 3T3 cells is activated by phosphorylation in response to serum treatment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 7154–7158.

15. Ferrari, S., Bannwarth, W., Morley, S.J., Totty, N.F., and Thomas, G. (1992). Activation of p70$^{s6k}$ is associated with phosphorylation of four clustered sites displaying Ser/Thr-Pro motifs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 7282–7285.

16. Pearson, R.B., Dennis, P.B., Han, J.W., Williamson, N.A., Kozma, S.C., Wettenhall, R.E.H., and Thomas, G. (1995). The principal target of rapamycin-induced p70$^{s6k}$ inactivation is a novel phosphorylation site within a conserved hydrophobic domain. EMBO J. in press.

17. Marshall, C.J. (1994). Hot lips and phosphorylation of protein kinases. Nature 367, 686.

18. Gregory, J.S. (1989). An insulin-stimulated ribosomal protein S6 kinase from rabbit liver. J. Biol. Chem. 264, 18397–18340.

19. Ming, X.F., Burgering, B.M.Th., Wennström, S., Claesson-Welsh, L., Heldin, C.H., Bos, J.L., Kozma, S.C., and Thomas, G. (1994). Activation of p70/p85 S6 kinase by a pathway independent of p21$^{ras}$. Nature 371, 426–429.

20. Chung, J., Grammer, T.C., Lemon, K.P., Kazlauskas, A., and Blenis, J. (1994). PDGF- and insulin-dependent pp70$^{s6k}$ activation mediated by phosphatidylinositol-3-OH kinase. Nature 370, 71–75.

21. Downward, J. (1994). Regulating S6 Kinase. Nature 371, 378–379.

22. Downward, J. (1995). A target for PI(3) kinase. Nature 376, 553–554.

23. Chung, J., Kuo, C.J., Crabtree, G.R., and Blenis, J. (1992). Rapamycin-FKBP12 specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases. Cell 69, 1227–1236.

# PEER-REVIEWED JOURNAL PUBLICATIONS


1. Noller, H.F., Chang, C., Thomas, G., Aldridge, J.: Chemical modifications of the transfer RNA and polyuridylic acid binding sites of Escherichia coli 30S subunits. J. Mol. Biol. 61, 669–679 (1971).

2. Moore, V., Atchinson, R.E., Thomas, G., Moran, M., Noller, H.F.: Identification of a ribosomal protein essential for peptidyl transferase activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 844–848 (1975).

3. Thomas, G., Sweeney, R., Chang, C., Noller, H.F.: Identification of proteins functionally altered by chemical modification of the tRNA and polyU binding sites of 30S ribosomal subunits. J. Mol. Biol. 95, 91–102 (1975).

4. Bear, D.G., Ng, R., Van Derveer, D., Johnson, N.P., Thomas, G., Schleich, T., Noller, H.F.: Alteration of polynucleotide secondary structure by ribosomal protein S1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 1824–1828 (1976).

5. Thomas, G., Siegmann, M., Bowman, P.D., Gordon, J.: The isolation and analysis of polysomes and ribosomal RNA from cells growing in monolayer culture. Expt. Cell Res. 108, 253–258 (1977).

6. Thomas, G., Gordon, J., Rogg, H.: $N^4$-acetyl cytidine: a previously unidentified labile component of the small subunit of eukaryotic ribosomes. J. Biol. Chem. 253, 1101–1105 (1978).

7. Haselbacher, G.K., Humbel, R.E., Thomas, G.: Insulin-like growth factor, Insulin or serum increase phosphorylation of ribosomal protein S6 during transition of stationary chick embryo fibroblasts into early $G_1$ phase of the cell cycle. FEBS Lett. 100, 185–190 (1979).

8. Thomas, G., Siegmann, M., Gordon, J.: Multiple phosphorylation of ribosomal protein S6 during transition of quiescent 3T3 cells into early $G_1$ and cellular compartmentalization of the phosphate donor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 3952–3956 (1979).

9. Thomas, G., Gordon, J.: Regulation of protein synthesis during the shift of quiescent animal cells into the proliferative state. Cell Biol. Int. Rept. 3, 307–320 (1979).

10. Thomas, G., Siegmann, M., Kubler, A.M., Gordon, J., Jimenez de Asua, L.: Regulation of 40S ribosomal protein S6 phosphorylation in Swiss mouse 3T3 cells. Cell 19, 1015–1023 (1980).

11. Thomas, G., Thomas, G., Luther, H.: Transcriptional and translational control of cytoplasmic proteins following serum stimulation of quiescent Swiss 3T3 cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 5712–5716 (1981).

12. Nielsen, P., Thomas, G., Maller, J.: Increased phosphorylation of ribosomal protein S6 during meiotic maturation of Xenopus oocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 2937–2941 (1982).

13. Nielsen, P., Manchester, K., Towbin, H., Gordon, J., Thomas, G.: The phosphorylation of ribosomal protein S6 in rat tissues following cycloheximide injection, in diabetes, and after denervation of diaphram. J. Biol. Chem. 257, 12316–12321 (1982).

14. Thomas, G., Martin-Pérez, J., Siegmann, M., Otto, A.: The effect of serum, EGF, $PGF_{2\alpha}$, and insulin on S6 phosphorylation and the initiation of protein and DNA synthesis. Cell 30, 235–242 (1982).

15. Martin-Pérez, J., Thomas, G.: Ordered phosphorylation of 40S ribosomal protein S6 after serum stimulation of quiescent 3T3 cells Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 926–930 (1983).

16. Martin-Pérez, J., Thomas, G., Novak-Hofer, I., Thomas, G.: Activation of S6 phosphorylation: its possible role in the regulation of protein synthesis. Cell Biol. Int. Rept. 7, 501–502 (1983).

17. Thomas, G., Thomas, G.: Expression of mRNA is regulated at both the transcriptional and translational levels following serum stimulation of quiescent 3T3 cells. Mol. Biol. Rept. 9, 147 (1983).

18. Martin-Pérez, J., Siegmann, M., Thomas, G.: EGF, $PGF_{2\alpha}$ and insulin induce the phosphorylation of identical S6 peptides in Swiss mouse 3T3 cells: effect of cAMP on early sites of phosphorylation. Cell 36, 287–294 (1984).

19. Novak-Hofer, I., Thomas, G.: An activated S6 kinase in extracts fro serum- and epidermal growth factor-stimulated Swiss 3T3 cells. J. Biol. Chem. 259, 5995–6000 (1984).

20. Novak-Hofer, I., Thomas, G.: Epidermal growth factor-mediated activation of an S6 kinase in Swiss Mouse 3T3 cells. J. Biol. Chem. 260, 10314–10319 (1985).

21. Martin-Pérez, J., Rudkin, B.B., Siegmann, M., Thomas, G.: Activation of ribosomal protein S6 phosphorylation during meiotic maturation o Xenopus laevis oocytes: in vitro ordered appearance of S6 phosphopeptides. EMBO J. 5, 725–731 (1986).

22. Thomas, G., Thomas, G.: Translational control of mRNA expression during the early mitogenic response in Swiss Mouse 3T3 cells: Identification of specific proteins. J. Cell Biol. 103, 2137–2144 (1986).

23. Ballou, L.M., Jenö, P., Thomas, G.: Protein phosphatase 2A inactivates the mitogen-stimulated S6 kinase from Swiss 3T3 cells. J. Biol. Chem., 263, 1188–1194 (1988).

24. Jenö, P., Ballou, L.M., Novak-Hofer, I., Thomas, G.: Identification and characterization of a mitogen-activated S6 kinase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 406–410 (1988).

25. Krieg, J., Hofsteenge, J., Thomas, G. Identification of 40S ribosomal protein S6 phosphorylation sites induced by cycloheximide. J. Biol. Chem., 263, 11473–11477 (1988).

26. Olivier, A.R., Ballou, L.M., Thomas, G. Differential regulation of S6 phosphorylation by insulin and EGF in Swiss Mouse 3T3 Cells: Insulin activation of type 1 phosphatase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4720–4724 (1988).

27. Ballou, L.M., Siegmann, M., Thomas, G. S6 kinase in quiescent Swiss mouse 3T3 cells is activated by phosphorylation in response to serum treatment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 85, 7154–7158 (1988).

28. Jenö, P., Jäggi, N., Luther, H., Siegmann, M., Thomas, G. Purification and characterization of a ribosomal protein S6 kinase from vanadate stimulated Swiss 3T3 cells. J. Biol. Chem., 264, 1293–1297 (1989).

29. Kozma, S.C., Ferrari, S., Thomas, G. Unmasking a growth factor- and oncogene-activated S6 phosphorylation-dephosphorylation cascade. Cell Signalling, 1, 219–225 (1989).

30. Šuša, M., Olivier, A.R., Fabbro, D., Thomas, G. EGF induces biphasic S6 kinase activation: late phase is protein kinase C-dependent and contributes to mitogenicity. Cell, 57, 817–824 (1989).

31. Kozma, S.C., Lane, H.A., Ferrari, S., Luther, H., Siegmann, M., Thomas, G. A stimulated S6 kinase from rat liver: identity with the mitogen-activated S6 kinase of 3T3 cells. EMBO J., 8, 4125–4132 (1989).

32. Šuša, M., Thomas, G. Identical $M_r$ 70,000 S6 kinase is activated biphasically by EGF: a unique phosphopeptide characterizes the late phase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 7040–7044 (1990).

33. Kozma, S.C., Ferrari, S., Bassand, P., Siegmann, M., Totty, N., Thomas, G. Cloning of the mitogen-activated S6 kinase from rat liver reveals a novel enzyme of the second messenger subfamily. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 7365–7369 (1990).

34. Olivier, A.R., Thomas, G. Three forms of phosphatase type 1 in Swiss 3T3 fibroblasts: free catalytic subunit appears to mediate S6 dephosphorylation. J. Biol. Chem., 265, 22460–22466 (1990).

35. Ballou, L.M., Luther, H., Thomas, G. MAP2 kinase and M,70K S6 kinase lie on distinct signalling pathways. Nature, 349, 348–350 (1991).

36. Ferrari, S., Bandi, H.R., Hofsteenge, J., Bussian, B.M., Thomas, G. Mitogen-activated M, 70,000 S6 kinase: Identification of in vitro 40S ribosomal S6 phosphorylation sites. J. Biol. Chem., 266, 22 770–22 775 (1991).

37. Thomas, G. MAP kinase by any other name smells just as sweet. Cell, 68, 3–6 (1992).

38. Flotow, H., Thomas, G. Substrate recognition determinants of the mitogen-activated 70K S6 kinase from rat liver. J. Biol. Chem. 267, 3074–3078 (1992).

39. Šuša, M., Vulević, D., Lane, H.A., Thomas, G. Inhibition or down-regulation of PKC attenuates late phase $p70^{s6k}$ activation induced by EGF, but not by PDGF or insulin. J. Biol. Chem. 267, 6905–6909 (1992).

40. Reinhard, C., Thomas, G., Kozma, S.C. A single gene encodes two isoforms of the p70 S6 kinase: Activation upon mitogenic stimulation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89, 4052–4056 (1992).

41. Lane, H.A., Morley, S.J., Doréc, M., Kozma, S.C., Thomas, G. Identification and early activation of a Xenopus laevis $p70^{s6k}$ following progesterone-induced meiotic maturation. EMBO J. 11, 1743–1749 (1992).

42. Ferrari, S., Bannwarth, W., Morley, S.J., Totty, N.F., Thomas, G. Activation of $p70^{s6k}$ is associated with phosphorylation of four clustered sites displaying Ser/Thr-Pro motifs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 77282–77286 (1992).

43. Bandi, H.R., Ferrari, S., Krieg, J., Meyer H.E., Thomas, G. Identification of 40S ribosomal protein S6 phosphorylation sites in Swiss mouse 3T3 fibroblasts with serum. J. Biol. Chem. 268, 4530–4533 (1993).

44. Kozma, S.C., McGlynn, E., Siegmann, M., Reinhard, C., Ferrari, S. and Thomas, G. Active baculovirus recombinant $p70^{s6k}$ and $p85^{s6k}$ produced as a function of infectious response. J. Biol. Chem. 268, 7134–7138 (1993).

45. Lane, H.A., Lamb, N.C.J. and Thomas, G. $p70^{s6k}$ function is essential for $G_1$ progression. Nature 363, 170–172 (1993).

46. Ferrari, S., Pearson, R.B., Siegmann, M., Kozma, S.C. and Thomas, G. The immunosuppressant rapamycin induces inactivation of $p70^{s6k}$ through dephosphorylation of a novel set of sites. J. Biol. Chem. 268, 16091–16094 (1993).

47. Reinhard, C., Fernandez, A., Lamb, N.J.C. and Thomas, G. Nuclear localization of $p85^{s6k}$: functional requirement for cell survival an entry into S phase. EMBO 13, 1557–1565 (1994).

48. Jefferies, H.B.J., Thomas, G. and Thomas, G. Protein synthesis elongation factor-1α mRNA is selectively translated following mitogenic stimulation. J. Biol. Chem. 269, 4367–4372 (1994).

49. Jefferies, H.B.J., Reinhard, C., Kozma, S.C. and Thomas, G. Rapamycin selectively represses translation of the «polypyrimidine tract» mRNA family. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91, 4441–4445 (1994).

50. Ming, X-F., Burgering, B.M.Th., Wennström, S., Claesson-Welsh, L., Heldin, C-H., Bos, J.L., Kozma, S.C. and Thomas, G. Activation of $p70/85^{s6k}$ by a pathway independent of $p21^{ras}$. Nature 371, 426–429 (1994).

51. Han, J-W., Pearson, R.B., Dennis, P.B. and Thomas, G. Rapamycin and wortmannin reveal two interdependent pathways which regulate mitogenic activation of $p70^{s6k}$. JBC. In press. (1995).

52. Pearson, R.B., Dennis, P.B., Han, J-W., Williamson, N. A. Kozma, S.C., Wettenhall, R.E.H. and Thomas G. The principal target of rapamycin-induced $p70^{s6k}$ inactivation is a novel phosphorylation site within a conserved hydrophobic domain. EMBO J. (In press. (1995).

# INVITED ARTICLES

1. Thomas, G.: Identification of proteins involved in Escherichia coli 30S and 50S ribosomal functional sites. Thesis, University of California, Santa Cruz (1975).

2. Gordon, J., Jimenez de Asua, L., Siegmann, M., Kübler, A.M., Thomas, G.: Compartmentalization of phosphate donor pool for ribosomal protein S6 before and after stimulation of quiescent mouse fibroblast cells with serum, and non-dependence of the phosphorylation on cAMP pools. In: Regulation of Macromolecular Synthesis by Low Molecular Weight Mediators. (eds. G. Koch and D. Richter) pp 263–272 (1979).

3. Thomas, G.: Regulation of 40S ribosomal protein S6 phosphorylation during $G_0/G_1$ transition of the cell cycle. In: Protein Phosphorylation and Bio-Regulation. (eds. G. Thomas, E.J. Podesta and J. Gordon, FMI-EMBO Workshop, Basel, 1979) S. Karger, Basel, pp 102–110 (1980).

4. Thomas, G., Podesta, E., Gordon, J. (eds.).: Protein Phosphorylation and Bio-Regulation. FMI-EMBO Workshop, Basel, S. Karger, Basel (1980).

5. Thomas, G., Siegmann, M., Gordon, J., Jimenez de Asua, L., Martin-Pérez, J., Nielsen, P.: Serum-stimulation of quiescent 3T3 mouse cells to proliferate leads to increased phosphorylation of 40S ribosomal protein S6. In: Protein Phosphorylation. Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation (eds. O. Rosen and E. Krebs; Cold Spring Harbor Laboratory, 1980) Vol. 8, pp. 783–799 (1981).

6. Gordon, J., Nielsen, P., Manchester, K., Towbin, H., Jimenez de Asua, L., Thomas, G.: Criteria for the establishment of the biological significance of ribosomal protein phosphorylation. In: Current Topics in Cell Regulation. (eds. B. Horecker and E. Stadtman, Academic Press, New York) 21, 89–99 (1982).

7. Jimenez de Asua, L., Otto, A.M., Ulrich, M.O., Martin-Pérez, J., Thomas, G.: The regulation of DNA replication in animal cells by prostaglandin $PGF_{2\alpha}$. In: Prostaglandins and Cancer. Series on Prostaglandins and Medicine. (eds. R. Bockman, K. Hoon, T. Powles and P. Ranwell, Alan Liss, New York), pp. 309–331 (1982).

8. Thomas, G.: Phosphorylation, activation of protein synthesis and alteration of mRNA expression in quiescent 3T3 cells. In: Progress in Brain Research. (eds. W.H. Gispen and A. Routtenberg, Elsevier Biomedical Press) 56, 179–194 (1982).

9. Thomas, G., Novak-Hofer, I., Martin-Pérez, J., Thomas, G., Siegmann, M.: EGF-mediated phosphorylation of 40S ribosomal protein S6 in Swiss Mouse 3T3 cells. In: Cancer Cells Vol. 3 (eds. J. Feramisco, B. Ozzane and C. Stiles,Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York) pp. 33–39 (1985).

10. Novak-Hofer, I., Martin-Pérez, J., Thomas, G., Thomas, G.: Epidermal growth factor regulation of S6 phosphorylation during the mitogenic response. In: Hormones and Cell Regulation (ed. J. Nunez, Elsevier, New York) Vol. 139, 181–197 (1986).

11. Thomas, G.: EGF and vanadate activation and desensitization of S6 phosphorylation: regulation of a common enzyme. In: Oncogenes and Growth Control (eds. T. Graf and P. Kahn, Springer-Verlag, New York), pp. 177–183 (1986).

12. Martin-Pérez, J., Thomas, G.: Phosphopeptide analysis of 40S ribosomal protein S6. In: Peptide Growth Factors, Methods of Enzymology. (eds. D. Barnes and D. Sirbasku, Academic Press, New York) Vol. 146, 369–376 (1987).

13. Siegmann, M., Thomas, G.: Separation of the multiple phosphorylated forms of 40S ribosomal protein S6 by two- dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. In: Peptide Growth Factors, Methods of Enzymology. (eds. D. Barnes and D. Sirbasku, Academic Press, New York) Vol. 146, 362–369 (1987).

14. Thomas, G.: S6 phosphorylation, activation of protein synthesis and the mitogenic response. In: Signal Transduction and Protein Phosphorylation (eds. L. Heilmeyer and E. Fischer, Pellum Press, London), Vol. 135, 375–381 (1987).

15. Thomas, G.: Interferon-induced eIF-2a phosphorylation. In: Signal Transduction and Protein Phosphorylation (eds. L. Heilmeyer and E. Fischer, Pellum Press, London), Vol. 135, 383–389 (1987).

16. Ballou, L.M., Jenö, P., Thomas, G.: Inactivation of an S6 Kinase by Protein Phosphatases. In: Signal Transduction and Protein Phosphorylation, NATO ASI Series (eds. L. Heilmeyer and E. Fischer, Pellum Press, London), Vol. 135, 391–396 (1987).

17. Ballou, L.M., Jenö, P., Thomas, G.: Control of S6 Phosphorylation during the Mitogenic Response. In: Advances in Post-Translational Modifications and Ageing. (ed. V. Zappia, P. Galetti, R. Porta and F. Wold, Plenum Press, London), 445–452 (1988).

18. Krieg, J., Olivier, A.R., Thomas, G. Analysis of 40S Ribosomal Protein S6 Phosphorylation During the Mitogenic Response. In: Methods in Enzymology (eds. K. Moldave and H.F. Noller, Jr.), 164, 575–581 (1988).

19. Ballou, L.M., Jenö, P., Friis, B., Thomas, G. Regulation of S6 Phosphorylation During the Mitogenic Response. In: Gene Expression and Regulation: The Legacy of Luigi Gorini, (ed. A. Torrian), Elsevier, Amsterdam, 333–342 (1988).

20. Ballou, L.M., Olivier, A.R., Jenö, P., Thomas, G. S6 Phosphorylation: Control at Multiple Levels by Phosphatases 1 and 2A. In: Advances in Protein Phosphatases (eds. W. Merlevede and J. Di Salvo, Leuven University Press), 5, 425–446 (1989).

21. Ferrari, S., Thomas, G. A Kinase Cascade Linking Growth Factor-Receptor Activation to Initiation of Protein Synthesis. In: Mol. Cell. Biol. Life Science Advances (ed. J.C. Alexander, Compilers International), 8, 35–47 (1989).22.

22. Jenö, P., Ballou, L.M., Thomas, G.: Growth Factor and Oncogene-Mediated S6 Phosphorylation During the Mitogenic Response: A Novel S6 Kinase. In: Molecular Mechanisms in Cellular Growth and Differentiation (ed. Bellev, A., P&S Biomedical Sciences Symposia), 12, 87–92 (1987).

23. Olivier, A.R., Thomas, G. Multiple-Step Regulation of S6 Phosphorylation by a Protein Kinase and Phosphatase. In: Growth Regulation and Carcinogenesis (ed. W.R. Pauklovits, CRC-Uniscienc Monograph) II, 163–173 (1991).

24. Olivier, A.R. and Thomas, G.: Beyond the S6 Kinase and S6 Phosphatase. In: Growth Regulation and Carcinogenesis (ed. W.R.Pauklovits, CRC-Uniscience Monograph) II, 175–178 (1991).

25. Ferrari, S., Thomas, G.: Microscale and Macroscale Purification Methods for Protein Kinases. In: Protein Phosphorylation, Methods in Enzymology (eds. T. Hunter and B.M. Sefton, Academic Press, New York), 200, 159–169 (1991).

26. Jenö, P. and Thomas, G.: Affinity Purification of Kinases Using ATP and Amino Acid Analogues. In: Protein Phosphorylation, Methods in Enzymology (eds. T. Hunter and B.M. Sefton, Academic Press, New York) 200, 178–187 (1991).

27. Lane, H., Thomas, G.: The Purification and Properties of S6 Kinase from Rat Liver and 3T3 Cells. In: Protein Phosphorylation, Methods in Enzymology (eds. T. Hunter and B.M. Sefton, Academic Press, New York) 200, 268–291 (1991).

28. Hümbelin, M., Thomas, G. Covalent Modification of Translational Components. In: Translation in Eukaryotes (ed. H. Trachsel, CRC Press), 231–242 (1991).

29. Olivier, A.R. and Thomas, G.: Regulation of S6 Dephosphorylation by the Free Catalytic Subunit of Phosphatase 1. In: Advances in Protein Phosphatases (eds. W. Merlevede, P. Cohen, J. DiSalvo, E. Fischer, W. Stalmans) 6, 211–225 (1991).

30. Bandi, H.R., Ferrari, S., Meyer, H.M., Thomas, G. In: Proceedings of the NATO Study Institute. L.M.G. Heilmeyer, Jr., ed.) Springer-Verlag 56, 245–249 (1991).

31. Thomas, G.: Biphasic activation of the S6 kinase: identification of signalling pathways. In: Cellular Regulation by Protein Phosphorylation (eds. L. Heilmeyer and E. Fischer, Pellum Press, London), 56, 195–205 (1991).

32. Thomas, G.: Molecular and Biochemical Characterization of the Mitogen-activated S6 Kinase: Regulation by Distinct Signalling Pathways. In: Cellular Regulation by Protein Phosphorylation (eds. L. Heilmeyer and E. Fischer, Pellum Press, London), 375–388 (1991).

33. Morley, S.J. and Thomas, G.: Cell Signalling and the Control of Protein Synthesis. In: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics (ed. C.W. Taylor), 50, 291–319 (1991).

34. Kozma, S.C. and Thomas, G.: Role of Serine Threonine Kinases in Mitogenic-Signal Transduction. In: Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology (eds. H. Grunicke and M. Schweiger), 119, 123–156 (1992).

35. Ferrari, S. and Thomas, G. The mitogen/oncogene-activated $p70^{s6}$: Its role in the $G_1/G_0$ transition. Monograph 43. Mosbacher Colloquium. Springer Verlag, Berlin, 171–176.

36. Thomas, G. (1992) The mitogen-activated $p70^{s6}$. Biochemical Society Transactions, 20, 678–681 (1992).

37. Ferrari, S., Thomas, G.: Cellular, Biochemical and Molecular Characterization of a Mitogen-activated S6 Kinase. In: CRC Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology (ed. G.P. Fasman), in press.

38. Morley, S.J. and Thomas, G. (1993) Intracellular messengers and the control of protein synthesis. In: Taylor, C.W. (ed.) Vol. 17. The International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics: Intracellular Messengers. Pergamon Press, New York, pp. 447- 483.

39. Thomas, G. (1993) Mitogen-activated signalling pathways. In: Heilmeyer, L.M.G. (ed.) Tyrosine Phosphorylation/Dephosphorylation and Down-stream Signalling. NATO ASI Series H76, pp 31–44.

40. Thomas, G. (1993) The mitogen-activated $p70^{s6k}/p85^{s6k}$. In: Heilmeyer, L.M.G. (ed.) Tyrosine Phosphorylation/Dephosphorylation and Down-stream Signalling. NATO ASI Series H76, pp 299–309.

41. Reinhard, C., Thomas, G., and Kozma, S. (1993) Expression of the $p70^{s6k}/p85^{s6k}$ isoforms from a single gene and activation following mitogenesis. In: Heilmeyer, L.M.G. (ed.) NATO ASI Series H76 99. 311–316.

42. Thomas, G. (1993) The $p70^{s6k}/p85^{s6k}$: Mechanism of activation, effects of rapamycin and role in mitogenesis. Biochemical Society Transactions, 21, 901–904.

43. Kozma, S. C. and Thomas, G. (1994) $p70^{s6k}/p85^{s6k}$: mechanism of activation and role in mitogenesis. In: Parker, P. (ed.) Seminars in Cancer Biology: Protein Kinases in Signal Transduction. Academic Press, London, vol. 5, 255–260.

44. Stewart, M. and Thomas, G. (1994). Mitogenesis and protein synthesis: The role of ribosomal protein S6 phosphorylation. BioEssays, vol. 6, 809–816.

45. Kozma, S.C. and Thomas, G. (1995) $p70^{s6k}/p85^{s6k}$ 40S ribosomal protein S6 kinase. In: Hardie, D.G. and Hanks, S. (eds.) The Protein Kinase Factsbook. Academic Press, London, vol. 1, 109–111.

46. Thomas, G. (1995) $p70^{s6k}/p85^{s6k}$ signalling pathway and S6 phosphorylation. In: Hershey, J.W.B., Mathews, M.B. and Sonenberg, N. (eds.) Translational Control. CSHL Press, NY., in press.

47. Pearson, R. and Thomas, G. (1995) $p70^{s6k}/p85^{s6k}$ and cell cycle regulation. In: Meijer, L. and Lim Tung, H.Y. (eds.) Progress in Cell Cycle research. Vol. 1. El Tree scientific Publishers, Houston, in press.

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

Heft Nr. 1 (4. Auflage 1994):
Vorwort von Bundesrätin Ruth Dreifuss
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?»

Heft Nr. 10:
Preisverleihung 1982
Festvorträge der beiden Preisträger
PD Dr. Jürgen Zapf:
«Wachstum und Wachstumsstörungen: ein gemeinsames Forschungsziel der klinischen und experimentellen Endokrinologie»
PD Dr Jean-Michel Dayer:
«Le monocyte-macrophage: un pivot entre le système immun et le tissu conjonctif dans le processus inflammatoire de l'arthrite rhumatoïde»

Heft Nr. 11:
Preisverleihung 1983
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Peter Böhlen:
«Peptides and Proteins as messengers in the communication between cells and organs»
PD Dr. Claes B. Wollheim:
«Regulation of insulin release by intracellular calcium»

Heft Nr. 12:
Preisverleihung 1984
Festvorträge der beiden Preisträger
Frau Professor Dr. Heidi Diggelmann:
«Beiträge der Retroviren zur Aufklärung grundlegender biologischer Prozesse»
Professor Dr. Jean-François Borel:
«Entwicklung und Bedeutung des Ciclosporins»

Heft Nr. 13:
Preisverleihung 1985
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Hans Thoenen:
«Entwicklungsneurobiologie; von der deskriptiven Analyse zum molekularen Verständnis»
Dr. Roberto Montesano:
«Cell-Extracellular Matrix Interactions in Organogenesis»

Heft Nr. 14:
Preisverleihung 1986
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Ueli Schibler:
«Mechanismen der gewebespezifischen Regulation von Genen»
Professor Dr. Walter Schaffner:
«Enhancer-Sequenzen und die Regulation der Gen-Transkription»

Heft Nr. 15:
Preisverleihung 1987
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Jacques Louis:
«Rôle des lymphocytes T spécifiques sur l'évolution des lésions induites par leishmania major, un parasite vivant dans les macrophages de leur hôte»
Professor Dr. Joachim H. Seelig:
«Magnetische Resonanz - ein "magnetisches Auge" zur Untersuchung der Lebensvorgänge in vivo»

Heft Nr. 16:
Preisverleihung 1988
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Jean-Dominique Vassalli:
«Protéolyse et migrations cellulaires: Multiples facettes du contrôle d'une cascade enzymatique»
PD Dr. Hans Hengartner:
«Über die immunologische Toleranz»

Heft Nr. 17:
Preisverleihung 1989
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Heini Murer:
«Parathormon: Auf dem Weg zum Verständnis seiner Wirkung im proximalen Tubulus»
Dr. Hugh Robson MacDonald:
«Selection of the T Cell Antigen Receptor Repertoire during Development»

Heft Nr. 18:

Preisverleihung 1990
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Martin E. Schwab:
«Entwicklung, Stabilisierung und Regeneration von Faserverbindungen in Gehirn und Rückenmark: Die Rolle von Nervenwachstums-Hemmstoffen»
Professor Dr. Denis Monard:
«Protéases et inhibiteurs extracellulaires dans le système nerveux»

Heft Nr. 19:

Preisverleihung 1991
Festvorträge der beiden Preisträger
PD Dr. Peter J. Meier-Abt:
«Die Ausscheidungsfunktionen der Leber: Rolle von Membrantransport-Systemen»
PD Dr. Jacques Philippe:
«Structure and pancreatic expression of the insulin and glucagon genes»

Heft Nr. 20:

Preisverleihung 1992
Festvorträge der beiden Preisträger
PD Dr. Leena Kaarina Bruckner-Tuderman:
«Molecular Pathology of the Epidermal-Dermal Interface in Skin»
Professor Dr. Jürg Tschopp:
«Das Phänomen der von Lymphozyten vermittelten Zellyse»

Heft Nr. 21:

Preisverleihung 1993
Festvorträge der drei Preisträger
Dr. Paolo Meda:
«Cell-to-cell Communication and Pancreas Secretion»
Prof. Dr. Adriano Fontana:
«Transforming Growth Factor Beta 2, ein von Tumorzellen gebildetes Zytokin mit immunparalysierender Wirkung»
Prof. Dr. Michel Aguet:
«Neue Erkenntnisse zur Biologie und Molekularbiologie der Interferone»

Heft Nr. 22:

Preisverleihung 1994
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. rer. nat. Hans Rudolf Brenner:
«Die Regulation der Expression synaptischer Transmitter-Rezeptoren während der Synapsenbildung»
Daniel Pablo Lew Professeur ordinaire de médecine:
«Signal Transduction and Ion Channels Involved in the Activation of Human Neutrophils»

## 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 Kraehenbuehl

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

1983 Prof. Dr. Peter Böhlen
PD Dr. Claes B. Wollheim

1984 Prof. Dr. Heidi Diggelmann
Prof. Dr. Jean-François Borel

1985 Prof. Dr. Hans Thoenen
Dr. Roberto Montesano

1986 Prof. Dr. Walter Schaffner
Prof. Dr. Ueli Schibler

1987 Prof. Dr. Jacques Louis
Prof. Dr. Joachim H. Seelig

1988 Prof. Dr. Jean-Dominique Vassalli
PD Dr. Hans Hengartner

1989 Prof. Dr. Heini Murer
Dr. Hugh Robson MacDonald

## EHRENTAFEL DER PREISTRÄGER

1990 Prof. Dr. Martin E. Schwab
Prof. Dr. Denis Monard

1991 PD Dr. Peter J. Meier-Abt
PD Dr. Jacques Philippe

1992 PD Dr. Leena Kaarina Bruckner-Tudermann
Prof. Dr. Jürg Tschopp

1993 Dr. Paolo Meda
Prof. Dr. Adriano Fontana } Jubiläumsjahr
Prof. Dr. Michel Aguet

1994 Prof. Dr. Hans Rudolf Brenner
Prof. Dr. Daniel Pablo Lew

1995 Prof. Dr. Jürg Reichen
Dr. George Thomas jr.