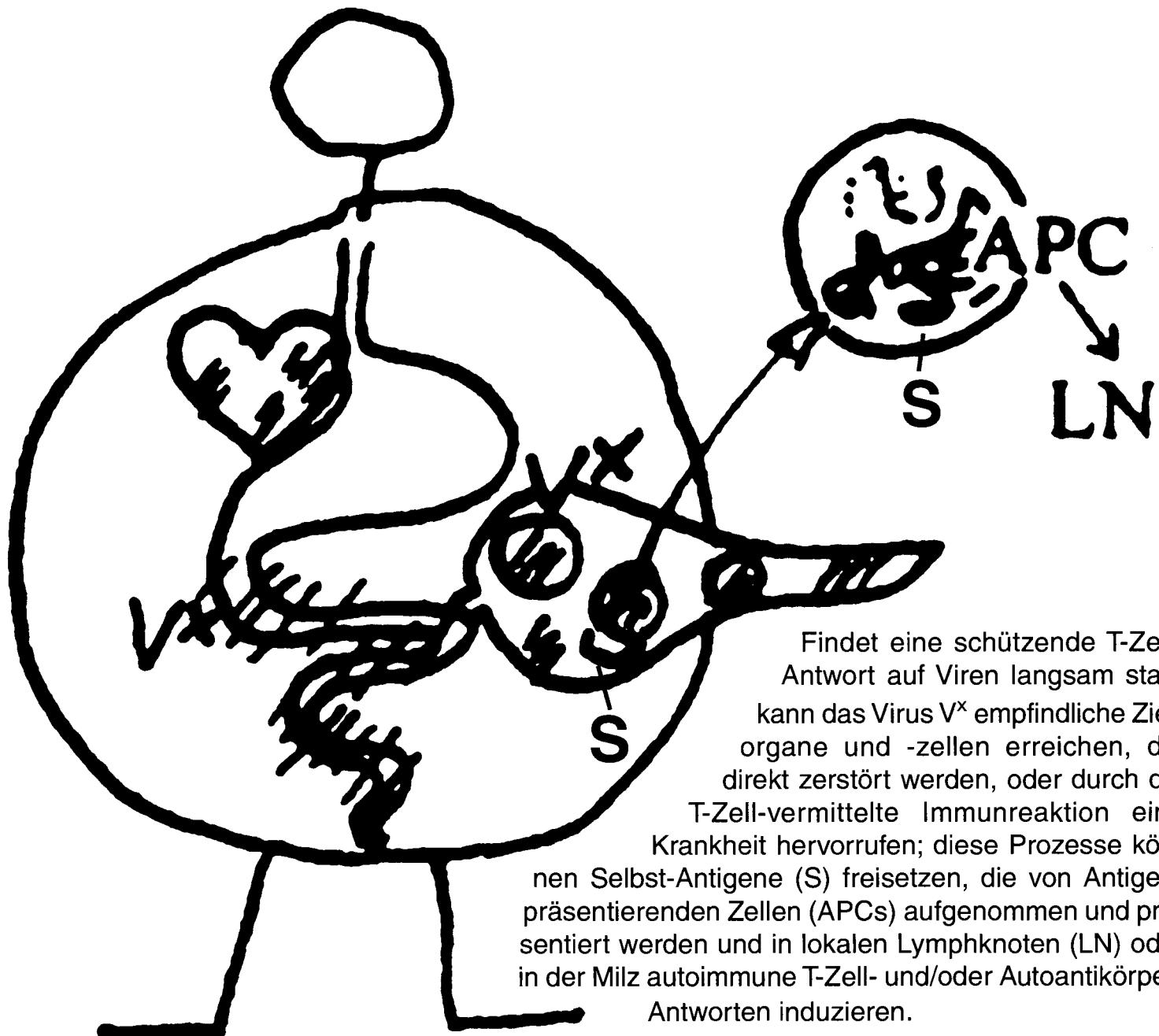


Wie induzieren Viren Autoimmunreaktionen?



Zelluläre Immunerkennung und biologische Rolle der Haupttransplantationsantigene (Nobel-Vortrag)**

Rolf M. Zinkernagel*

Das Schlüsselexperiment zur T-Zell-Spezifität

Während die Immunologie ursprünglich damit beschäftigt war, Immunität gegen infektiöse Krankheiten zu verstehen, wurden in den fünfziger, sechziger und frühen siebziger Jahren hauptsächlich Antikörper- und T-Zell-Antworten gegen leicht verfügbare, fremde Protein-Antigene oder bestimmte kleine Moleküle (Haptene) untersucht.^[1] Auch die Mechanismen bei der Abstoßung fremder Organtransplantate wurden intensiv studiert, allerdings war die biologische Funktion der hochpolymorphen Haupttransplantationsmoleküle großenteils unklar; diese werden vom Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC beim Menschen, H-2 bei Mäusen)^[2, 3] codiert. Nur wenige Forscher widmeten sich der Immunität gegen infektiöse Keime. Im Departement für Mikrobiologie der John Curtin School of Medical Research an der Australian National University in Canberra (geleitet von G. Ada) untersuchten Virologen und Immunologen gemeinsam die antibakterielle und antivirale T-Zell-vermittelte Immunität, insbesondere die Fähigkeit immuner, cytotoxischer CD8⁺-T-Zellen zur Zerstörung von virusinfizierten oder von allogenen Zielzellen *in vitro*.^[***] Peter C. Doherty aus Brisbane, der Ende 1971 von Edinburgh nach Australien zurückgekehrt war, arbeitete in dieser Abteilung. Er war interessiert an den entzündlichen Immunantworten auf Virusinfektionen im Gehirn. Nach meiner Ankunft in Canberra Anfang 1973 begann ich, mit R. V. Blanden *Listeria*-Bakterien zu untersuchen, und zusammen mit P. C. Doherty arbeitete ich an der zellvermittelten Immunität gegen das Lymphocytäre Choriomeningitis-Virus (LCMV).^[4–6] Ich kam von Lausanne, wo Mitarbeiter des Schweizer Krebsforschungsinstituts, K. T. Brunner und J. C. Cerottini et al., einen ⁵¹Cr-Freisetzungstest erarbeitet hatten.^[7, 8] Daher versuchte ich, den Cytotoxicitätsassay gegen das LCMV auf gleiche Weise einzusetzen wie R. V. Blanden, I. Gardner und A. Bowern bei Studien über die zellulären Immunantworten gegen das Ektromelie-Virus (Maus-

pocken) in Mäusen.^[9] Da bereits Berichte über cytotoxische T-Zell-Antworten gegen das LCM-Virus publiziert worden waren^[10, 11] und R. V. Blandens Gruppe Studien an Mauspocken in Canberra durchgeführt hatte, waren die Mitarbeiter des Departments skeptisch, ob wir es mit dieser starken Konkurrenz aufnehmen könnten.

Nach einigen Anfangsproblemen, die auf unsere unzureichende Erfahrung mit dem LCMV zurückzuführen waren, konnten wir den Test mit Unterstützung von I. D. Gardner erfolgreich einsetzen. Mit diesem Assay konnten wir feststellen, ob entzündliche Zellen in der Cerebrospinalflüssigkeit von Mäusen, die intracerebral mit dem LCMV infiziert worden waren, *in vitro* cytolytisch wirkten und ob die cytotoxische T-Zell-Aktivität mit der Schwere der Choriomeningitis korrelierte. P. C. Doherty isolierte einige Mikroliter der Cerebrospinalflüssigkeit aus der Cisterna magna der Maus. Ich setzte den ⁵¹Cr-Freisetzungstest in kleinerem Maßstab ein, um die Aktivität einer sehr kleinen Zahl an Zellen messen zu können. Diese Experimente ergaben, daß cytotoxische T-Zellen, die spezifisch LCMV-infizierte Zielzellen zerstören, in der Cerebrospinalflüssigkeit von infizierten normalen Mäusen auftreten, aber nicht in der von Mäusen, denen Thymus und T-Zellen fehlen. Dies bedeutete, daß T-Zellen wahrscheinlich auch *in vivo* infizierte meningeale und ependymale Zellen zerstörten und daß dies der wesentliche pathogene Mechanismus ist, der zur tödlichen Choriomeningitis führt. Diese Ergebnisse wurden im *Journal of Experimental Medicine* im März 1973 veröffentlicht.^[12] Hier war gerade ein Beitrag von M. B. A. Oldstone, H. O. McDevitt und Mitarbeitern darüber erschienen, daß sich Mäuse mit verschiedenen Haupthistokompatibilitäts-Genkomplexen (H-2) hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für die LCM-Krankheit nach intracerebraler Infektion unterschieden.^[13] Daher prüften wir, ob ein Zusammenhang zwischen der Aktivität viruspezifischer, cytotoxischer T-Zellen in Mäusen und ihrer Anfälligkeit für diese Krankheit bestand. Sechs bis acht Mäuse jeder Inzucht- und Kreuzungslinie, die an der Universität verfügbar waren, wurden intracerebral mit dem LCMV infiziert. Am siebten Tag nach der Infektion, als die ersten Mäuse erkrankten, wurden jeweils zwei von ihnen auf Aktivitäten antiviraler cytotoxischer T-Zellen in der Milz getestet (Tabelle 1). Die übrigen Mäuse wurden während der darauf folgenden zehn Tage auf die Entwicklung einer tödlichen Krankheit hin beobachtet. Zwar starben alle Mäuse bis zum zehnten Tag an der Choriomeningitis, doch überraschenderweise entwickelte sich nur bei einigen Stämmen die Aktivität virus-

[*] Prof. Dr. R. M. Zinkernagel
Institut für Experimentelle Immunologie
Departement Pathologie
UniversitätsSpital Zürich
Schmelzbergstrasse 12, CH-8091 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/255-4420

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1997. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

[***] „Allogen“ und andere Begriffe sind in einem kleinen Glossar am Ende des Beitrags erläutert.

Tabelle 1. Experimente, die die MHC-bestimmte Spezifität und positive Selektion im Thymus für antivirale cytotoxische T-Zellen zeigen [a].

Nr.	Stammzellen (MHC, H-2)	Thymus (MHC, H-2)	andere Wirtzellen (MHC, H-2)	virusspezifische CD8 ⁺ -T-Zellen, spezifisch für (MHC, H-2) k	letale CD8 ⁺ -T-Zell-vermittelte Choriomeningitis nach intracerebraler Infektion [%]
I: Ursprüngliche Experimente mit normalen Mäusen					
1	k	k	k	+	–
2	b	b	b	–	–
3	d	d	d	–	+
4	k/d	k/d	k/d	+	+
II: Thymustransplantation auf Empfänger-Mäuse ohne Thymus					
1	k/d	–	k/d	–	–
2	k/d	k	k/d	+	–
3	k/d	d	k/d	–	+
4	d	k	d	–	+

[a] Normale Mäuse (**I**) sowie Mäuse, denen der Thymus fehlte, die daher keine T-Zellen aufwiesen und denen ein Thymus unter einer Nierenkapsel implantiert worden war (**II**), wurden mit dem LCMV intracerebral infiziert. Alle Mäuse starben – abgesehen von denen, bei denen keine T-Zellen vorhanden waren (**II**, Nr. 1) – als Folge einer letalen CD8⁺-T-Zell-vermittelten, LCMV-spezifischen Immunreaktion. Da Mäuse ohne funktionierende T-Zellen überlebten, verursacht das nichtcytopathische LCMV die Krankheit also nicht direkt. Die LCMV-spezifischen cytotoxischen T-Zellen lysierten infizierte Zielzellen, die gemeinsame MHC-Moleküle aufweisen (**I**, Nr. 1; immune T-Zellen aus infizierten CBA-Mäusen) (H-2^k) lysieren infizierte L929-Fibroblastenzenellen (H-2^k) [15]. Der MHC des Thymus bestimmt, welcher MHC von reifen T-Zellen erkannt wird. Die Experimente **II**, Nr. 2 ergaben, daß (H-2^k × H-2^d)-Mäuse mit einem Thymus H-2^k virusspezifische T-Zellen hatten, die virusinfizierte H-2^k-Zielzellen, aber nicht infizierte H-2^d-Zellen lysierten [75]. Allerdings gibt es Experimente, die Ausnahmen von dieser Regel bilden (**II**, Nr. 4). Nackte Mäuse (H-2^d) ohne Thymus konnten wiederhergestellt werden und besaßen H-2^d-plus-Virus-spezifische cytotoxische T-Zellen [76].

spezifischer, cytotoxischer T-Zellen, die durch unseren In-vitro-Assay gemessen werden konnten (Tabelle 1). Dies bedeutete entweder, daß kein Zusammenhang zwischen den cytotoxischen T-Zellen und der letalen Choriomeningitis besteht oder daß unser Test in irgendeiner Hinsicht ungenügend war. Letztere Interpretation stellte sich als richtig heraus: Wir hatten LCM-infizierte L-929-Zellen von Mäusen als Zielzellen benutzt, um die Aktivitäten der cytotoxischen T-Zellen zu ermitteln. Es handelte sich um eine Fibroblasten-Zelllinie, die von Virologen an der John Curtin School of Medical Research verwendet wurde, um Viren mit einem Plaque-Assay (Bestimmung von „plaque forming units“ (pfu)) zu quantifizieren.^[14] Da dies die einzige Maus-Zelllinie war – daneben gab es noch die Vero-Zelllinie aus Affen und die BHK-Zelllinie aus Hamstern –, die in der Abteilung eingesetzt wurde, nutzten wir diese als Zielzellen in den Assays virusspezifischer, cytotoxischer T-Zellen. Zufällig und glücklicherweise waren die Mäuse, die am häufigsten in der Abteilung verwendet wurden, vom CBA-Stamm; die L-Zellen waren 50 Jahre früher vom nahe verwandten Mäusestamm C3H isoliert worden. Darüber hinaus wiesen beide Mäuse zufällig die gleichen MHC-Moleküle auf (H-2^k). Wir stellten fest, daß

LCMV-immune Milzzellen aus allen Mäusen, die vom H-2^k-Haplotyp (z. B. CBA-Mäuse) waren oder aus Kreuzungen mit H-2^k-Mäusen stammten, virusinfizierte L929(H-2^k)-Zellen lysierten; nicht infizierte Zellen oder solche, die mit einem dritten Virus infiziert waren, wurden dagegen nicht lysiert. Alle Milzzellen aus immunisierten Mäusen, die nicht vom H2^k-Typ waren, wiesen diese Eigenschaft nicht auf.^[15]

Durch zwei weitere Experimente, die während der folgenden Wochen durchgeführt wurden, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Es war dann wichtig nachzuweisen, daß LCMV-immune Lymphocyten aus Nicht-H-2^k-Mäusestämme LCMV-infizierte Zielzellen des entsprechenden MHC-Typs lysieren konnten. Dies war allerdings nicht leicht, da die anderen verfügbaren Mauszelllinien, wie die H-2^d-Mastocytoma P 815 oder die H-2^b-Thymoma El-4, nicht mit dem LCM-Virus infiziert werden konnten. Wegen meiner Arbeit mit R. V. Blanden an *Listeria*-Bakterien, die Makrophagen infizieren und nach G. B. Mackaness^[16] hauptsächlich durch zellvermittelte Aktivierung von Makrophagen kontrolliert werden, versuchten wir, bei diesen Tests Makrophagen als Zielzellen zu nutzen, die direkt aus dem Peritoneum von Mäusen isoliert werden konnten.



Rolf M. Zinkernagel wurde 1944 in Basel geboren. Nach dem Medizinstudium (1962–1968) in seiner Heimatstadt folgte dort (1969–1970) sowie am Institut für Biochemie an der Universität von Lausanne (1971–1973) ein Postdoktorandenauftenthalt. An die Promotion (1973–1975 als Visiting Fellow) an der Australian National University in Canberra schlossen sich Tätigkeiten als Assistant, Associate und Full Professor im Department of Immunopathology am Research Institute der Scripps Clinic in La Jolla Kalifornien (1976–1979) sowie als Adjunct Professor im Department of Pathology an der University of California, San Diego (1977–1979) an. Seit 1979 ist er Professor im Departement Pathologie an der Universität von Zürich tätig (seit 1992 als Direktor des Instituts für Experimentelle Immunologie). Rolf M. Zinkernagel wurde vielfach geehrt, so erhielt er z. B. 1983 in Deutschland den Paul-Ehrlich-Preis, 1992 in Italien den Christoforo-Colombo-Preis und 1995 den Albert-Lasker Medical Research Award in den USA, bevor er im letzten Jahr mit dem Nobel-Preis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet wurde.

Makrophagen haften gut an Plastik und konnten leicht infiziert und mit ^{51}Cr markiert werden. Geeignete Experimente ergaben, daß LCMV-immune T-Zellen aus H-2^b-Mäusen zwar LCMV-infizierte H-2^b-Makrophagen lysieren, aber nicht die anderer H-2-Typen (und umgekehrt). Der Bericht über diese Ergebnisse wurde via J. Humphrey Anfang Dezember an *Nature* gesandt, im Januar 1974 akzeptiert und im April 1974 dort publiziert.^[15] Die erste öffentliche Präsentation unserer Daten außerhalb Australiens fand bei einem Keystone-Meeting in Squaw Valley (Kalifornien) statt, an dem A. Cunningham im Februar teilnahm, und bei einem Brook-Lodge-Meeting (Kalamazoo, Wisconsin), das von G. Ada im März 1974 besucht wurde. In einem Brief nach Canberra faßte A. Cunningham die Daten von G. M. Shearer zusammen; danach lysierten TNP-spezifische (TNP = Trinitrophenyl), cytotoxische T-Zellen syngene TNP-behandelte Zielzellen effektiver als allogene TNP-Zielzellen. Diese Daten wurden beim *European Journal of Immunology*^[17] eingereicht, als unser Beitrag in *Nature* gerade erschien. Diese beiden Ergebnisse sind also unabhängig voneinander entstanden.

Interpretation der Daten

Die biologische Funktion des MHCs und der Transplantationsantigene war Anfang der siebziger Jahre weitgehend unbekannt. Ihre Aufgabe war offensichtlich nicht nur, Transplantations-Chirurgen zu frustrieren. Transplantationsantigene wurden von P. A. Gorer^[18] und G. D. Snell^[19] beschrieben. Diese stützten sich auf Arbeiten von C. Little, L. Strong und anderen, die viele Inzucht-Stämme von Mäusen gezüchtet hatten, um die Regeln der Transplantation und Abstoßung von Gewebe- und Zelltransplantaten zu verstehen (Übersicht siehe Lit.^[2]). Haematologen wie J. Dausset^[31] und J. J. van Rood et al.^[20] stellten fest, daß Lymphocytenoberflächen-Antigene beim Menschen den Antigenen roter Blutzellen ähneln und nannten sie humane Lymphocyten-Antigene (HLAs). Nachdem viele Patienten nach ihren Transplantationsantigenen klassifiziert worden waren, wurde deutlich, daß die Anfälligkeit für mehrere Krankheiten auf irgendeine Weise mit den Transplantationsantigen-Typen in Zusammenhang standen. Studien von B. Benacerraf et al.^[21] und eingehendere Schlüsseluntersuchungen von H. O. McDevitt et al.^[22, 23] sowie F. Lilly et al.^[24] ergaben, daß sich die Antworten der Inzucht-Stämme von Meerschweinchen und Mäusen auf einige der untersuchten Modell-Antigene oder Tumore unterschieden. Bei Mäusen konnte dies leicht von H. O. McDevitt et al.^[25] auf den MHC und sogar auf Unterregionen des MHCs zurückgeführt werden, da wohldefinierte Inzucht-Stämme zur Verfügung standen. In den frühen siebziger Jahren waren Transplantationsantigene wegen dieser Ergebnisse ein wichtiges Diskussionsthema. Es wurde angenommen, daß der MHC-Polymorphismus entweder den gegenseitigen Parasitismus oder die Übertragung von Tumorzellen^[26] oder aber die Zerstörung der Spezies durch Viren oder andere pathogene Keime verhindert, die Transplantationsantigene nachahmen.^[27–29] Alternativ wurde vorgeschlagen, daß Transplantationsantigene als Enzyme wirken oder die Antikörper-Vielfalt hervorrufen.^[30] Ein äußerst faszinierender Vorschlag stammte von H. S. Lawrence aus dem Jahre 1959.^[31] Danach

sollten infektiöse Keime mit den Transplantationsantigenen einen (Selbst + x)-Komplex bilden – eine eindrucksvolle Prophesie dessen, was später gefunden wurde!

Ohne Zweifel basierten die Experimente, die die essentielle Rolle der MHC- und T-Zell-Erkennung aufdeckten, auf Erkenntnissen von Tumor- und Transplantations-Immunologen. Ohne die Inzucht- und MHC(H-2)-congenen sowie H-2-mutanten Maus-Stämme, die von G. D. Snell^[19] bzw. D. W. Bailey et al.^[32] entwickelt worden waren, wäre dieses Problem nicht lösbar gewesen. Zweifellos wäre die MHC-bestimmte T-Zell-Erkennung wenige Jahre später von anderen mit einem anderen Verfahren entdeckt worden, z. B. nachdem klonierte Effektor-T-Zellen von M. H. Schreier, H. Hengartner, H. von Boehmer, C. G. Fathman et al.^[33, 34] und T-Zell-Hybridome von J. W. Kappler, P. Marrack et al. entwickelt oder T-Zell-Rezeptoren erstmals von J. W. Kappler, P. Marrack et al., und J. P. Allison et al.^[35–37] analysiert und von M. M. Davis et al. sowie T. W. Mak et al.^[38, 39] molekular bestimmt worden waren. Nach unseren ersten Ergebnissen, die die doppelte Spezifität cytotoxischer T-Zellen für den MHC und das Virus belegten, wußten wir, daß wir etwas Wichtiges entdeckt hatten. Unsere Ergebnisse waren nicht die einzigen, die einen Hinweis auf die biologische Rolle der Haupttransplantationsantigene lieferten; sie waren in Einklang mit mehreren Ergebnissen aus den Jahren 1972/73. Abgesehen von Hinweisen aus Studien an cytotoxischen T-Zellen mit Leukämie-, Ectromelia- und LCM-Viren^[9, 40, 41] gab es Berichte von B. Kindred und D. C. Shreffler,^[42] daß H-2-inkompatible T-Helferzellen, die auf Mäuse ohne T-Zellen übertragen worden waren, nicht in der Lage waren, B-Zellen bei der Antikörperproduktion zu helfen. Darüber hinaus hatten P. J. McCullagh sowie D. H. Katz, T. Hamaoka und B. Benacerraf nachgewiesen, daß histoinkompatible B- und T-Zellen nicht so zusammen wirken, daß die Antikörperproduktion von IgM und IgG wechselt.^[43, 44] In parallelen Experimenten mit Inzucht-Stämmen von Meerschweinchen untersuchten A. S. Rosenthal und E. M. Shevach antigenspezifische, proliferative T-Zell-Antworten, die nur aufraten, wenn immune T-Zellen und Antigen-präsentierende Zellen von Meerschweinchen desselben MHC-Typs stammten.^[45] Die meisten dieser Experimente waren allerdings kompliziert und schwierig zu interpretieren, da das Mischen von T- und B-Zellen oder von Antigen-präsentierenden Zellen (APC's) unterschiedlichen MHC-Typs gemischte Lymphocytenreaktionen hervorrief, die zu unspezifischen Signalen führten. Daher wurden die Befunde von Immunologen nur zögernd akzeptiert; dies änderte sich erst, als unsere Daten erschienen. Die Einfachheit des In-vitro-Virusassays, die parallel erhaltenen Ergebnisse von G. M. Shearer mit TNP^[17] und die leichte Reproduzierbarkeit – festgestellt von R. V. Blanden, I. D. Gardner et al. beim Ectromelia-Virus,^[46] von U. Kosznowski et al. beim Vaccinia-Virus,^[47] von E. Simpson, R. D. Gordon et al. und H. von Boehmer et al. beim männlichen H-Y-Antigen^[48, 49] sowie von M. J. Bevan bei Nebenhistokompatibilitäts-Antigenen^[50] – überzeugten die Immunologen von der allgemeinen Bedeutung der MHC-bestimmten T-Zell-Erkennung. Zusätzlich wurde die MHC-Restriktion der T-Zell-Erkennung bald in vivo als wichtig für den antiviralen Schutz erkannt, der über T-Zellen von immunen auf nichtimmunen Empfänger übertragbar war. 1977 erkannten A. J. McMichael und Mitarbeiter in B. A. Aksonas Laboratorium, daß mensch-

liche Influenzavirus-spezifische T-Zellen,^[51] und E. Goulymy et al., daß männliche Antigen-H-Y-spezifische cytotoxische T-Zellen HLA-beschränkt sind.^[52]

Unsere Ergebnisse lösten im Department heftige Diskussionen aus. Wir vermuteten, daß das Virus auf irgendeine Weise die MHC-Moleküle der normalen Zellen veränderte und daß diese virusspezifische Veränderung von cytotoxischen T-Zellen auf ähnliche Weise erkannt wurde wie die fremder Transplantationsantigene. Phantasie und Intellekt aller Mitarbeiter wurden stimuliert, und allgemein gültigere, einfachere und überzeugendere Erklärungen wurden für diese Befunde vorgeschlagen. Die Diskussionen verliefen sehr lebhaft, insbesondere weil K. J. Lafferty und A. J. Cunningham zur gleichen Zeit ihre Ideen über sekundäre Signale entwickelten, die für das Auslösen von Antworten gegen fremde Transplantationsantigene notwendig sind.^[53] Zur gleichen Zeit untersuchten G. Ada und R. V. Blanden andere viruspezifische T-Zell-Antworten; L. Pilarski und P. Bretscher dachten über B-Zell-Antworten und über die Signal-Erfordernisse bei den Zwei-Signal-Theorien von P. Bretscher und M. Cohn nach,^[54, 55] und C. Parish, I. D. Gardner, I. Ramshaw, A. Happel, S. Kirov, W. Davidson, M. Dunlop sowie Y. Rosenberg, die die B-Zell- und T-Zell-Antworten bei mehreren Virusinfektionen erforschten, spekulierten über die Rolle von Enzymen, die Kohlenhydrate oder andere Selbst-Oberflächenverbindungen modifizieren, um die Ergebnisse dieser Experimente zu erklären.

Weitere Analysen

Gemäß unserer Interpretation der Ergebnisse bewirkte die Virusinfektion Veränderungen der Transplantationsantigene auf der Zelloberfläche, indem ein Komplex des viralen Antigens mit MHC-Molekülen gebildet wurde oder unbestimmte Strukturänderungen oder eine Komplexierung beider verursacht wurde, und diese Veränderungen wurden von T-Zell-Rezeptoren erkannt (Abb. 1).^[56] Fremde Transplantationsantigene (Alloantigene) konnten somit als genetisch veränderte Form der Selbsttransplantationsantigene angesehen werden. Diese Ansicht unterschied sich von der damals bevorzugten, daß Lymphocyten und Zielzellen über die Transplantationsantigene gegenseitig Wechselwirkungen eingehen (siehe Abb. 1A), d.h. H-2^k- sollten am besten mit H-2^k- und H-2^b- am besten mit H-2^b-Molekülen wechselwirken, so daß eine symmetrische Gleich-gleich-Komplementarität vorlage. Dieses Intimitäts-Modell konnte bald durch das Ergebnis des „F₁-Experiments“ ausgeschlossen werden: Danach bestanden viruspezifische, cytotoxische T-Lymphocyten von heterozygoten (H-2^k × H-2^b)-F₁-Mäusen aus mindestens zwei Unterpopulationen, wobei eine von beiden spezifisch für infizierte H-2^k- und die andere für infizierte H-2^b-Zielmoleküle war. Da beide MHC-Typen codominant auf den Lymphocytenoberflächen aller Wirtszellen exprimiert wurden, waren wahrscheinlich einige der T-Zell-Rezeptoren der einen T-Zell-Subpopulation spezifisch für das H-2^k-plus-Virus und die der anderen Subpopulation für das H-2^b-plus-Virus (Abb. 1B).

Weitere Experimente, die mit R. Blanden und Mäuse-Genetikern (C. S. David und H. O. McDevitt aus den USA) durchgeführt wurden, ergaben, daß die H-2D- und H-2K-Regionen,

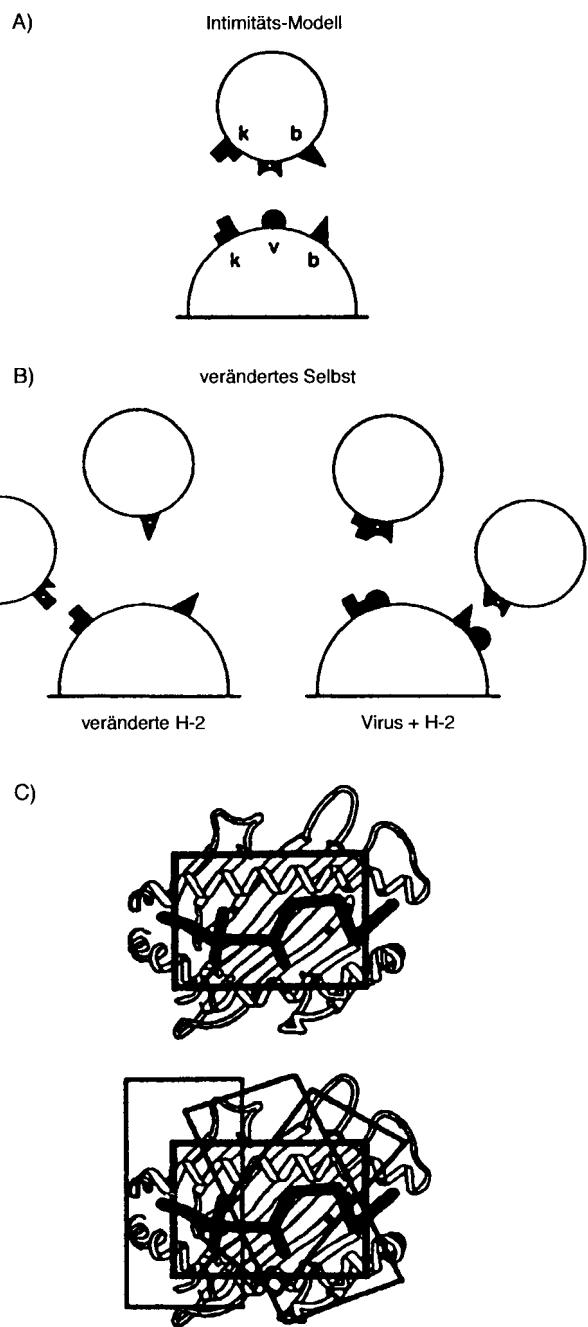


Abb. 1. Modelle, die ursprünglich vorgeschlagen wurden, um die MHC-bestimmte T-Zell-Erkennung zu erklären. Die Vorstellung, daß T- und Zielzelle sich durch Wechselwirkung von MHC-Molekülen stark genug annähern können (A), wurde widerlegt durch die Feststellung, daß in H-2^k × H-2^b-Mäusen, einer F₁-Kreuzung zwischen H-2^k- und H-2^b- zwei spezifische T-Zell-Populationen vorkommen, die für Virus plus H-2^k bzw. für Virus plus H-2^b spezifisch sind. Daher mußten entweder die T-Zell-Rezeptoren spezifisch sein oder das durch das Virus modifizierte MHC-Molekül; im letzten Fall werden weder Einzelheiten von Virusantigen noch der MHC-Moleküle in der ursprünglichen Form erkannt (B); oder die T-Zellen müßten spezifisch für einen Komplex aus MHC-Molekül und Virus-Antigen sein, so daß der T-Zell-Rezeptor Teile des Virus-Antigens und des MHC-Moleküls erkennt (C). Heute (1996) weiß man [69, 70], daß der T-Zell-Rezeptor aus den beiden Ketten V α und V β aufgebaut ist, die ein Virus-Peptid erkennen können, das von einem MHC-Molekül präsentiert wird [63]. Noch nicht ganz klar ist (C), ob der T-Zell-Rezeptor, der hier als Rechteck dargestellt ist, mit dem Peptid und dem MHC stets in derselben Richtung interagiert, so daß bestimmte hypervariable Regionen des Rezeptors stets mit entsprechenden Teilen des Peptids oder der beiden eine Furche bildenden MHC-Domänen wechselwirken oder ob der Rezeptor statt dessen mit dem Komplex aus MHC und Peptid auf unterschiedliche, zufällige Weise wechselwirkt. Die Abbildung ist mit Genehmigung von Macmillan Magazines Ltd. reproduziert aus *Nature* 1974, 251, 547 und *JAMA* 1995, 274, 1070.

die für Klasse-I-MHC-Moleküle codieren, an der Erkennung virusspezifischer, cytotoxischer T-Zellen beteiligt sind.^[46] Somit war die MHC-bestimmte Erkennung durch virusspezifische, cytotoxische T-Zellen von der MHC-Klasse-II-(Ia)-Antigene abhängigen Immunantwort zu unterscheiden, die die T-Zellen-B-Zellen- oder T-Zellen-Makrophagen-Wechselwirkungen reguliert. Gemäß In-vivo-Untersuchungen von cytotoxischen T-Zellen, die zu letaler Immunpathologie,^[57] antiviralem Schutz^[58] und Schutz gegen *Listeria monocytogenes*^[59] führen, gilt die MHC-Restriktion auch *in vivo*.

In unserer zweiten Publikation in *Nature* schlußfolgerten wir daher, daß T-Zellen vermutlich im wesentlichen dazu dienen, die Integrität der Transplantationsantigene zu überwachen. Die Erkennung von Zelloberflächen-Veränderungen kann mit demselben Modell erklärt werden, egal ob diese Veränderungen auf eine Virusinfektion, auf chemische Veränderungen oder genetische Unterschiede (z. B. Alloantigene) zurückzuführen sind. Eine allgemeine Hypothese wurde von uns in *Lancet*^[60] 1975 aufgestellt: Die Aufgabe der MHC-Moleküle ist es, dem Immunsystem die Veränderungen des Selbst-MHC zu signalisieren.

Diese Erkenntnisse auf dem Gebiet der cytotoxischen T-Zellen wendeten wir auch bei T-Helfer-Zellen an und schlugen vor, daß sie Antigen-induzierte Veränderungen von Ia (wie die MHC-Klasse-II-Moleküle zur damaligen Zeit genannt wurden) auf Makrophagen und B-Zellen erkennen könnten. Die Ergebnisse boten eine Erklärung für die Ursachen des extensiven Polymorphismus von MHC-Molekülen; dieser verringert sowohl die Wahrscheinlichkeit, daß einige zellzerstörende Pathogene keine immunogene Veränderung hervorrufen, als auch das Risiko, daß bei einer Population keine Antwort erzielt wird. Offensichtlich sind MHC-Moleküle oder Transplantationsantigene die Antigen-präsentierenden Moleküle, die als Komplex mit dem Antigen-Peptid erkannt werden. Dies war zur damaligen Zeit noch nicht bekannt und wurde erst im folgenden Jahrzehnt durch Arbeiten von E. R. Unanue et al.^[61] und H. M. Grey et al.^[62] an Klasse-II-Antigenen sowie die aufschlußreichen Arbeiten von A. R. M. Townsend et al.^[63] geklärt. Diese wiesen nach, daß Klasse-I-Moleküle virusinfizierter Zellen virusspezifischen, cytotoxischen T-Zellen Peptide aus neun oder zehn Aminosäuren anbieten. Ähnliche Ergebnisse wurden von J. L. Matryanski et al.^[64] erhalten. Diese Peptide konnten erstmals von H. G. Rammensee et al. von ihren Zielzellen eluiert werden.^[65] T. Boon et al.^[66] wiesen nach, daß Peptide auch an Anti-Tumoren-CTL-Antworten beteiligt sind. Durch die klassischen Studien von P. J. Björkman, J. L. Strominger, D. C. Wiley et al. aus dem Jahre 1987 konnten die Ergebnisse bestätigt werden: Gemäß Kristallstrukturanalyse weisen Klasse-I-HLA-Moleküle eine Peptid-Bindungsstelle auf.^[67, 68] Wahrscheinlich ist es kein reiner Zufall, daß innerhalb weniger Wochen nachdem bekannt wurde, daß der Nobel-Preis 1996 für Arbeiten zur Erklärung der Spezifität der zellvermittelten Immunantwort verliehen würde, die ersten Arbeiten über die Kristallstruktur des Gesamtkomplexes aus T-Zell-Rezeptor-MHC-Klasse-I und dem gebundenen Peptid von I. A. Wilson et al. sowie D. C. Wiley et al. in *Science* bzw. *Nature* erschienen.^[69, 70] Auch 1996 ist noch nicht ganz klar, welcher Teil des T-Zell-Rezeptors und ob immer entsprechend dieselben Teile des T-Zell-Rezeptors das Peptid und das MHC-Molekül an denselben allgemeinen Positionen erkennen (Abb. 1).^[71, 72]

Konsequenzen der Entdeckung

Die Rolle des Thymus bei der MHC-bestimmten T-Zell-Selektion

Experimente, die zuerst von M. J. Bevan am MIT^[73] veröffentlicht und zeitgleich in meinem Laboratorium am Scripps Research Institut in Zusammenarbeit mit J. Callahan, G. Denner und J. Klein durchgeführt wurden, ergaben, daß der Thymus-MHC bei der Selektion der MHC-bestimmten T-Zell-Spezifität eine Rolle spielt.^[74, 75] Wurden mit einer letalen Dosis bestrahlte H-2^b-Empfänger-Mäuse mit Knochenmark-Stammzellen aus (H-2^k × H-2^b)F₁-Mäusen behandelt, erhielt man Knochenmark-Chimären, die gegen H-2^k und H-2^b tolerant waren; nach der Immunisierung reagierten die Chimären auf H-2^b plus Nebenhistokompatibilitäts-Antigene oder – in unseren Experimenten – nur auf H-2^b plus Virus (Tabelle 1). Dies deutete darauf hin, daß MHC-spezifische T-Zellen während der T-Zell-Reifung selektiert werden – entsprechend dem MHC, der im Thymus exprimiert wird. Dies wurde endgültig durch Untersuchungen zur MHC-bestimmten T-Zell-Spezifität bei Mäusen belegt, denen der Thymus fehlt und die daher keine reifen T-Zellen aufwiesen. Wurden diesen Mäusen vom (H-2^k × H-2^b)F₁-Typ ein H-2^k-Thymus fetalen Ursprungs implantiert, bildeten sie Effektor-T-Zellen, die zwar virusinfizierte H-2^k-, nicht, aber infizierte H-2^b-Zielzellen erkannten. Überraschenderweise bildeten nackte Mäuse ohne Thymus, denen ein komplett histoinkompatibler Thymus implantiert worden war, T-Zellen, die spezifisch für den MHC der nackten Mäuse waren,^[76] aber im allgemeinen wurde die Restriktions-Spezifität virusspezifischer cytotoxischer T-Zellen durch den MHC (vermutlich des strahlungsresistenten Teils des Thymus) bestimmt.

Diese Thymus- und Knochenmarktransplantations-Experimente hatten sofort Einfluß auf die klinische Medizin, da sie Ansätze lieferten, wie Immundefizienz behoben werden konnte. Demnach ist es nicht nur notwendig, T-Zellen zu entfernen, um die tödliche, vom Transplantat ausgehende und gegen das Wirtsgewebe gerichtete Immunantwort zu verhindern (Graft-versus-Host-Krankheit), sondern darüber hinaus müssen die Empfänger- und die transplantierten Knochenmarkzellen sowie die empfängereigenen oder die transplantierten Thymus-Spenderorgane gleiche MHC-Moleküle aufweisen. Ansonsten würden sich T-Zellen, die Antigen-plus-MHC-Moleküle auf infizierten Epithelium- oder Mesenchym-Zellen auf Makrophagen oder den entsprechenden B-Zellen erkennen, in solchen wiederhergestellten Empfängern nicht entwickeln und richtig funktionieren. H. von Boehmer und Mitarbeiter^[77] konnten diese Regeln für die positive Selektion von T-Zellen entsprechend dem MHC des Thymus elegant und sehr überzeugend mit transgenen T-Zell-Rezeptor-Mäusen bestätigen. Später untersuchten auch andere Gruppen transgene T-Zell-Rezeptor-exprimierende Mäuse, z. B. D. Y. Loh et al. mit einem alloreaktiven T-Zell-Rezeptor,^[78] H. P. Pircher, H. Hengartner, T. W. Mak und K. Bürki mit einem LCMV-spezifischen Rezeptor^[79] sowie weitere Gruppen mit anderen spezifischen Rezeptoren.

Tabelle 2. Die Rolle der Lokalisation von Antigenen, der Dosis und der Verweildauer bei positiver und negativer Impfung [a].

Impfung		Infektion mit			
		cytopathischen Viren	nicht-cytopathischen Viren		
keine positive Impfung	Überleben	Tod	Tod	Krankheit	Krankheit, aber Überleben (Virus eliminiert)
negative Impfung durch „Erschöpfung“			Krankheit und Tod in Abhängigkeit von der Wichtigkeit cytotoxischer T-Zellen	geimpfte Mäuse werden nicht krank, aber eliminieren das Virus nicht (Carrier-Status der Mäuse)	

[a] Nach Daten aus Lit. [81, 87, 88].

Neue Impfstoffe

Da Peptide, die von Viren, Bakterien oder klassischen Parasiten stammen, T-Zellen über MHC-Klasse-I- oder MHC-Klasse-II-Moleküle präsentiert werden, sollten statt lebender und daher potentiell schädlicher, infektiöser Agentien möglicherweise Peptide als Impfstoffe genutzt werden können, um T-Zell-Antworten auszulösen.^[80] Dies wurde durch Untersuchungen mit viruspezifischen Peptiden bestätigt, die zuerst von M. Schulz, P. Aichele und H. Hengartner (Tabelle 2, Abb. 2),^[81] dann auch von C. J. Melief und W. M. Kast et al.^[82] durchgeführt wurden. Die weitere Entwicklung wurde nach der Entdeckung der Schlüsselrolle von Peptiden durch A. Townsend etwas verlangsamt,^[63] weil die Halbwertszeit dieser Peptide gewöhnlich kurz ist; daher konnte die Entwicklung schützender T-Zellen nur mit Adjuvanten induziert werden, die die langsame Freisetzung von Peptiden garantierten, die dann die T-Zell-Produktion über einen längeren Zeitraum auslösten.^[83] Es gelang aber, durch Behandlung mit Peptiden experimentelle allergische Enzephalitis unter unterschiedlichen Bedingungen zu verhindern.^[84, 85] D. Kyburz, P. Aichele, H. P. Pircher und H. Hengartner sowie D. Moskophidis^[86, 89] stellten bei ähnlichen Versuchen fest, daß Peptide cytotoxische T-Zellen so stark und vollständig induzieren können, daß diese zerstört werden. T-Zellen werden also entweder induziert oder erschöpft, je nach der relativen Konzentration und der Kinetik des verfügbaren Antigens in der Empfänger-Maus (Abb. 2). So konnte die Funktion spezifischer T-Zellen bei einer großen Menge an Peptid unterbunden werden, so lange das Peptid vorlag – bei einem thymektomierten Empfänger sogar für immer. Dies deutete auf die Möglichkeit einer „negativen“ Impfstrategie hin (Abb. 2, Tabelle 2): Statt die Häufigkeit an T-Zell-Vorläufern zu erhöhen und so den Schutz zu verstärken (positive Impfung), könnte man die Zahl der T-Zellen mit Peptiden im Überschuß reduzieren oder die T-Zellen zerstören (negative Impfung).^[90] Diese Impfung ermöglicht die Eliminierung von immunpathologischen T-Zellen, die Krankheiten verursachen. Zwar wurde ein solches Beispiel bei einem MHC-Klasse-I-spezifischen, immunpathologischen, T-Zell-vermittelten, transgenen Diabetes-Modell dokumentiert,^[87] doch waren Versuche mit demselben Ziel bei schon vorinfizierten Empfängern, d. h. nach Initiierung der Krankheit, leider nur teilweise erfolgreich.

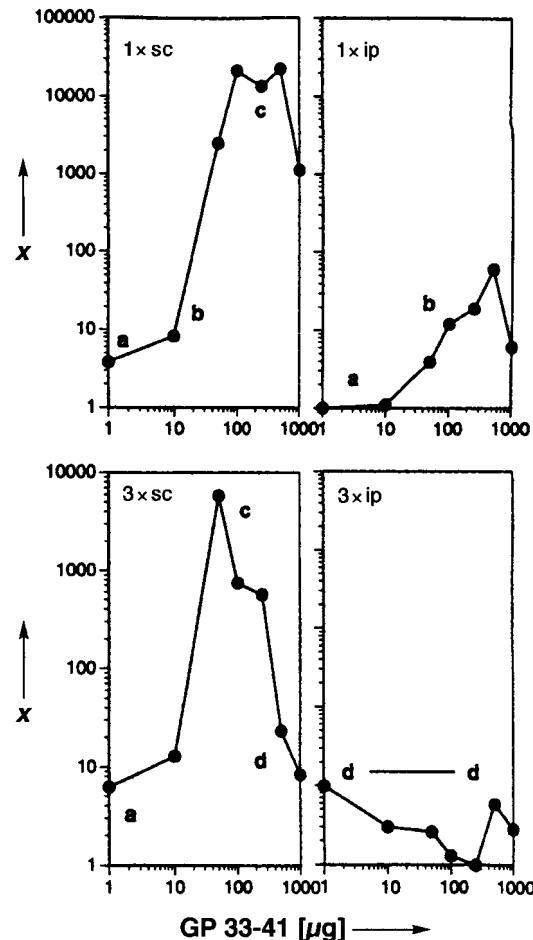


Abb. 2. Der Einfluß von Antigen-Lokalisation sowie von Dosis und Zeit auf T-Zell-Antworten: Das LCMV-Glycoprotein-Peptid GP 33–41, das bei C57BL/6-H-2^b-Mäusen von der MHC-Klasse I D^b präsentiert wird, wurde als Impfstoff verwendet. Seine Halbwertszeit in vivo beträgt $\ll 12$ h; um die LCMV-spezifische cytotoxische T-Zell-Immunität zu bewerten, wurde in diesem Experiment der Schutz mit dem in Kontrollexperimenten verglichen; der x-fache Schutz x wurde gegen die Menge an Peptid titriert, die mit dem Adjuvans entweder ein- oder dreimal subcutan (sc) oder ein- oder dreimal intraperitoneal (ip) verabreicht wurde. Eine Induktion wurde nicht festgestellt, wenn das Antigen in zu kleinen Mengen (a) oder zu kurze Zeit (b) verfügbar war. Eine schützende T-Zell-Antwort wird hervorgerufen, wenn genügend Antigen für eine ausreichend lange Zeit vorliegt (c). Ist das Antigen allerdings in zu großen Mengen zu lange im Organismus vorhanden, so daß alle induzierbaren T-Zellen induziert werden, dann werden alle spezifischen T-Zellen erschöpft und sie verschwinden (d) (Abb. modifiziert nach Lit. [88 b]).

Mutante Viren, die nicht vom T-Zell-Epitop erkannt werden

Es war zu erwarten, daß bei nicht-cytopathischen Viren die Peptide aus neun oder zehn Aminosäuren mutieren würden, die von den T-Zellen mit Hilfe der wichtigen MHC-Klasse-I-Antigene erkannt werden. Eine Mutation dieses Peptids, die dazu führt, daß entweder dessen Präsentation durch MHC-Moleküle oder dessen Erkennung durch T-Zellen nicht mehr möglich ist, könnte Viren helfen, der Überwachung durch das Immunsystem zu entgehen. Ein erstes Beispiel für diese Möglichkeit wurde zufällig durch H. P. Pircher, D. Moskophidis und H. Hengartner entdeckt, die transgene T-Zell-Rezeptor-Mäuse untersuchten; die Mäuse exprimierten einen T-Zell-Rezeptor, der für das LCMV-Glycoprotein-Peptid 33–41 spezifisch war, das vom MHC-Klasse-I(D^b)-Molekül präsentiert wurde (Abb. 3).^[91, 92]

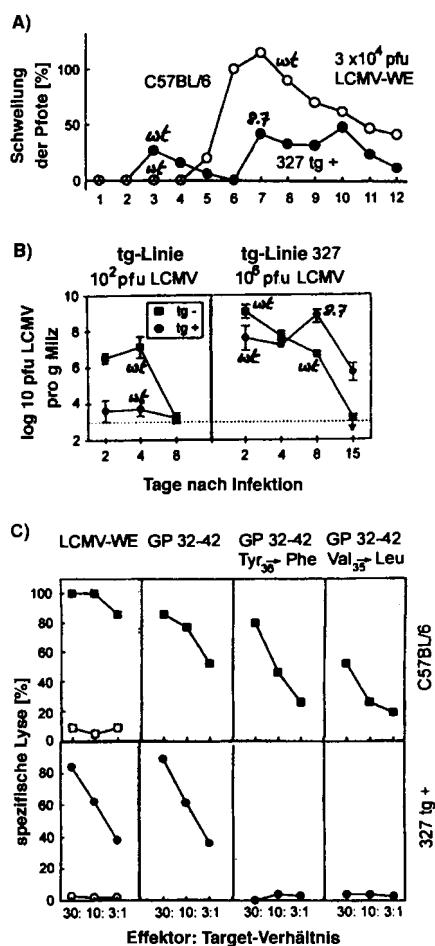


Abb. 3. Selektion von Mutanten, die nicht vom Epitop cytotoxischer T-Zellen wahrgenommen werden, analysiert in T-Zell-Rezeptor transgener TCR-tg327-Mäusen. Das Virus vom LCMV-WE-Wildtyp (wt) wurde in die Pfote injiziert (A). Die C57BL/6-Kontrolltiere wiesen am sechsten bis siebten Tag die erwartete CD8⁺-T-Zell-abhängige Schwellung der Pfote auf, bei TCR-tg327-Mäusen trat eine frühzeitige Schwellung auf, die auf den für LCMV-GP33–41 plus D^b spezifischen tg-TCR zurückzuführen war. Durch diese frühe Antwort wurde am siebten bis achten Tag ein mutiertes Virus 8.7 selektiert, das über die endogenen Nicht-tg-T-Zellen, die für andere Peptide spezifisch sind, eine Schwellreaktion hervorrufen. Die Virustiter in der Milz von Kontrollmäusen wiesen am Tag 15 kaum Infektionen und eine kleine Zahl von LCMV (wt) (10^2 plaque forming units (pfu)), die TCR-tg-Mäuse aber eine hohe Konzentration (10^6 pfu) an LCMV-(8.7) auf (B). Die Aktivität cytotoxischer T-Zellen, die am achten Tag in C57BL/6- oder TCR-tg327-Kontrollmäusen festgestellt wurde, ist in C dargestellt. Die Peptide des 8.7-Virus oder anderer Mutantenviren, die der Erkennung durch den tg-TCR entgehen, werden vom tg-TCR nicht und von Effektor-T-Zellen aus C57BL/6-Kontrollmäusen teilweise (Tyr → Phe) oder ebenfalls nicht (Val → Leu) erkannt (zusammengefaßte Ergebnisse von H. Pircher et al. [91]).

Wurde bei diesen Mäusen eine Injektion an der Pfote vorgenommen, trat eine rasche Schwellreaktion auf, die auf die immunpathologische, cytotoxische T-Zell-Antwort vom zweiten bis zum vierten Tag zurückzuführen ist. Diese Reaktion wurde dann schwächer, und eine zweite CTL-vermittelte Antwort wurde nach dem achten Tag festgestellt (Abb. 3). Eine nähere Untersuchung dieser unerwarteten Doppelreaktion bei der T-Zell-vermittelten Schwellungsreaktion der Pfote ergab, daß das Virus ab dem sechsten Tag der Infektion mutiert war; es exprimierte nicht mehr das ursprüngliche gp 33–41, sondern wies mehrere Mutationen innerhalb dieses Epitops auf, das vom MHC-Klasse-I(D^b)-Molekül präsentiert wird.^[91] Offensichtlich wurde durch die starke, monoklonale, antivirale CD8⁺-T-Zell-Antwort der transgenen T-Zell-Rezeptor-Maus rasch das T-Zell-Epitop-mutierte Virus selektionierte, das den transgenen T-Zellen entkommen war. Ein ähnliches mutiertes Virus, das der T-Zell-Antwort entgeht, wurde später von R. E. Phillips, A. J. McMichael et al.^[93] sowie von A. Bertoletti et al.^[94] bei Patienten festgestellt, die mit dem Humanen Immundefizienz- bzw. dem Hepatitis-B(HB)-Virus infiziert waren.

Krankheiten, die vom MHC beeinflußt werden

Daß die Anfälligkeit für manche Krankheiten von bestimmten HLA-Typen abhängt, war eines der ersten Ergebnisse, das die wichtige Rolle von MHC-Molekülen bei der Immunität verdeutlichte (Übersichten siehe Lit.^[95, 96]). Es handelt sich oft um Autoimmun- oder immunpathologische Krankheiten, die häufig eher mit HLA-Klasse-I-, als mit HLA-Klasse-II-Molekülen in Zusammenhang stehen.^[97] Durch die wichtige Rolle veränderter MHC-Moleküle bei der T-Zell-Erkennung wurde deutlich, weshalb unterschiedliche allele Formen des MHCs zufällig in der Population verteilt sind, und es lag nahe, daß infektiöse Keime und ihre Peptide wenigstens von einem der vier bis zehn MHC-Moleküle präsentiert werden, die ein Individuum exprimiert; auf diese Weise wird es weniger wahrscheinlich, daß ein Virus der Immunüberwachung entkommt und das Überleben der gesamten Population gefährdet wird. Die Tatsache, daß einige Unterschiede bezüglich Antigenität und Immunogenität mit dem MHC in Zusammenhang stehen und mit der Stärke der T-Zell-Antworten korrelieren, spricht dafür, daß unterschiedliche MHC-Moleküle direkt die Resistenz gegenüber Krankheiten beeinflussen und regulieren.

Es ist offensichtlich, daß cytopathische Viren effizient vom Immunsystem kontrolliert werden müssen, sonst stirbt der Wirt. Daher wurden Wirte mit MHC-Molekülen, bei denen keine Antwort oder Präsentation stattfand, wahrscheinlich vor langer Zeit durch natürliche Selektion ausgelöscht, so daß nur solche überlebten, bei denen eine starke Antwort auftritt. Dagegen werden die Krankheiten bei nicht-cytopathischen Viren nicht vom infektiösen Keim selbst verursacht, sondern sind auf die zerstörerische Wirkung der zum Schutz dienenden T-Zell-Antworten zurückzuführen. Da solche Agentien nicht direkt eine Krankheit hervorrufen, üben sie keinen direkten selektiven Druck auf das Überleben aus. Weil aber diese Viren immunpathologische cytotoxische T-Zell-Antworten hervorrufen können, kann die Schwere der Krankheit durch Unterschiede im MHC beeinflußt werden. Tatsächlich scheinen viele der Krank-

Tabelle 3. Mit dem MHC verknüpfte Krankheitsanfälligkeit, die die CD8⁺-T-Zell-vermittelte immunpathologische Reaktion gegen Wirtzellen widerspiegeln, welche mit dem nicht-cytopathischen LCMV infiziert sind [a].

Mausstamm	A: Maximaler Anstieg an Serum-Transaminasen nach intravenöser Infektion mit dem LCMV (pfu): T-Zell-vermittelte Hepatitis				B: Sterblichkeit nach intracerebraler Infektion mit dem LCMV	
	WE _{UBC} A		WE _{UBC} D		WE _{UBC} A	WE _{UBC} D
BIO.G H-2D ^a L ^a	10 ²	10 ⁶	10 ²	10 ⁶	100%	100%
BIO.BR H-2D ^k	–	–	++	±	100%	0%

Die Mäuse wurden intravenös mit den angegebenen Mengen an LCMV WE_{UBC} A oder D infiziert; x-facher Anstieg an Serum-Transaminasen ist wie folgt angegeben: – < dreifach, + zehn- bis zwanzigfach, ++ > hundertfach. Leberzellen oder Choriomeningeale- sowie Ependym-Zellen wurden durch LCMV-spezifische CD8⁺-T-Zellen beschädigt. Ohne CD8⁺-T-Zellen tritt keine immunpathologische Reaktion auf.

C: Virus-Charakteristika, bei denen die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, daß eine permanente LCMV-Infektion bei Mäusen erzielt wird.

Virus-Parameter	Erhöhte Replikationsgeschwindigkeit, erhöhte Resistenz gegen Interferone, Verlust von T-Zell-Epitopen durch Mutation, erhöhter Tropismus für lymphohämopoietische Zellen.
Wirt-Parameter	Abnahme der relativen Interferonkonzentration, Verlust der präsentierenden MHC-Klasse-I-Moleküle (bei BALB/c-dm2-Mäusen), teilweiser Verlust der CD8 ⁺ -T-Zellen (bei DBA/2-Mäusen), Verlust der T-Helfer-Zellen, Mangel an IL-2.

[a] Nach Daten aus Lit. [98, 100, 101].

Tabelle 4. Übertragung des Immunschutzes von der Mutter auf die Nachkommen [a].

	präexistente Antikörper	„aktivierte“ T-Zellen
Plazenta	maternale Antikörper sind übertragbar, allerdings nicht über die chorioepitheliale Plazenta (Rinder) [b]	nicht übertragbar, Gefahr der Graft-versus-Host-Krankheit
Milch	übertragbar über den Darm der Nachkommen (zeitweilig), passiver Schutz im Darm [b]	nicht gut erforscht
Funktion	„altruistisch“: Schutz der Nachkommen gegen infektiöse Krankheiten während der Phase der T-Zell-Immundefizienz und Schutz der Mutter während der Schwangerschaft	„egoistisch“: Schutz des ursprünglichen Wirts gegen Verbreitung nicht-cytopathischer infektiöser Agentien (Kontrolle von Immunpathologie und von Tumorzellen im Wirt)

[a] Wegen der MHC-Restriktion der T-Zell-Erkennung verläuft die T-Zell-Reifung bei den Nachkommen langsam und beginnt nach der Geburt, so daß eine Graft-versus-Host-Krankheit verhindert wird. Während dieser Zeit der physiologischen Immuninkompetenz ist die Übertragung des maternalen Antikörper-Gedächtnis notwendig, damit die Nachkommen gegen Infektionen geschützt sind. [b] Nach Daten aus Lit. [106 b].

heiten, die mit dem MHC im Zusammenhang stehen, autoimmun- oder immunpathologisch vermittelt zu werden, wie für bekannte nicht-cytopathische Viren festgestellt werden konnte (Tabelle 3).^[97, 98]

Der schwache Hinweis dafür, daß Mäuse unterschiedlich anfällig für die letale Choriomeningitis sind und daß dies auf irgendeine Weise mit dem MHC korreliert, war einer der Gründe, weshalb mehrere Mausstämme auf die cytotoxische T-Zell-Aktivität hin untersucht wurden; so wurde die MHC-bestimmte T-Zell-Erkennung entdeckt (Tabelle 4). Der Vergleich eines langsam replizierenden neurotropen LCMV-Stammes (UBC-A) mit einem schnell replizierenden viscerotropen UBC-B-Stamm, der von C. J. Pfau et al.^[99] beschrieben wurde, ergab eine dramatische, strenge Korrelation mit dem MHC. Nach intracerebraler Infektion von Mäusen führte das UBC-A-Virus zum Tod aller Empfänger (unabhängig vom MHC), das UBC-B-Virus dagegen zur immunpathologischen Krankheit allerdings nur bei denen, die die MHC-Klasse-I-H-2D^aL^a-Allele aufwiesen.^[98, 100] Darüber hinaus wurde durch Untersuchungen von D. Moskophidis et al. deutlich, daß die Anfälligkeit von Mäusen für eine permanente Infektion mit Viren mit dem Fehlen von MHC-Klasse-I-Molekülen verknüpft ist, die das wichtige, dominante, immunogene virale Peptid präsentieren können.^[101, 102] Diese Studien ergaben, daß Virusdosis und -stamm (einschließlich der T-Zell-Epitop-Varianten) ebenfalls eine wichtige Rolle beim Virus-Wirt-Gleichgewicht und bei Krankheiten spielen, die mit dem MHC zusammenhängen.

Mit dem MHC (bei Menschen mit HLA) zusammenhängende Krankheiten treten deshalb nicht bei akuten cytopathischen viralen oder bakteriellen Infektionen auf, weil durch natürliche Selektion Kombinationen aus Viren und guten MHC-, „Präsentieren“ bevorzugt werden.^[100] Für nicht-cytopathische Viren sind die Selektionsdrücke sehr viel schwächer, und unterschiedliche Gleichgewichte bei Virus-Wirt-Immunantworten, die zu einer Krankheit mehr oder weniger immunpathologischer Art führen, sind für das Überleben der Spezies akzeptabel. Da cytotoxische und schützende T-Zell-Antworten direkt von der MHC-Klasse-I-Präsentation der Peptide beeinflußt werden, könnte die Anfälligkeit für die nachfolgende Krankheit direkt mit dem MHC-Klasse-I-Allel korrelieren – in Abhängigkeit vom Ort der Infektion (z. B. Choriomeningitis oder Etablierung eines Virusträger-Status).^[98, 101]

Somit kann man annehmen, daß wenigstens einige Autoimmunkrankheiten auf immunpathologische T-Zell-Antworten gegen schwach cytopathische oder nicht-cytopathische Viren zurückgeführt werden können (Abb. 3, 4).^[105, 106] Infektionen mit Hepatitis-B, -C- oder -D-Viren oder möglicherweise auch mit dem humanen Immunschwäche-Virus (HIV) beim Menschen könnten von diesem Typ der chronischen Infektion sein, die eine schützende, aber immunpathologische T-Zell-Antwort hervorruft, so daß eine MHC-regulierte immunpathologische Krankheit entsteht. Alternativ könnten infektiöse Keime, die entweder unbekannt oder noch nicht als solche erkannt sind, anfangs daran beteiligt sein, die Krankheit durch immunpatho-

logische oder autoimmune Mechanismen auszulösen. Es könnten auch gewöhnliche cytopathische Viren an der Pathogenese einiger Autoimmunkrankheiten beteiligt sein (Abb. 4, 5). Infektionen von MHC-Klasse-I-positiven epithelialen oder neuro-

für die MHC-Klasse I spezifisch sind (Abb. 4), bei anderen, daß Modulationen gewöhnlicher oder unerkannter Infektionen durch die Effizienz von Klasse-I-bestimmten Effektor-T-Zellen die Autoantikörper-Antworten beeinflussen können (Abb. 5).

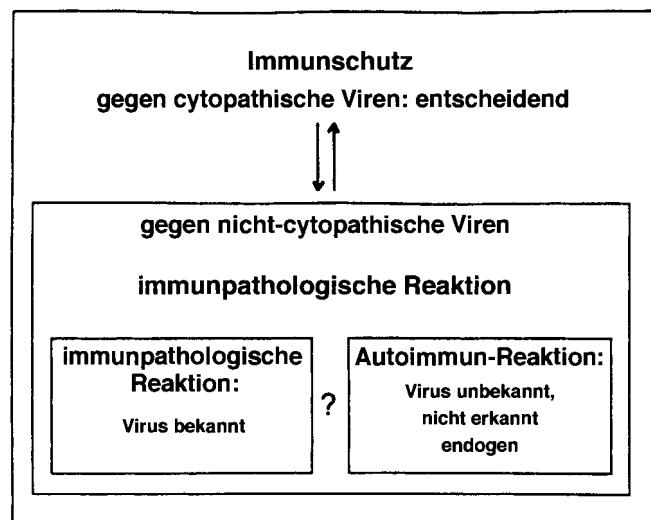


Abb. 4. Immunschutz und Immunpathologische Reaktion. Ausreichender Schutz durch das Immunsystem ist für das Überleben des Wirts erforderlich, wenn dieser mit einem cytopathischen Virus infiziert ist. Da nicht-cytopathische Viren keine direkte Zellzerstörung bewirken, werden pathologische Reaktionen durch Immunmechanismen hervorgerufen. Wird das Virus nicht erkannt oder ist es unbekannt, kann die Krankheit fälschlich für eine Autoimmunkrankheit gehalten werden.

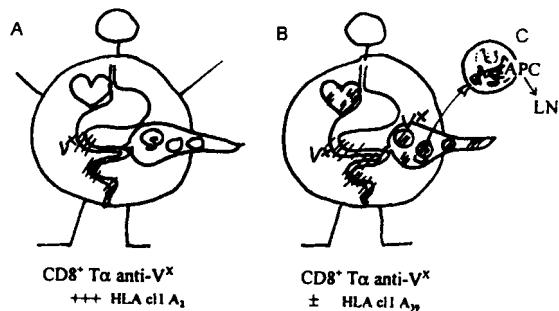


Abb. 5. Autoimmunität, die von Viren induziert wird. Wenn ein cytopathisches oder nichtcytopathisches Virus früh genug durch Effektor-T-Zellen gestoppt wird (A), die durch die MHC-Klasse I (HLA-cl I A₁) restriktiv sind, dann werden empfindliche Zielzellen nicht zerstört. Findet die schützende durch HLA-cl I A39 restriktive T-Zell-Antwort langsam statt (B), kann das Virus empfindliche Zielzüge und -zellen erreichen, die direkt zerstört werden, oder durch die T-Zell-vermittelte Immunreaktion eine Krankheit hervorrufen; diese Prozesse können selbst (S)-Antigen (Autoantigene) freisetzen. Ein Autoantigen kann dann von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) aufgenommen und präsentiert werden (C) und in lokalen Lymphknoten (LN) oder in der Milz autoimmune T-Zell- und/oder Autoantikörper-Antworten induzieren. Die Produktion von Autoantikörpern erfordert die T-Zell-Unterstützung, die durch neu induzierte CD4⁺-T-Zellen gewährleistet werden kann, welche spezifisch sind entweder für Autoantigen-verknüpfte Virus-Antigene oder für bis dahin immunologisch verborgene (ignorierte) Autoantigene.

endokrinen Zellen sollten primär durch CD8⁺-T-Zellen kontrolliert werden; ihre Effizienz wird daher nicht nur das Ausmaß und die Kinetik der Zerstörung infizierter Wirtszellen beeinflussen, sondern auch, ob eine autoimmune T-Zell- und B-Zell-Antwort gegen solche versteckte Autoantigene induziert wird.

Die Ursache dafür, daß Autoimmunkrankheiten mit MHC-Klasse-I-Molekülen in Zusammenhang stehen, ist wahrscheinlich in einigen Fällen, daß die autoimmunen Effektor-T-Zellen

Konsequenzen für das immunologische Gedächtnis

Die Entdeckung, daß die T-Zell-Spezifität MHC-Moleküle überwacht, daß sie im Thymus positiv selektiert wird und daß dies eine Erklärung für die Transplantationsreaktion ist, war eine Voraussetzung für das Verständnis der Rolle des immunologischen Gedächtnisses. Das B- und T-Zell-vermittelte immunologische Gedächtnis ist ein wichtiges Merkmal der Immunität und wurde erfolgreich bei Impfungen genutzt (Übersichten siehe Lit.^[103–106]). Allerdings hatte die Idee des immunologischen Gedächtnisses, noch ehe Impfungen durchgeführt wurden, zwei mögliche Daseinsberechtigungen. Man könnte argumentieren, daß ein Wirt kein immunologisches Gedächtnis benötigt, wenn er während der Primärinfektion stirbt, aber auch dann nicht, wenn er die Primärinfektion überlebt, da dann das Immunsystem bewiesen hat, daß es direkt selbst effizient schützt. Was ist dann die Funktion des immunologischen Gedächtnisses? Die erste und wichtigste ist die Übertragung der Antikörper von der Mutter auf die Nachkommen, so daß diese während der Reifung des Immunsystems nach der Geburt geschützt werden, die zweite ist der Schutz der Mutter vor Infektionen während der Schwangerschaft (Übersichten siehe Lit.^[106a, b]). Nur der erste Aspekt wird hier weiter diskutiert.

Kälber werden ohne Antikörper geboren, da – wie bei allen Wirbeltieren – das Immunsystem bei der Geburt nicht reif genug ist, eine eigene Antikörper-Antwort hervorzubringen (Tabelle 4).^[106a] Darüber hinaus können mütterliche Antikörper wegen der durchgehend aus zwei Schichten aufgebauten Plazenta nicht auf Kälber übertragen werden. Alle schützenden Antikörper werden über die cholostrale Milch der Mutter innerhalb 24 Stunden nach der Geburt übertragen. Findet dies nicht statt, stirbt das Kalb innerhalb weniger Wochen an gewöhnlichen bakteriellen Infektionen.

Warum sind neugeborene Wirbeltiere immuninkompetent (Tabelle 4)? Meine Erklärung dafür ist, daß T-Zellen des Fötus wegen der MHC-bestimmten T-Zell-Erkennung nicht reifen, so daß die Schwangerschaft nicht gefährdet ist – weder von der Mutter gegen den Fötus noch umgekehrt durch eine Graft-versus-Host-Krankheit gegen mütterliche MHC-Moleküle.^[90, 106] Durch die passiv erhaltenen Antikörper ist während der kritischen Periode nach der Geburt der Schutz gewährleistet. In dieser Zeit findet langsam die T-Zell- und B-Zell-Reifung statt (während drei bis sechs Monaten beim Menschen und vier Wochen bei Mäusen). Da mütterliche Antikörper ein großes Spektrum wichtiger infektiöser Keime abdecken müssen, die möglicherweise während der Schwangerschaft nicht auftreten, ist das immunologische Gedächtnis über Antikörper aus zwei Gründen notwendig. Einerseits ist die Phase der Schwangerschaft relativ kurz, gemessen an der Zeit, die der Wirt zur sexuellen Reifung benötigt, und daher muß das Antikörper-Gedächtnis über einen langen Zeitraum entwickelt werden. Andererseits dürfen die wichtigen Infektionen nicht während der Schwangerschaft auftreten, da viele dem Fötus schaden oder eine Fehlgeburt auslösen können.

Tabelle 5. B-Gedächtniszellen üben keine Schutzfunktion aus, während nichtimmune Empfänger bei präexistenten neutralisierenden Konzentrationen gegen cytopathische infektiöse Keime geschützt werden [a].

Adoptiver Transfer auf nichtimmune Mäuse	Booster-Immunisierung, 2d vor ausgelöster Infektion	Ergebnis der ausgelösten Infektion
B-Zellen, nicht-immun	nein ja	Krankheit Krankheit
immune oder Gedächtnis-B-Zellen	nein ja	Krankheit Krankheit
Immunserum mit neutralisierenden Antikörpern	nein ja	Schutz Schutz

[a] Nach Ergebnissen von Experimenten die mit dem vesiculären Stomatitis-Virus (VSV) bei Mäusen durchgeführt wurden, siehe Lit. [108, 115].

Bei mehreren Modellen und Infektionen wurden Hinweise darauf gefunden, daß Antigene sowohl in Antikörper-Antigen-Komplexen als auch auf follicular-dendritischen Zellen persistieren, so daß die Antikörper-Antworten über viele Jahre (Tabelle 5) so stark sind, daß der übertragbare Schutz garantiert wird.^[107–109]

Welches ist dann die Rolle des T-Zell-Gedächtnisses? Gedächtnis-T-Zellen sind vermutlich – allerdings ist dies nicht abgesichert – notwendig, um Gedächtnis-B-Zellen aufrechtzuerhalten. Zwar gewährleisten höhere Häufigkeiten von T-Zell-Vorläufern so viel Schutz, daß Mütter während der Schwangerschaft geschützt sein sollten, doch gibt es einen zweiten sehr wichtigen Aspekt des T-Zell-Gedächtnisses. T-Zellen sind wichtig für die Kontrolle persistierender nicht-cytopathischer Viren, die sich in peripheren Epithel- oder Mesenchymzellen befinden; sie verhindern, daß diese sich wieder ausbreiten und T-Zell-vermittelte immunpathologische Krankheiten auslösen (Tabelle 4). Es gibt aussagekräftige Beweise dafür, daß diese schützenden T-Zellen auch von Antigen aktiviert werden,^[106, 110, 111] obwohl diese einfache und überzeugende Vorstellung zur Zeit sehr kontrovers diskutiert wird.^[102, 112, 113] Diese Antigen-gesteuerten aktivierten Effektor-T-Zellen und nicht spezielle Gedächtnis-T-Zellen dienen dazu, den Wirt selbst zu schützen, nicht aber die Nachkommenschaft; diese egoistischen schützenden Gedächtnis-T-Zellen sind wegen MHC-Unterschieden zwischen Mutter und Nachkommen ja nicht übertragbar (Tabelle 4).

Gemäß der hier zusammenfaßten Ergebnisse ist wegen der MHC-bestimmten T-Zell-Erkennung, die die Transplantationsreaktion hervorruft, eine verlängerte physiologische Immundefizienz der Nachkommen notwendig; der Schutz während der Reifung des Immunsystems wird durch passiv übertragene altruistische Antikörper gewährleistet (Tabelle 4).

Schlußfolgerungen

Im komplexen Gleichgewicht zwischen Viren und Wirten spielen T-Zellen und die Eigenschaften der Viren eine wichtige Rolle. Der unerwartete Befund der MHC-bestimmten T-Zell-Erkennung, der zufällig, aber wesentlich bedingt durch die Zusammenarbeit von Immunologen, Genetikern und Virologen entstanden ist, hat viele weitere wichtige Untersuchungen nach sich gezogen, die zu einem hervorragenden Verständnis der T-Zell-Erkennung virusinfizierter Zielzellen auf molekularer Ebene geführt haben. Wegen dieser Befunde können sowohl die immunologische Spezifität als auch das immunologische Ge-

dächtnis besser verstanden werden. Diese Erkenntnisse haben auch das Verständnis der Pathogenese von Infektionskrankheiten vertieft, und ermöglichen Anwendungen der erworbenen Kenntnisse zur Verbesserung des Immunschutzes und zur Verringerung immunpathologischer T-Zell-Antworten.

Kleines Glossar	
allogen	von einem anderen Individuum derselben Spezies stammende Substanz, z. B. Histokompatibilitätsantigene
CTL	cytotoxische T-Lymphocyten
cytopathischer Effekt	durch die Vermehrung von Viren hervorgerufene degenerative Veränderungen der infizierten Zellen (z. B. Lyse der Zellen)
APC	Antigen-präsentierende Zellen
HLA	Humanes Lymphocyt-Antigen (codiert durch den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)); der MHC kontrolliert die Transplantations- oder Histokompatibilitätsantigene
H-2	Histokompatibilität-2 (codiert durch die H-2-Genregion (= starker Histokompatibilitätskomplex, MHC der Maus); H-2 kontrolliert die Transplantations- oder Histokompatibilitätsantigene; die Klasse-I-Antigene sind Produkte der K- und D-Region)
LCM	Lymphocytäre-Choriomeningitis
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gram-positive, sporenlöse, stäbchenförmige Bakterien, die die Infektionskrankheit Listeriose hervorrufen können; die Krankheit verläuft akut oder chronisch, mit Sepsis, Gehirnhautentzündung, nur als grippaler Infekt meistens aber unbemerkt
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
LCMV	das Lymphocytäre-Choriomeningitis-Virus infiziert Nagere, gelegentlich auch den Menschen, und kann Zellen der Meningen, (Hirn- und Rückenmarkhaut) und des Nervensystems befallen, ohne diese zu schädigen
TCR	T-Zell-Rezeptor (Rezeptor auf einer T-Zelle)

Wenn ich auf die vergangenen 28 Jahre meines Berufslebens zurückblicke – seit meinem Abschluß in Medizin und der Heirat mit meiner Frau Kathrin –, erkenne ich, daß das Leben es gut mit mir gemeint hat. Ich konnte meine Zeit mit vielen hervorragenden Wissenschaftlern, guten Freunden, intelligenten Studenten und Postdoktoranden verbringen und mit ihnen arbeiten. Ich habe eine anteilnehmende Familie und das Glück, ab und zu neue Dinge zu entdecken; ich werde dafür noch bezahlt, die Geheimnisse der Natur zu erforschen. Ich danke meiner Familie, meinen Mentoren und meinen Mitarbeitern für all diese Jahre. Darüber hinaus danke ich den Universitäten Basel, Zürich und Lausanne sowie insbesondere der John Curtin School of Medical Research und

dort Professor G. Ada und R. V. Blanden; ferner gilt mein Dank der Australian National University in Canberra, der Scripps Clinic and Research Foundation in La Jolla, Kalifornien dem amerikanischen National Institute of Health, dem Kanton Zürich, dem Schweizerischen Nationalfonds, der Universität Zürich und der Fondation Jeantet für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 4. März 1997 [A 214]
Übersetzt von Dr. Ute Brunnemann, Hamburg

Stichworte: Antigene · Immunologie · MHC · Nobel-Aufsatz · T-Zellen

- [1] K. Landsteiner, *The Specificity of Serological Reactions*, Harvard University Press, Boston, 1945.
- [2] J. Klein, *Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex*, Springer, Berlin, 1975.
- [3] J. Dausset, *Acta Haematol. Basel* **1958**, *20*, 156–166.
- [4] J. Hotchin, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1962**, *27*, 479–499.
- [5] F. Lehmann-Grube, *Virol. Monogr.* **1971**, *10*, 1–173.
- [6] M. J. Buchmeier, R. M. Welsh, F. J. Dutko, M. B. A. Oldstone, *Adv. Immunol.* **1980**, *30*, 275–331.
- [7] K. T. Brunner, J. Mauel, J. C. Cerottini, B. Chapuis, *Immunology* **1968**, *14*, 181–196.
- [8] J. C. Cerottini, A. A. Nordin, K. T. Brunner, *Nature* **1970**, *228*, 1308–1309.
- [9] I. D. Gardner, N. A. Bowern, R. V. Blanden, *Eur. J. Immunol.* **1974**, *4*, 63–67.
- [10] O. Marker, M. Volkert, *J. Exp. Med.* **1973**, *137*, 1511–1525.
- [11] G. A. Cole, R. A. Prendergast, C. S. Henney, *Nature* **1972**, *238*, 335–337.
- [12] R. M. Zinkernagel, P. C. Doherty, *J. Exp. Med.* **1973**, *138*, 1266–1269.
- [13] M. B. A. Oldstone, F. J. Dixon, G. F. Mitchell, H. O. McDevitt, *J. Exp. Med.* **1973**, *137*, 1201–1212.
- [14] R. V. Blanden, *J. Exp. Med.* **1971**, *133*, 1074–1089.
- [15] R. M. Zinkernagel, P. C. Doherty, *Nature* **1974**, *248*, 701–702.
- [16] G. B. Mackaness, *J. Exp. Med.* **1962**, *116*, 381–406.
- [17] G. M. Shearer, *Eur. J. Immunol.* **1974**, *4*, 527–533.
- [18] P. A. Gorer, *Br. J. Exp. Pathol.* **1936**, *17*, 42–50.
- [19] G. D. Snell, *J. Genet.* **1948**, *49*, 87–108.
- [20] J. J. van Rood, A. J. van Leeuwen, *Clin. Invest.* **1963**, *42*, 1382–1390.
- [21] B. B. Levine, A. P. Ojeda, B. Benacerraf, *J. Exp. Med.* **1963**, *118*, 953–957.
- [22] H. O. McDevitt, M. Sela, *J. Exp. Med.* **1965**, *122*, 517–531.
- [23] H. O. McDevitt, A. Chinitz, *Science* **1969**, *163*, 1207–1210.
- [24] F. Lilly, E. A. Boyse, L. J. Old, *Lancet* **1964**, *2*, 1207–1209.
- [25] H. O. McDevitt, B. D. Deak, D. C. Shreffler, J. Klein, J. H. Stimpfling, G. D. Snell, *J. Exp. Med.* **1972**, *135*, 1259–1278.
- [26] F. M. Burnet, *Nature* **1972**, *245*, 359–361.
- [27] W. F. Bodmer, *Nature* **1972**, *237*, 139–145.
- [28] B. Benacerraf, H. O. McDevitt, *Science* **1972**, *175*, 273–279.
- [29] D. B. Amos, W. F. Bodmer, R. Ceppellini, P. G. Condliffe, J. Dausset, J. L. Fahey, *Fed. Proc.* **1972**, *31*, 1087–1104.
- [30] N. K. Jerne, *Eur. J. Immunol.* **1971**, *1*, 1–9.
- [31] H. W. Lawrence, *Physiol. Rev.* **1959**, *39*, 811–859.
- [32] D. W. Bailey, G. D. Snell, M. Cherry, *Proceedings of the Symposium on Immunogenetics of the H-2 System*. Karger, Basel, Schweiz, 1971, 55.
- [33] C. G. Fathman, H. Hengartner, *Nature* **1978**, *272*, 617–618.
- [34] H. von Boehmer, H. Hengartner, M. Nabholz, W. Lernhardt, M. H. Schreier, W. Haas, *Eur. J. Immunol.* **1979**, *9*, 592–597.
- [35] J. W. Kappler, B. Skidmore, J. White, P. Marrack, *J. Exp. Med.* **1981**, *153*, 1198–1214.
- [36] J. W. Kappler, R. Kubo, K. Haskins, J. White, P. Marrack, *Cell* **1983**, *35*, 295–302.
- [37] B. W. McIntyre, J. P. Allison, *Cell* **1983**, *34*, 739–746.
- [38] S. M. Hedrick, D. I. Cohen, E. A. Nielsen, M. M. Davis, *Nature* **1984**, *308*, 149–153.
- [39] Y. Yanagi, Y. Yoshikai, K. Leggett, S. P. Clark, I. Aleksander, T. W. Mak, *Nature* **1984**, *308*, 145–149.
- [40] J. C. Leclerc, E. Gomard, F. Plata, J. P. Levy, *Int. J. Cancer* **1973**, *11*, 426–432.
- [41] a) D. H. Lavrin, R. B. Herberman, M. Nunn, N. Soares, *J. Natl. Cancer Inst.* **1973**, *51*, 1497–1508; b) G. A. Cole, R. A. Prendergast, C. S. Henney, *Fed. Proc.* **1973**, *32*, 964.
- [42] B. Kindred, D. C. Shreffler, *J. Immunol.* **1972**, *109*, 940–943.
- [43] P. J. McCullagh, *J. Exp. Med.* **1970**, *132*, 916–925.
- [44] D. H. Katz, T. Hamaoka, B. Benacerraf, *J. Exp. Med.* **1973**, *137*, 1405–1418.
- [45] A. S. Rosenthal, E. M. Shevach, *J. Exp. Med.* **1973**, *138*, 1194–1212.
- [46] R. V. Blanden, P. C. Doherty, M. B. Dunlop, I. D. Gardner, R. M. Zinkernagel, C. S. David, *Nature* **1975**, *254*, 269–270.
- [47] U. Koszinowski, H. Ertl, *Nature* **1975**, *255*, 552–554.
- [48] R. D. Gordon, E. Simpson, L. E. Samelson, *J. Exp. Med.* **1975**, *142*, 1108–1120.
- [49] H. von Boehmer, W. Haas, N. K. Jerne, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 2439–2442.
- [50] M. J. Bevan, *Nature* **1975**, *256*, 419–421.
- [51] A. J. McMichael, A. Ting, H. J. Zweerink, B. A. Askonas, *Nature* **1977**, *270*, 524–526.
- [52] E. Goulmy, A. Termijtelen, B. A. Bradley, J. J. van Rood, *Nature* **1977**, *266*, 544–545.
- [53] K. J. Lafferty, A. J. Cunningham, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1975**, *53*, 27–42.
- [54] P. Bretscher, M. Cohn, *Science* **1970**, *169*, 1042–1049.
- [55] M. Cohn, R. E. Langman, *Immunol. Rev.* **1990**, *115*, 11–147.
- [56] R. M. Zinkernagel, P. C. Doherty, *Nature* **1974**, *251*, 547–548.
- [57] P. C. Doherty, R. M. Zinkernagel, *J. Immunol.* **1975**, *114*, 30–33.
- [58] I. D. Gardner, N. A. Bowern, R. V. Blanden, *Eur. J. Immunol.* **1975**, *5*, 122–127.
- [59] R. M. Zinkernagel, *Nature* **1974**, *251*, 230–233.
- [60] P. C. Doherty, R. M. Zinkernagel, *Lancet* **1975**, *1*, 1406–1409.
- [61] B. P. Babbitt, P. M. Allen, G. Matsueda, E. Haber, E. R. Unanue, *Nature* **1985**, *317*, 359–360.
- [62] S. Buus, S. Colon, C. Smith, J. H. Freed, C. Miles, H. M. Grey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 3968–3971.
- [63] A. R. M. Townsend, J. Rothbard, F. M. Gotch, G. Bahadur, D. Wraith, A. J. McMichael, *Cell* **1986**, *44*, 959–968.
- [64] J. L. Maryanski, P. Pala, G. Corradin, B. R. Jordan, J. C. Cerottini, *Nature* **1986**, *324*, 578–579.
- [65] O. Rötzschke, K. Falk, K. Deres, H. Schild, M. Norda, J. Metzger, G. Jung, H.-G. Rammensee, *Nature* **1990**, *348*, 252–254.
- [66] C. Lurquin, A. van Pel, B. Mariame, E. dePlaen, J. P. Szikora, C. Janssens, M. J. Reddchase, J. Lejeune, T. Boon, *Cell* **1989**, *58*, 293–303.
- [67] P. J. Bjorkman, M. A. Saper, B. Samraoui, W. S. Bennett, J. L. Strominger, D. C. Wiley, *Nature* **1987**, *329*, 506–511.
- [68] P. J. Bjorkman, M. A. Saper, B. Samraoui, W. S. Bennett, J. L. Strominger, D. C. Wiley, *Nature* **1987**, *329*, 512–518.
- [69] K. C. Garcia, M. Degano, R. L. Stanfield, A. Brunmark, M. R. Jackson, P. A. Peterson, L. Teyton, I. A. Wilson, *Science* **1996**, *274*, 209–219.
- [70] D. N. Garbozi, P. Ghosh, U. Utz, Q. R. Fan, W. E. Biddison, D. C. Wiley, *Nature* **1996**, *384*, 134–141.
- [71] J. L. Jorgensen, U. Esser, B. F. de St. Groth, P. A. Reay, M. M. Davis, *Nature* **1992**, *355*, 224–230.
- [72] D. B. Sant'Angelo, G. Waterbury, P. Preston-Hurlburt, S. T. Yoon, R. Medzhitov, S. Hong, C. A. Janeway, *Immunity* **1996**, *4*, 367–376.
- [73] M. J. Bevan, *Nature* **1977**, *269*, 417–418.
- [74] R. M. Zinkernagel, G. N. Callahan, J. Klein, G. Dennert, *Nature* **1978**, *271*, 251–253.
- [75] R. M. Zinkernagel, G. N. Callahan, A. Althage, S. Cooper, P. A. Klein, J. Klein, *J. Exp. Med.* **1978**, *147*, 882–896.
- [76] R. M. Zinkernagel, A. Althage, E. Waterfield, B. Kindred, R. M. Welsh, G. Callahan, P. Pincetl, *J. Exp. Med.* **1980**, *151*, 376–399.
- [77] P. Kisielow, H. S. Teh, H. Bluthmann, H. von Boehmer, *Nature* **1988**, *335*, 730–733.
- [78] W. C. Sha, C. A. Nelson, R. D. Newberry, D. M. Kranz, J. H. Russell, D. Y. Loh, *Nature* **1988**, *336*, 73–76.
- [79] H. Pircher, T. W. Mak, R. Lang, W. Ballhausen, E. Ruedi, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, K. Bürki, *EMBO J.* **1989**, *8*, 719–727.
- [80] K. Deres, H. Schild, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, H.-G. Rammensee, *Nature* **1989**, *342*, 561–564.
- [81] M. Schultz, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 991–993.
- [82] W. M. Kast, L. Roux, J. Curren, H. J. Blom, A. C. Voordow, R. H. Meloen, D. Kolakofsky, C. J. Melief, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 2283–2287.
- [83] C. Widmann, J. L. Maryanski, P. Romero, G. Corradin, *J. Immunol.* **1991**, *147*, 3745–3751.
- [84] J. P. Clayton, G. M. Gammon, D. G. Ando, D. H. Kono, L. Hood, E. E. Sercarz, *J. Exp. Med.* **1989**, *169*, 1681–1691.
- [85] A. Gaur, B. Wiers, A. Liu, J. Rothbard, C. G. Fathman, *Science* **1992**, *258*, 1491–1494.
- [86] D. Kyburz, P. Aichele, D. E. Speiser, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, H. Pircher, *Eur. J. Immunol.* **1993**, *23*, 1956–1962.
- [87] P. Aichele, D. Kyburz, P. S. Ohashi, B. Odermatt, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner, H. P. Pircher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 444–448.
- [88] a) S. Oehen, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *Science* **1991**, *251*, 195–198; b) P. Aichele, K. Brduschs Riem, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner, H. P. Pircher, *J. Exp. Med.* **1995**, *182*, 261–266.
- [89] D. Moskophidis, F. Lechner, H. Pircher, R. M. Zinkernagel, *Nature* **1993**, *362*, 758–761.
- [90] R. M. Zinkernagel, *Science* **1996**, *271*, 173–178.
- [91] H. Pircher, D. Moskophidis, U. Rohrer, K. Bürki, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *Nature* **1990**, *346*, 629–633.
- [92] T. Aebscher, D. Moskophidis, U. Rohrer, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 11047–11051.

- [93] R. E. Phillips, S. Rowland-Jones, D. F. Nixon, F. M. Gotch, J. P. Edwards, A. O. Ogunlesi, A. J. McMichael, *Nature* **1991**, *354*, 453–459.
- [94] A. Bertoletti, A. Sette, F. V. Chisari, A. Penna, M. Levreiro, M. De Carli, *Nature* **1994**, *369*, 407–410.
- [95] J. Dausset, A. Svejgaard, *HLA and Disease*, Munksgaard, Kopenhagen, 1977.
- [96] E. Möller, J. Böhme, M. A. Valugerdi, A. Ridderstad, O. Olerup, *Immunol. Rev.* **1990**, *118*, 5–19.
- [97] R. M. Zinkernagel, P. C. Doherty, *Adv. Immunol.* **1979**, *27*, 51–177.
- [98] R. M. Zinkernagel, C. J. Pfau, H. Hengartner, A. Althage, *Nature* **1985**, *316*, 814–817.
- [99] C. J. Pfau, J. K. Valenti, D. C. Pevear, K. D. Hunt, *J. Exp. Med.* **1982**, *156*, 79–89.
- [100] T. P. Leist, A. Althage, E. Haenseler, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *J. Exp. Med.* **1989**, *170*, 269–277.
- [101] D. Moskophidis, F. Lechner, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *J. Immunol.* **1994**, *152*, 4976–4983.
- [102] D. Moskophidis, M. Battegay, M. F. van den Brock, E. Laine, Hoffmann, U. Rohrer, R. M. Zinkernagel, *J. Gen. Virol.* **1995**, *76*, 381–391.
- [103] D. Gray, T. Leanderson, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **1990**, *159*, 1–17.
- [104] B. D. Jamieson, R. Ahmed, *J. Exp. Med.* **1989**, *169*, 1993–2005.
- [105] P. C. Beverley, *Immunol. Today* **1990**, *11*, 203–205.
- [106] a) R. M. Zinkernagel, M. F. Bachmann, T. M. Kündig, S. Oehen, H. Pircher, H. Hengartner, *Annu. Rev. Immunol.* **1996**, *14*, 333–367; b) R. W. R. Brambell, *The Transmission of Immunity from Mother to Young*, Amsterdam, North Holland, 1970; c) “Immunology of Feto-Maternal Relationship”: G. Möller, *Immunol. Rev.* **1983**, *75*, 5–230.
- [107] M. F. Bachmann, B. Odermatt, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *J. Exp. Med.* **1996**, *183*, 2259–2269.
- [108] U. Steinhoff, U. Müller, A. Schertler, H. Hengartner, M. Aguet, R. M. Zinkernagel, *J. Virol.* **1995**, *69*, 2153–2158.
- [109] D. Gray, H. Skarvall, *Nature* **1988**, *336*, 70–73.
- [110] M. F. Bachmann, T. M. Kündig, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 640–645.
- [111] T. M. Kündig, M. F. Bachmann, P. S. Ohashi, H. Pircher, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *Immunol. Rev.* **1996**, *150*, 63–90.
- [112] S. Hou, L. Hyland, K. W. Ryan, A. Portner, P. C. Doherty, *Nature* **1994**, *369*, 652–654.
- [113] L. L. Lau, B. D. Jamieson, T. Somasundaram, R. Ahmed, *Nature* **1994**, *369*, 648–652.
- [114] P. Aichele, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, M. Schultz, *J. Exp. Med.* **1990**, *171*, 1815–3397.
- [115] M. F. Bachmann, T. M. Kündig, B. Odermatt, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, *J. Immunol.* **1994**, *153*, 3386–3397.

Hinterlegen von Daten aus Röntgenstrukturanalysen

Um Autoren und Gutachtern das Leben zu erleichtern, haben das Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) und das Fachinformationszentrum Karlsruhe (FIZ) ihre Vorgehensweisen für das Hinterlegen von Daten zu Einkristall-Röntgenstrukturanalysen vereinheitlicht.

Bitte hinterlegen Sie deshalb Ihre Daten vor dem Einreichen Ihres Beitrags elektronisch bei der jeweils richtigen Datenbank, d. h. beim CCDC für organische und metallorganische Verbindungen und beim FIZ für anorganische Verbindungen. Beide Datenbanken geben Ihnen hier gerne Hilfestellung (siehe unsere *Hinweise für Autoren* im ersten Heft dieses Jahres). In der Regel wird Ihnen von dort innerhalb von zwei Arbeitstagen eine Hinterlegungsnummer mitgeteilt, die Sie bitte mit dem jeweiligen Standardtext (siehe *Hinweise für Autoren*) in Ihr Manuskript aufnehmen. Dies ermöglicht es Gutachtern, sich schnell und einfach die Strukturdaten zu besorgen, wenn sie ihnen für die Urteilsfindung wichtig scheinen.

Dieses Verfahren wird einheitlich von den Redaktionen der Zeitschriften *Advanced Materials*, *Angewandte Chemie*, *Chemische Berichte/Recueil*, *Chemistry—A European Journal* und *Liebigs Annalen/Recueil* angewendet.