



Universität Zürich

Akademischer Bericht 2005

Institut für Experimentelle Immunologie

Leitung in der Berichtsperiode:

Prof. Dr. Rolf Zinkernagel, Prof. Dr. Hans Hengartner

Schmelzbergstrasse 12

8091 Zürich

044 255 2989

E-Mail [rolf.zinkernagel@usz.ch](mailto:rolf.zinkernagel@usz.ch)

## Zusammenfassung (Management Summary)

Das Institut für Experimentelle Immunologie ist verantwortlich für die Lehre im Fach Immunologie an der medizinischen Fakultät und an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Zürich sowie im Departement Biologie der ETH Zürich. Neben Diplomarbeiten und Dissertationen für Biologen sowie Postgraduiertenausbildung für Mediziner und Weiterbildungsprogrammen ist das Institut für Teile der Vorlesung Allgemeine Pathologie an der Medizinischen Fakultät der Universität mitverantwortlich. Es bestehen intensive Zusammenarbeiten mit internationalen Gruppen und wichtige Mitarbeit in nationalen und internationalen wissenschaftlichen Gremien und Redaktionsvorständen. Das Institut bemühte sich sehr um Informationen der Öffentlichkeit mittels Laborbesuchen, Beiträgen in Zeitungen, öffentlichen Vorträgen und Diskussionen.

Schwerpunkte der Forschungsarbeiten: Studien über die Rollen von CD4<sup>+</sup>-Helferlymphozyten zur Kontrolle von Infektionen durch das Vesikuläre Stomatitis Virus (VSV) und das Lymphozytäre Choriomeningitis Virus (LCMV) mit Hilfe von T Zellrezeptor-transgenen Mäusen, Untersuchungen über die Induktion der antikörper- und zellvermittelten Immunantwort gegen das zellzerstörende VSV und das nicht zellzerstörende LCMV-Virus, Spezifitätsanalyse der zellvermittelten Immunantwort gegen das LCMV-Virus und Untersuchung der Vorgänge bei virusinduzierter Toleranz, Immunopathologie, Immunsuppression und Autoimmunität. Die Resultate dieser Studien wurden im Verlaufe von 2005 in rund neun Originalarbeiten und drei Reviews veröffentlicht.

Neben den Hauptvorlesungen in Immunologie für Mediziner sowie Immunologie für Naturwissenschaftler der ETH und der Uni werden am Institut Praktikums- und Diplomarbeiten und Dissertationen betreut; drei Diplomarbeiten und drei Dissertationen sind abgeschlossen worden. Zudem ist ein Habilitationsverfahren im Gange.

## 1 Allgemeine Einschätzung

### 1.1 Wo stehen wir heute: Standortbestimmung

Das Institut für experimentelle Immunologie ist ursprünglich entstanden aus einer Abteilung des ehemaligen Institutes für Pathologie, genannt experimentelle Pathologie (Direktor Prof. G. Zbinden) und aus Teilen des ehemaligen Institutes für Immunologie und Virologie (ehemaliger Direktor Prof. J. Lindemann). Seit 1992 sind diese Teile vereint im Institut für Experimentelle Immunologie, das abgegrenzt ist von der Abteilung klinische Immunologie innerhalb des Departementes Innere Medizin. Unser Institut lehrt Immunologie für die Medizinstudenten und die naturwissenschaftlichen Fakultäten sowohl der Uni als auch der ETH Zürich. Die Diplomanden und Doktoranden, also die wesentlichen Träger unserer Forschungsarbeit, rekrutieren sich vorwiegend aus jungen Medizinerinnen (Postgraduate Kurs in experimenteller Medizin) und aus Studenten der Naturwissenschaften der ETH und Universität. Die Einbettung unseres Institutes im Departement Pathologie ist besonders gewinnbringend für alle Beteiligten, weil Immunologie am besten verstanden ist aus der Sicht, dass das Gleichgewicht zwischen Infektionen und Immunabwehr was Krankheiten und Resistenz angehen, komplexe biologische Gleichgewichte darstellen. Wie bei vielen solchen Gleichgewichten sind Pathologie von Krankheiten und normale Physiologie im gesunden Zustand nahe beieinander und Ausdruck unterschiedlicher Gleichgewichte. Dass dabei Gewebeschaden (Immunopathologie) eine grosse Rolle spielt, nicht nur bei der Physiologie sondern vor allem auch bei der Pathophysiologie, kann in der Umgebung des Departementes für Pathologie sehr nützlich und gegenseitig befruchtend analysiert werden. Diese Studien umfassen nicht nur Immunität gegen Infektionen und Immunopathologie verursacht durch Infektionen, sondern auch Immunabwehr gegen lymphohaemopoietische und solide periphere (Karzinome, Sarkome) Tumoren. Als Systemphysiologie kann Immunologie in einer medizinischen Fakultät aber auch den naturwissenschaftlichen Fakultäten als eine glückliche Kombination der verschiedenen hochmolekularen, detaillierten Analysen wie auch

der komplexen Krankheitserscheinungen gesehen werden. Das Institut für experimentelle Immunologie kann eine solche Funktion nahezu optimal erfüllen.

## **1.2 Wo wollen wir hin: Ziele in den nächsten Jahren**

Das Institut für Experimentelle Immunologie hat sich zum Ziel gesetzt, im kommenden Jahr, die angefangenen Arbeiten, wie sie im Kapitel Forschung zusammengefasst sind, zu einem möglichst fortgeschrittenen Abschluss zu bringen. Dies drängt sich auf, weil per Frühjahr 2007 die beiden Ordinarien ersetzt werden und damit die Ausrichtung und die Thematiken des Institutes möglicherweise ändern. Diese Phase ist für die Weiterentwicklung und Expansion unseres Institutes natürlich nicht optimal und bringt eine gewisse Unsicherheit mit sich. Trotzdem sind alle Mitarbeiter voll auf ihre Forschung und ihre Fragestellungen konzentriert, und in den letzten Jahren ist doch immer wieder eine Publikation im "Nature Immunology" oder "Science" erschienen.

Die Nachfolgekommission hat die Struktur des Institutes in der nächsten Phase formuliert und die Auswahl von zwei, eventuell drei Positionen (zusammen mit der ETH) ist im Gange. Die Ausrichtung des Institutes ist neben der unbehinderten Weiterarbeit, so geplant, dass für die neu zu Berufenden das Institut praktisch ohne Langzeitverpflichtung überlassen wird. Dabei ist ein Problem erkannt worden, dass nämlich Universitätsspital-Stellen neuerdings praktisch unkündbar sind; diese Situation wird neu überdacht und muss im Interesse der Ausbildung und universitären Forschung geändert werden.

## **1.3 Wie kommen wir dahin: Strategien, Massnahmen**

Die immunologische Landschaft im Raum Zürich hat sich in den vergangenen Jahren wesentlich bereichert und stark verändert. Neben dem experimentellen Immunologie-Lehrstuhl ist jetzt auch die klinische Immunologie des Universitätsspitals wieder besetzt. Dazu kommen mehrere immunologisch ausgerichtete Arbeitsgruppen und Lehrstühle an der ETH, aber auch Assistenzprofessuren im Bereich Neurobiologie, Mikrobiologie und Umweltnaturwissenschaften. Immunologische Interessen in der Pathologie und vor allem den Instituten für Neuropathologie und klinische Pathologie sind eine Bereicherung und Ausdehnung der Arbeiten und Interessen der Infektiologie. Immunologische Fragestellungen und immunologische ausgerichtete Interessen, vor allem im Zusammenhang mit HIV, werden am Institut für Virologie, an der Veterinärmedizin, der Inneren Medizin und an den Departementen in Biologie und Umweltnaturwissenschaften der ETH verfolgt. Diese reiche Palette von immunologisch interessierten Arbeitsgruppen hat dazu geführt, dass die Immunologie zu einem Schwerpunkt der Universität erklärt wurde und Immunologen von der Universität deshalb starke Unterstützung finden. Auch der neue Strukturplan für das Institut für Experimentelle Immunologie fördert die Immunologie im besten Sinne und mit besten Absichten, so dass Immunbiologie und Immunologie in Zürich eine sehr gute Zukunft erwartet.

# **2 Forschung**

## **2.1 Überblickstext**

- Virussbedingte Immunpathologie: Nichtzytopathische Viren schädigen Wirtszellen nicht, aber die Immunantwort dagegen kann dies tun. Insbesondere Viren, die Zellen des Immunsystems infizieren, können eine Immunantwort induzieren, die diese infizierten Immunzellen zerstört und dadurch Immunsuppression und Immundefekte verursacht.

- Antigen-Organisation bzw. -Struktur und Antikörper-Antworten: Repetitive, quasi kristalline Anordnungen von Determinanten sind charakteristisch für infektiöse Keime, insbesondere Viren, Bakterien Neutralisierende Antikörper gegen das nicht-zytopathogene LCM-Virus der Maus, das viele ähnliche phänotypische Eigenschaften wie die HIV-Infektion besitzt, entstehen sehr spät. Interessant ist nicht nur, dass die zytotoxischen Immunzellen der Maus bei dieser Suppression eine grosse Rolle spielen,

sondern auch, dass das Virus dieser neutralisierenden Antwort leicht entweichen kann. Das Labor beschäftigt sich zur Zeit damit, die neutralisierenden Antigen determinanten darzustellen und eventuell für Kristallisations- und Strukturarbeiten aufzubereiten. Zusätzlich versuchen wir, die Virus-Escape-Mutanten zu charakterisieren und zu bestimmen, wie genetisch flexibel das Virus ist.

- Anti-Vesikuläres Stomatitis Virus Antikörperantworten: Das naive B-Zell-Repertoire der Maus enthält schon neutralisierende Antikörper und diese natürlichen Antikörper scheinen auf niedrigem Niveau die Immunantwort gegen VSV mitzubestimmen. Das Repertoire dieser natürlichen Antikörper wird analysiert mit Hilfe von sogenannten Phagen-Bibliotheken. Die Frage, wie die Antikörper-Antwort von IgM zu IgG oder IgA oder IgE verändert wird, ist unklar und soll mit Helfer T Zell Rezeptor transgenen Mäusen und Antikörper transgenen Mäusen untersucht werden.

- Mäuse, die definierte virale Antigene konstitutiv exprimieren oder aber unter einem Promoter, der in verschiedenen Geweben an- oder abgeschaltet werden kann, werden betreffend Induktion einer Immunantwort, aber auch betreffend Immunpathologie evaluiert. Mit diesen Mäusen kann untersucht werden, welche Rolle gewisse Zellen, die infiziert sind oder virale Antigene exprimieren, bei der Anregung einer Immunantwort spielen.

- Antigen-Prozessierung und Kreuz-Prozessierung: Ein Problem, das in der Grundlagenimmunologie eine Rolle spielt, ist die Frage, ob Selbstpeptide und -proteine von Zellen, die nicht im lymphatischen System sind, bei Apoptose und Zelltod von dendritischen Zellen und anderen Antigen-Präsentierzellen aufgenommen werden können, in einer Form, wo die entsprechenden Peptide auf den Klasse I MHC Präsentiermolekülen der Antigen-Präsentierzelle erscheinen und deshalb entweder eine zytotoxische T-Zell-Antwort tolerant machen oder eben anregen können. Dieser Mechanismus wird Cross-Processing genannt, macht aber biologisch wenig Sinn. Wir versuchen, diese Frage mit Tumorzellen zu analysieren. Erste Ergebnisse zeigen, dass Kreuz-Prozessieren für die antivirale Protektion, sehr ineffizient ist und so kaum von biologischer Bedeutung sein kann.

- Autoimmunkrankheiten: Wir versuchen, virale Antigene als Modell-Antigene für die Induktion von T Zell- oder B Zell-abhängige Autoimmunkrankheiten, zum Beispiel in b-Inselzellen (Diabetes mellitus Typ I), oder in Herzmuskelzellen (Myokarditis) zu untersuchen. Parallel versuchen wir, in Diabetes-Mäusen über die durch Transplantation von allogeneischen, also histoinkompatiblen Inselzellen eine Immunantwort so zu verändern, dass wir diese Inselzellen ausschliesslich unter die Nierenkapseln transplantieren.

- Die T Zell Reifung im Thymus und die Frage, wie das T Zell Repertoire entsteht, ist noch relativ unklar. Wir versuchen mit neuartigen Chimären, in denen Thymus und Knochenmark unterschiedlicher Herkunft sind, die Frage zu analysieren, ob Thymusepithelzellen oder andere Zellen, das Repertoire wesentlich bestimmen.

- Immunologisches Gedächtnis: Die Frage, ob das sogenannte immunologische Gedächtnis aus vermehrten Vorläuferzellen der T oder B Zellreihe besteht oder aber abhängig davon ist, ob Antigen die Antworten auf niedrigem Niveau unterhält, ist unklar. Insbesondere ist bekannt, dass ein B-Lymphozyt nur nach Stimulation durch Antigen zu Plasmazellen heranreift und nur in diesem Zustand Antikörper sekretieren kann. Wir versuchen, zwischen den Hypothesen zu unterscheiden, ob schützendes immuno-

gisches Gedächtnis, also Immunität, Antigen abhängig oder unabhängig ist, und wie dieses Gedächtnis abnimmt, wenn Antigen aus dem Körper verschwindet. Diese Frage ist deshalb wichtig, weil gegenüber vielen chronischen Infektionen, insbesondere HIV, TB oder Lepra, keine Impfstoffe existieren, unter anderem möglicherweise eben deshalb, weil unsere bisherigen Vakzinekandidaten viel zu wenig lang im Körper zu persistieren vermögen.

## 2.2 Vorträge an Kongressen

Fink Katja, Postdoc

CXCR5-dependent seeding of follicular niches by B and T helper cells augments antiviral B cell responses

Annual Congress of the Swiss Society for Allergology and Immunology SGAI , Bern, 3. März 2005

Fink Katja, Postdoc

Extrafollicular plasmablast formation after viral infection is enhanced by type-1 interferon-mediated signals on B cells and by B cell traffic to the T-B border

Keystone Symposium, B cell meeting, Steamboat Springs, Colorado USA, 28. März 2005

Geuking Markus, Doktorand

The role of T cell help in donor cell rejection

17th Meeting of the Swiss Immunology PhD Students, Schloss Wolfsberg, Ermatingen, 30. März 2005

Hengartner Hans, Institutsleiter

The role of antibodies and cell-mediated cytotoxicity to control viral infections

EMBO, Warschau, Polen 14. Oktober 2005

Hengartner Hans, Institutsleiter

The role of antibodies and cytotoxic T cells to defeat cytopathic and non-cytopathic viruses

Regulation of Immune Diversity and surveillance, Symposium, Kyoto Japan 11. März 2005

Lang Karl, Postdoc

On the role of Toll-like receptor engagement in conversion of T cell auto-reactivity into overt autoimmune disease

Annual Congress of the Swiss Society for Allergology and Immunology SGAI, Bern, 4. März 2005

Lang Karl, Postdoc

Toll-like receptor engagement in conversion of T cell auto-reactivity into overt autoimmune disease

Germinal Center Conference, Berlin, 24. April 2005

Macpherson Andrew, Ober-Assistent

Interactions of the host immune system with commensal intestinal bacteria

Annual Congress of the Swiss Society for Allergology and Immunology SAGI, Bern 3. März 2005

Macpherson Andrew, Ober-Assistent

Mucosal dendritic cells and IgA

Euroconference, Mecklenburg, BRD, 3. Juni 2005

Macpherson Andrew, Ober-Assistent

Mucosal compartmentalisation in response to the intestinal bacterial flora

International Society of Mucosal Immunology, Boston, USA ,28. Juni 2005

Macpherson Andrew, Ober-Assistent

Immune geography of IgA induction

Irish Society of Immunology, Dublin, Irland, 20. Oktober 2005

Macpherson Andrew, Ober-Assistent

How commensal bacteria shape the mucosal immune system

World Congress of Gastroenterology, Montreal, Kanada, 13. September 2005

Pinschewer Daniel, Assistent  
 "Dual viral hit" mimics organ-specific autoimmunity  
 Annual Congress of the Swiss Society for Allergology and Immunology SGAI , Bern, 3. März 2005

Pochanke Veronika, Postdoc  
 Induction of IgE and allergic-type responses in fur mite-infested mice  
 17th Meeting of the Swiss Immunology PhD Students, Schloss Wolfsberg, Ermatingen 30. März 2005

Pochanke Veronika, Postdoc  
 Induction of IgE and allergic-type responses in fur mite-infested mice  
 Annual Congress of the Swiss Society for Allergology and Immunology SGAI , Bern, 3. März 2005

van den Broek Maries, Ober-Assistent  
 Peripheral tolerance induction by resting dendritic cells depends on PD-1 and CTLA-4  
 Annual Meeting of the British Society for Immunology, Harrogate, UK, 08. Dezember 2005

van den Broek Maries, Ober-Assistent  
 Peripheral tolerance induction by resting dendritic cells depends on PD-1 and CTLA-4  
 Annual Meeting of the French Society for Immunology, Toulouse, 16. November 2005

van den Broek Maries, Ober-Assistent  
 Inducible mouse models to study peripheral T cell tolerance  
 MUGEN, Athen, 11. Januar 2005

Zellweger Raphaël, Postdoc  
 Generation and characterization of neutralization escape LCMV mutants  
 17th Meeting of the Swiss Immunology PhD Students, Schloss Wolfsberg, Ermatingen 30. März 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 A Comparison of (Academic) Immunology and (Protective) Immunity  
 14 Congreso Científico Internacional, La Habana, Kuba, 28. Juni 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 Challenges in HIV vaccine development  
 15th Challenge in Virology Seminar of the Swiss Academic Foundation for Education in Infectious Diseases, Saanen-Gstaad, 13. Januar 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 Warum haben wir keine Impfung gegen HIV oder Tuberkulose ?  
 36. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie, Homburg BRD, 17. September 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 On Antiviral Immunity and Vaccines  
 4th World Congress of CMB, Poitiers, France, 7. Oktober 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 Antiviral Immunity, Immunopathology and Vaccines  
 Annual Conference of The Royal College of Pathologists, London, 5. Oktober 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 Why do we not have a vaccine against HIV or Tuberculosis (yet) ?  
 Biovision, Lyon, 12. April 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 On Antiviral Immunity and Vaccines  
 Congress of the French Society of Immunology, Toulouse, France, 15. November 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter  
 On Specificity and Memory in Immunology and Immunity  
 Congress of the Indian Immunology Society, Chandigarh, Indien 27. November 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter

Why do we not have a vaccine against AIDS or Tuberculosis ?

Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - FIRC, Mailand 10. Februar 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter

A Comparison of (Academic) Immunology and (Protective) Immunity

Gaslini International, Genua, 17. Juni 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter

Immunopathology or Autoimmunity: that is the question

NIBR, Novartis Basel, 18. Januar 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter

Why do we not have a vaccine against TB or HIV (yet)?

Ranbaxy Science Foundation Symposium, Delhi, Indien, 28. November 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter

Ideas, Words and Facts

The European Network of Immunology Institutes - ENII, Les Embiez, France, 20. Mai 2005

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter

Antiviral Immunity

Zhen-Ao, Dalian, China, 19. Juli 2005

## **2.3 Forschungsdatenbank**

Professur/Forschungsbereich: Hengartner, Hans

Studies on humoral and cell mediated immunity against cytopathic and non-cytopathic viruses

These projects are a continuation of our efforts to better understand the role and significance of the different arms of the immune system to control infections with the cytopathic Vesicular Stomatitis Virus (VSV) and the non-cytopathic Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV). To investigate basic principles and pathways of the humoral antiviral immune response under conditions of reduced complexity we established two transgenic mouse lines. They both contain a knocked-in rearranged immunoglobulin variable region gene segment (VHDJH) upstream of the immunoglobulin heavy chain constant region genes. The two Ig variable regions were derived from an anti-VSV- and from an anti-LCMV-specifically neutralizing hybridoma cell line respectively.

Based on preliminary results we are proposing to study the anti-VSV- and anti-LCMV-specific antibody spectrum of the two mice after virus infection in terms of light chain variable region usage, somatic hypermutations, light chain editing or VH-gene replacement applying hybridoma technology and systematic sequencing of the Ig variable region genes.

Both mouse lines will be used to challenge the present knowledge on the B cell tolerance and the role of self-antigens expressed in soluble or membrane bound form on different cell types by crossing already existing viral glycoprotein transgenic mice or newly generated transgenic mice conditionally expressing LCMV-GP on different cell types with the two B cell receptor transgenic lines of mice. Besides B cell tolerance different aspects of B cell mediated autoimmunity are planned to study with such mice.

B cell memory will be studied with our two mouse lines. Transfer of transgenic B cells with or without prior antigenic stimulation into mice in presence or absence of antigen will hopefully contribute to clarify ongoing discussions on the half-life of plasma cells and dependence of antigen and helper T cells expressing virus specific transgenic T cell receptors to maintain a memory B cell state.

Besides basic investigations of the different pathways of the activation of virus specific B cells we will use our recently established eukaryotic expression system for structural studies of the LCMV specific glycoprotein, which is recognized by virus neutralizing antibodies.

The goal of these projects, using recently established and novel transgenic mouse models, is to answer basic questions on the role of hypermutation, regulation of isotype switch, establishment of B cell

tolerance versus autoimmunity or induction and maintenance of antiviral B cell memory. This hopefully would add to a better understanding of the control of infections with cytopathic and non-cytopathic viruses.

01.10.1997-30.04.2006

Professur/Forschungsbereich: van den Broek, Maries

Transgenic models to study the induction of immunity and tolerance

The molecular requirements for the induction of peripheral tolerance or of immunity are not exactly identified. T cell immunity starts with T cell receptor (TCR) triggering by a specific peptide/MHC complex on the surface of antigen presenting cells (APC). It has been suggested that resting dendritic cells (DC) tolerise, and that mature DC prime immunity, and, although this is an important issue in immunology, this hypothesis was controversial for some time. We could prove the validity of this hypothesis recently.

We have developed a novel, Cre/LoxP-based model system, which allows inducible expression of transgenic CTL epitopes in a cell type or tissue of choice. We are able to inducibly express these CTL epitopes in typical APC, such as DC and B cells, but also in peripheral tissues, including oligodendrocytes in the brain, in hepatocytes and in insulin-producing beta-cells of the pancreas. Unique about this system is that we can directly modulate antigen presentation in vivo, without any need for unphysiological adoptive transfers. We have recently published that induction of antigen presentation on resting DC resulted in robust tolerance of endogenous CD8+ T cells, which was antigen specific and which could not be broken by subsequent infection with a virus encoding the very same CTL epitopes. We identified PD-1 and CTLA-4 as crucial molecules involved in the induction of peripheral T cell tolerance by resting DC. In addition, antigen presented by similar numbers of activated DC induced protective antiviral immunity.

We will now follow up on this finding by identifying factors on the APC that determine whether tolerance or immunity results in the responding CD8+ T cell. In addition, we will investigate whether memory T cells and naïve T cells have similar requirements for the induction of tolerance or immunity. We will extend our observations with DC to B cells as APC. Finally, we will analyse the consequences of antigen presentation by nonprofessional, peripheral APC, such as oligodendrocytes in the brain or beta-cells in the pancreas in terms of priming or tolerance induction. The latter set of experiments is important in the context of autoimmunity.

Furthermore, we are developing a model for inducible and visible (through luciferase) tumours in vivo in a tissue of choice. This model will be used to monitor the tumour-specific T cell response in tumour-draining and peripheral sites during tumour development. Experiments to interfere with eventually developing tolerance are planned.

01.01.2005-31.12.2009

Professur/Forschungsbereich: Zinkernagel, Rolf

Investigation of the requirements for the induction of immune responses and autoimmunity using mice with tissue-specific, inducible expression of a transgene

Background: The exact requirements for the induction of (auto)immunity are, despite intensive research, still unknown. It is clear that T cell immunity starts with the presentation of the nominal antigen by an antigen presenting cell (APC) to the naïve T cell. However, which cell type can function in vivo as APC and actually can activate naïve T cells and in which activation/maturation status the APC has to be, is still unknown. The hypothesis that resting/immature DC tolerise, and mature DC prime T cells has been put forward several times and is an important issue in basic immunology. However, this hypothesis is still controversial. Aim: This project aims to identify the exact requirements for induction, maintenance and reactivation of a cytotoxic T lymphocyte (CTL) response directly in vivo. Experimental Design: We developed a versatile, inducible-Cre/LoxP-based system that allows inducible expression of CTL and helper epitopes in distinct tissues, among which some „typical APC“, such as dendritic cells (DC) and B cells, or cells in peripheral tissues, such as oligodendrocytes in the brain and insulin-producing beta cells in the pancreas. The main advantage of this unique system is that we can modulate antigen expression directly in vivo, without the need for artificial adoptive transfers. In preliminary experiments we found that induction of CTL epitopes on resting, immature DC did not result in the priming of a CTL response,



however, induction of the same epitopes in an inflammatory context in vivo (resulting in DC maturation) led to CTL priming. Next, we will analyse whether resting DC are just ignored by naïve T cells, or whether they even tolerize them. Our observation with DC will be extended to other APC (B cells, macrophages) and also to peripheral cells (oligodendrocytes and pancreatic beta cells), the latter mainly to investigate to which extent peripheral, nonprofessional APC differ from APC. This is important in the context of the induction and maintenance of autoimmune responses. It is thought that the requirements for the activation of naïve T cells are more stringent than those for the reactivation of memory T cells. We will be able to address this issue with our novel model system. By varying the amounts of transgene per cell as well as the number of cells expressing the transgene, we can investigate quantitative aspects of the immune response, which are largely unknown. Expected value of the project: We expect to gain important new insights on fundamental aspects of CTL responses, and it is obvious that these are of relevance for the design of vaccines or vaccination strategies against a number of pathogens or tumours. In addition, understanding mechanisms that induce and maintain autoimmunity (that are not necessarily the same) can lead to more adequate therapies.

01.10.1999-31.10.2005

Professur/Forschungsbereich: Zinkernagel, Rolf

On ontogeny specificity and memory of virus specific cytotoxic T cells and B cells

Studies on T cell specificity: Various parameters such as CD4, CD8, MHC I, MHC II, accessory molecules and adhesion molecules, peptide concentrations, membrane, lipid content and mobility will be studied and correlated with cytotoxic T cell effector function and induction requirements using various peptide densities and various infection routes. Response versus unresponsiveness by cytotoxic T cells: is there a therapeutic window where conditions of antigen encounter result in no induction of a T cell response, or in induction of an efficient protective T cell response or in complete deletion of T cells. What are the generalisable rules for immunological ignorance, protective induction versus overinduction/exhaustion. Various model situations including LCMV infections, LCMV-glycoprotein expressing transgenic mice and the HY male model will be used.

T cell memory versus protective immunity: Under what conditions are memory T cells (quicker and higher) antigen independently versus antigen dependently maintained and how does this correlate with effective protection in model situations where the cytotoxic T cell response is limiting.

IgE responses against skin and mucosal ectoparasites: Model infections with mites and two verm were infections (*Nippostrongylus*, *H. polygrus*) have been established to evaluate the basic rules of IgE induction under infection conditions. Local versus systemic responses will be compared and local versus systemic in parameters will be analysed.

Development of new tools: New kinds of recombinant viruses between LCMV, VSV, vaccinia or bacteria such as *Listeria* will be established to analyse neutralising antibody responses, T helper and cytotoxic T cell responses.

01.01.1997-30.04.2006

### 3 Lehre

#### 3.1 Innovative Lehrveranstaltungskonzepte

Das Institut ist Mitglied des Schweizerischen Konsortiums "Immunology online", welches den Immunologieunterricht an Schweizer Universitäten interaktiv über Internet organisiert.

Daneben organisiert Prof. H. Hengartner mit Institutsangehörigen den jährlichen MD- und Ph D-Doktorandenkurs auf dem Wolfsberg. Dabei werden ca. 80 Doktoranden in Immunologie der gesamten Schweiz aus allen Universitäten zusammengezogen und unter Führung von ca. 8 bestandenen Immunologen während drei Tagen über immunologische Projekte und Präsentationen der Teilnehmer mündlich oder mit Postern diskutiert. Diese Wolfsberg-Veranstaltungen sind jetzt im 18. Jahr und sind in der Schweiz sehr bekannt geworden. Neben den wenigen magistralen Vorlesungen, werden Gruppenunterricht und interne Vorlesungen wie folgt gehalten:

Die Lehrprogramme werden z.Z. neu organisiert.

12 Std WS/SS Allgemeine Pathologie und Immunologie 3. Jahreskurs (RZI)

1 Std/Wo WS/SS Aktuelle Probleme der Immunologie  
Virologie (RZI+HHE)

15 Min/Wo WS/SS Kolloquium über biologisch-medizinische Grundlagenforschung (RZI+HHE) 8 Std SS  
Grundlagen der Biologie: Teil Immunologie / ETH (HHE)

2 Std/Wo SS Immunologie I für Biologen der Uni und ETH (HHE)

2 Std/Wo SS Immunologie II für Biologen der Uni und ETH (HHE)

1 Std/Wo WS Übungen zu Immunologie II (Dres. M. van den Broek + K. McCoy)

4 Wo SS Praktischer Kurs in Immunologie für Uni- und ETH-Studenten und Postgraduate-Kursteilnehmer  
(2 x 2 Wochen im September). Leitung Drs. M. van den Broek und K. Mc Coy mit HHE

Täglich WS/SS Praktika und Diplomarbeiten in Immunologie für Naturwissenschaftler der Uni und ETH  
(RZI, HHE und Assistenten)

2 Std/Wo WS/SS Literaturkolloquium für Doktoranden und Assistenten

1 Std/Wo WS Immunologie für Medizinstudenten, total 22 Std (RZI, gemeinsam mit Prof. P. Grob)

### **3.2 Qualitätssicherung in der Lehre**

Das Problem der Qualitätssicherung ist schwierig und wird innerhalb unseres Institutes auf folgende Art und Weise gepflegt.

1. Periodisch werden Vorlesungen von den Studenten via die Evaluationsstellen begutachtet (Universität und ETHZ).

2. Die periodisch einzugebenden Drittmittelanträge beim Schweizerischen Nationalfond, den verschiedenen Forschungsprogrammen der EU, der ETH, der Krebsliga und verschiedener anderer Geldgeber, führt dazu, dass unsere Forschung und deren Produktivität periodisch von internationalen Experten beurteilt wird. Bis heute sind wir bei diesen Beurteilungen relativ gut taxiert worden. Unsere neuen Eingaben beim Schweizerischen Nationalfond für eine weitere 3-Jahresperiode sind im Herbst 2002 erfolgt und bewilligt worden.

Zwei EU-Förderungen sind 2004 zugesprochen worden.

3. Ausländische Mitarbeiter, die bei uns als Postdoc arbeiten wollen, haben als Auflage, dass sie ihre eigene Bezahlung für ein bis zwei bis drei Jahre mitbringen müssen. Wenn ihnen dies nicht gelingt, werden sie in der Regel nicht angestellt.

4. Das Veröffentlichen von originalen experimentellen Arbeiten in guten bis sehr guten Zeitschriften ergibt eine weitere gute Qualitätskontrolle, mit der wir in den letzten paar Jahren gut durchgekommen sind, indem wir periodisch in Nature, Science, Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, etc. haben publizieren können.

5. Unsere Diplomanden, vor allem der ETH, schliessen oft mit einer sehr guten Note ab, und unsere Doktoranden haben mehrmals die Silbermedaille der ETH für ihre Arbeit erhalten.

6. Über die Jahre sind eine Reihe von Privatdozenten von uns gefördert worden, und eine Reihe von Assistenzprofessoren oder ausserordentlichen Professoren in der Schweiz, Deutschland, Kanada, U.S.A. mit eigenen Arbeitsgruppen und -gebieten gefördert worden.

7. Eine formelle Evaluation findet alle vier bis sechs Jahre (durch die UNIZ und ETHZ) statt (siehe Universitätsberichte).

Die interne Datensicherung ist reorganisiert und die Dokumentation der experimentellen publizierten Daten standardisiert.

## 4 Weiterbildung/Fortbildung

Im Institut haben wir folgende Weiterbildungsveranstaltungen, die regelmässig einmal wöchentlich stattfinden:

Journal Club - über immunologische Literatur (montags 16.00 - 17.30 Uhr)

Seminarreihe "Aktuelle Probleme der Immunologie und Virologie" (dienstags 12.15 - 13.15 Uhr)

Labor-Meeting und laufende Arbeiten (freitags 08.15 - 10.30 Uhr)

Das Institut ist von der FMH für 6 Monate Pathologie und Klinische Immunologie anerkannt und für 6 - 12 Monate Infektiologie (Spezialtitel).

## 5 Nachwuchsförderung

### 5.1 Standortbestimmung

Circa die Hälfte der Doktoranden und Oberassistenten sind Frauen. Daneben ist unser Bestreben, Nachwuchs allgemein für die Immunologie in der Schweiz zu fördern. Die bis anhin erfolgten Habilitationen im Institut sind mit ca. 12 insofern erfolgreich gewesen, als mehrere Extraordinariate und Ordinariate haben besetzt werden können.

Der Schwerpunkt der Förderung besteht einerseits im Erlernen experimenteller biologischer Immunologie (krankheits- und infektionsbezogen), andererseits in der Mitarbeit bei der Lehre im Ausbilden von Diplomanden, Doktoranden und Postdocs, im Engagement in der studentischen Lehre, anfangs vor allem im Literaturkolloquien und Laborkursen, und im Aussenden an Kongresse in Europa und weltweit.

Das Institut wird im Jahre 2007 wegen Rücktritts der jetzigen Amtsinhaber zwei Lehrstühle besetzt erhalten. Für diese Zeit ist junger und viel versprechender Nachwuchs vorhanden.

Grundsätzlich bemühen wir uns, Doktoranden vor allem aus der Gegend, beziehungsweise der Schweiz und Süddeutschland, zu rekrutieren, während dem die Postdoktoranden meistens aus dem Ausland stammen. Diese Mischung von verschiedenen wissenschaftlichen Herkünften und Kulturen, zusammen mit einer starken Verwurzelung hier in Zürich betreffend Lehre und Engagement bei Uni und ETH und zusammen mit einer etwa 1 : 2 Mischung von Medizinern und Naturwissenschaftlern, hat sich ausserordentlich bewährt.

### 5.2 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte am Institut

Eschli, Bruno, Doktorand

Characterization and structural analysis of the arenavirus class I viral fusion protein

SNF, 01.01.2004-31.03.2006

Fink, Katja, Postdoktorand

Anit-viral Humoral Responses and Beyond: New Insights into B Cell Functions Provided by Vesicular Stomatitis Virus-specific B Cells

SNF, 01.10.2001-31.05.2006

Flatz, Lukas, Postdoktorand

Recovery of an arenavirus entirely from RNA polymerase I/II-driven cDNA

SNF, 01.03.2005-31.03.2007

Navarini, Alexander, Postdoktorand

Susceptibility to bacterial super-infection as a consequence of antiviral immune responses

SNF, 01.04.2004-30.06.2006

Preywisch, Regina, Doktorandin

Functional genomics approaches in animal models to study human immunological disease

EU Mugen (NoE), 01.06.2005-31.03.2007

Schildknecht-Dürmüller, Anita, Doktorandin

Investigation of the molecular mechanisms involved in the induction of immunity or tolerance, using mice with tissue specific inducible expression of a transgene  
SNF, 01.05.2005-31.03.2007

### **5.3 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte im Ausland**

### **5.4 Durch Forschungskredit der Universität Zürich geförderte Nachwuchskräfte**

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin, Habilitandin

Requirements for the induction of cytotoxic T lymphocyte responses in vivo  
01.09.1999-30.09.2003

## **6 Gleichstellung der Geschlechter**

Doktorandinnen 4/8

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen 3/9

Praktikantinnen / Diplomandinnen 4/8

## **7 Dienstleistungen**

### **7.1 Dienstleistungen innerhalb der Universität**

### **7.2 Dienstleistungen zugunsten anderer Forschungs- und Bildungsinstitutionen**

Mitarbeit Forschung für Leben

Ausschussarbeit "Life Science Zürich"

### **7.3 Dienstleistungen zugunsten der Öffentlichkeit**

#### **Hans Hengartner**

22.04.2005 Impfen: Beiträge der modernen Immunologie, 150 Jahre ETH Zürich, Hechtplatz und Seepromenade, Zürich

27.10.2005 Contra Referat zur Gentech-Moratorium Initiative, Kantonale ZH-CVP, Wädenswil

05.06.2005 Lehrer und Forscher an der Hochschule, Lyons Club, Wil SG

28.11.2005 Gen- und Biotechnologie: Chancen und Risiken, Kiwanis Club Wattwil

#### **Lars Hangartner**

15. März 2005 Gentechnik in der biomedizinischen Forschung, Kantonsschule Heerbrugg SG

#### **Maries van den Broek**

15. März 2005 Peripheral tolerance induction by resting dendritic cells depends on PD-1 and CTLA-4, Cytos Schlieren

#### **Rolf Zinkernagel**

15. September 2005 Was bringt die Grundlagenforschung für die Klinik?, Orthopedics Update 2005, Balgrist Zrich

## 7.4 Klinische Dienstleistungen

### 8 Aussenbeziehungen

#### 8.1 Sokrates/Erasmus

#### 8.2 Regelmässige Zusammenarbeit

#### 8.3 Fachkooperationen

#### 8.4 Memorandum of Understanding

#### 8.5 Netzwerke

Koordinator	Partneruniversitäten	SM IN	SM OUT	DM	Forschung
-------------	----------------------	-------	--------	----	-----------

Koordinator	Partneruniversitäten	SM IN	SM OUT	DM	Forschung
Alexander Fleming/Biomedical Sciences Research Center, Varna, Griechenland, Europa	Arexis AB / Biovitrum AB, Stockholm, Schweden, Europa, BankInvest-group, Copenhagen, Dänemark, Europa, Biostia, Athens, Griechenland, Europa, Center for Blood Research, Boston, Amerika, Nordamerika, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille Cedex 09, Frankreich, Europa, Cytos Biotechnology AG, Schlieren, Schweiz, Europa, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland, Europa, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, Deutschland, Europa, EMBL Outstation Hinxton, Cambridge, Grossbritannien, Europa, European Molecular Biology Laboratory, Monterondo-Scalo, Italien, Europa, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, Europa, Ingenium Pharmaceuticals, Martinsried, Deutschland, Europa, Innate Pharma, Marseille, Frankreich, Europa, INSERM U 106, Hopital de la Salpetriere, Paris, Cedex 13, Frankreich, Europa, Institute di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italien, Europa, Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Schweiz, Europa, Istituto di Biologia Cellulare, KOOPDB_CITY, Italien, Europa, Medical Inflammation Research, Lund, Schweden, Europa, The National Institute for Medical Research, London, Grossbritannien, Europa, The Netherland Cancer Institute (NKI/AVL), CX Amsterdam, Niederlande, Europa, Università degli studi di Milano-Bicocca, Milano, Italien, Europa, Université de Lausanne, Lausanne, Schweiz, Europa, Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, Grossbritannien, Europa				Ja

Koordinator	Partneruniversitäten	SM IN	SM OUT	DM	Forschung
CNRS Centre National de la Recherche Scientifique, Paris cedex 16, Frankreich, Europa	ASLA Biotech Ltd, Riga, Lettland, Europa, Biomedical Sciences research Center Al. Fleming, Vari, Griechenland, Europa, Biovista, Athens GR, Griechenland, Europa, Cytos Biotechnology AG, Schlieren, Schweiz, Europa, Epixis SA, Paris, Frankreich, Europa, Erasmus Universiteit Rotterdam, DR Rotterdam, Niederlande, Europa, Hellenic Pasteur Institute, Athen, Griechenland, Europa, INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale, Paris, Frankreich, Europa, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, Europa, Latvijas Universitate, Riga, Lettland, Europa, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland, Europa, Poznan University of Technology, Poznan, Polen, Europa, Universität Ulm, Ulm, Deutschland, Europa, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne cedex, Frankreich, Europa, Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC), Station Biologique, Roscoff Cedex, Frankreich, Europa				Ja

SM=Studierendenmobilität, DM=Dozierendenmobilität

## 8.6 Forschungsaufenthalte von Institutsangehörigen an anderen Forschungsinstitutionen

### 8.7 Forschungsaufenthalte von Angehörigen anderer Forschungsinstitute am Institut

Manjarrez Orduño, Nathaly, Dr.  
 Instituto Politécnico Nacional, Dept. Molecular Biomedicine, Mexico  
 Erlernen technischer Methoden  
 11.04.2005-31.10.2005

### 8.8 Gastvorträge von Institutsangehörigen an anderen Universitäten

Hengartner, Hans, Institutsleiter  
 Westfälische Wilhelms-Universität, IZKF Lecture, Münster BRD  
 Role of Antibodies and cytotoxic T cells to defeat cytopathic and non-cytopathic viruses

Lang, Karl, Postdoc  
 Dept. of Internal Medicine, University, Ulm, BRD  
 Toll-like receptor engagement in conversion of T cell auto-reactivity into overt autoimmune disease

Lang, Karl, Postdoc  
 Toll like receptors from the fly to the clinic, Cambridge  
 Toll-like receptor engagement in conversion of T cell auto-reactivity into overt autoimmune disease

Macpherson, Andrew, Ober-Assistent  
 Old Herborn University, Herborn BRD  
 Mutualism between the mucosal immune system and commensal intestinal bacteria

Macpherson, Andrew, Ober-Assistent  
Eaton Seminar, University of Toronto, Toronto, Kanada  
Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal intestinal bacteria

McCoy, Kathy, Postdoc  
Div. of Gastroenterology/Intestinal Disease Research Program Grand Rounds, McMaster University, Hamilton, Canada  
Cognate T cell help-independent production of natural IgE

Pinschewer, Daniel, Assistenzarzt  
Universität Genf, Prof. Dr. B. Imhof  
A reverse genetic approach to viral immunobiology

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin  
Universität Basel, Biozentrum (Ton Rolink)  
Peripheral tolerance induction by resting dendritic cells depends on PD-1 and CTLA-4

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin  
Universität Basel, Biozentrum (Ton Rolink)  
Dendritic cells in immunity and peripheral tolerance

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin  
The Netherlands Cancer Institute, Div. Immunology, Amsterdam  
Peripheral tolerance induction by resting dendritic cells depends on PD-1 and CTLA-4

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin  
Universität München, (Thomas Brocker)  
Peripheral tolerance induction by resting dendritic cells depends on PD-1 and CTLA-4

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin  
Universität Zürich, Antrittsvorlesung  
Immunität oder immunologische Toleranz: Dendritische Zellen entscheiden

Zinkernagel, Rolf, Institutsleiter  
All India Institute of Medical Sciences, Delhi  
On Antiviral Immunity and Vaccines

Zinkernagel, Rolf, Institutsleiter  
Pasteur Research Center, Hong Kong  
On Antiviral Immunity and Vaccines

Zinkernagel, Rolf, Institutsleiter  
The Graduate School of Korea University, Seoul  
On Antiviral Immunity and Vaccines

Zinkernagel, Rolf, Institutsleiter  
Lomonosov Moscow State University  
Why do we not have a vaccine against AIDS or Tuberculosis (yet)?

Zinkernagel, Rolf, Institutsleiter  
Maintenance of long-term immunity in man, Karolinska Institute, Stockholm  
Memory B cells as mediators of long-term immunity experiences from the mice model

## **8.9 Gastvorträge von Angehörigen anderer Universitäten am Institut**

Bauer, Stefan, Dr.  
Technische Universität München, Inst. für med. Mikrobiologie  
The immunobiology of TLR7, 8 and 9



Borst, Jannie, Prof.  
The Netherlands Cancer Institute, Div. Immunology, Amsterdam  
Shaping of effector and memory T cell pools by D27 and relatives

Cornall, Richard, Dr.  
University of Oxford, UK, Nuffield Dept. of Medicine  
Mouse models of systemic autoimmunity

Groettrup, Markus, Prof.  
Universität Konstanz, Abt. Immunologie  
Processing of LCMV antigens by the immunoproteasome - new insights from gene targeted mice

Günther, Stephan, Prof.  
Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg  
Molecular epidemiology and reverse genetics of Lassa virus

Klatzmann, David, Prof.  
Pierre and Marie Curie University and Medical School, Paris  
Of memory, suppressor T cells and cancer

Kopf, Manfred, Prof.  
ETH Zürich, Molekulare Biomedizin  
Regulation of adaptive immune responses by oxidized lipids

Krzyzowska, Malgorzata, Dr.  
Universität Warschau, Vet.-Med. Fakultät  
Apoptosis in ectromelia virus infection - the right time and the right place

Ludewig, Burkhard, Dr.  
Kantonsspital St.Gallen, Laborforschungsabteilung  
Autoimmunity according to SEREX

Merkler, Doron, Dr.  
Universität Göttingen, Institut für Neuropathologie  
Immune responses in the central nervous system: lessons from in-situ analysis

Nedospasov, Sergej, Prof.  
Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow and National Cancer Institute, Frederick, USA  
Physiological role of TNF and lymphotoxin as assessed by phenotypes of knockout and transgenic mice

Rolink, Antonius, Prof.  
Universität Basel, Development and Molecular Immunology  
Molecular mechanisms guiding early lymphocyte development

Schedlowski, Manfred, Prof.  
ETH Zürich, Verhaltenswissenschaften  
Behaviorally conditioned immunosuppression: Mechanisms and clinical relevance

Stockinger, Brigitta, Dr.  
National Institute for Medical Research, Div. of Molecular Immunology, London  
CD4 memory T cells: survival competition and functional heterogeneity

Takahama, Yosuke, Prof.  
University of Tokushima, Japan  
Chemokine regulation of thymocyte migration and tolerance

Trkola, Alexandra, Prof.  
Universitätsspital Zürich, Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
The role of neutralizing antibodies in HIV-1 infections: A proof of principle study

Winkler, Thomas, Prof.  
Niklaus-Fiebiger-Zentrum f. Molekulare Medizin, Erlangen BRD  
Neutralizing antibody responses from virus specific memory B cells

## 8.10 Doppeldoktorate

# 9 Wissens- und Technologietransfer

## 9.1 Patentanmeldungen

## 9.2 Neue Lizenzverträge oder Abtretungsvereinbarungen

## 9.3 Firmengründungen

# 10 Akademische Selbstverwaltung

# 11 Publikationen

## 11.1 Selbstständige Literatur

### Dissertationen

Fink, Katja (2005): Anti-viral Humoral Responses and Beyond: New Insights into B Cell Functions Provided by Vesicular Stomatitis Virus-specific B Cells. ETH No. 16334

Referent/in: Prof. Dr. Hans Hengartner  
ETH Zürich, Biochemie UNIZ

Pochanke, Veronika (2005): The Interplay of IgE and its High Affinity Receptor Fc $\epsilon$ RI. ETH No. 16149

Referent/in: Prof. Dr. Hans Hengartner  
ETH, Biologie

Zellweger, Raphaël Marc Antoine (2005): Parameters Governing B Cell Responses to Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection. ETH No. 16150

Referent/in: Prof. Dr. Hans Hengartner  
ETH, Biologie

### Lehrbücher, Schulbücher

Zinkernagel, R. (2005): Basic Principles of Immunology. Thieme, Thieme

## 11.2 Unselbstständige Literatur

## Originalarbeiten mit Peer Review

- B. Stecher, A. J. Macpherson, S. Hapfelmeier, M. Kremer, T. Stallmach and W. D. Hardt (2005): Comparison of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium colitis in germfree mice and mice pretreated with streptomycin. In: *Infection and immunity* 73(6), 3228-41  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15908347](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15908347)
- D. D. Pinschewer, M. Perez and J. C. De La Torre (2005): Dual role of the lymphocytic choriomeningitis virus intergenic region in transcription termination and virus propagation. In: *Journal of virology* 79(7), 4519-26  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15767453](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15767453)
- H. C. Probst and M. Van Den Broek (2005): Priming of CTLs by lymphocytic choriomeningitis virus depends on dendritic cells. In: *The journal of immunology* 174(7), 3920-4  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15778347](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15778347)
- H. C. Probst, K. McCoy, T. Okazaki, T. Honjo and M. Van Den Broek (2005): Resting dendritic cells induce peripheral CD8+ T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4. In: *Nature immunology* 6(3), 280-6  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15685176](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15685176)
- H. C. Probst, K. Tschannen, B. Odermatt, R. Schwendener, R. M. Zinkernagel and M. Van Den Broek (Published): Histological analysis of CD11c-DTR/GFP mice after in vivo depletion of dendritic cells. In: *Clinical and experimental immunology* 2005(3), 398-404
- K. S. Lang, M. Recher, A. A. Navarini, N. L. Harris, M. Lohning, T. Junt, H. C. Probst, H. Hengartner and R. M. Zinkernagel (Published): Inverse correlation between IL-7 receptor expression and CD8 T cell exhaustion during persistent antigen stimulation. In: *Eur J Immunol* 2005(3), 738-45
- K. S. Lang, M. Recher, A. A. Navarini, S. Freigang, N. L. Harris, M. Van Den Broek, B. Odermatt, H. Hengartner and R. M. Zinkernagel (Published): Requirement for neutralizing antibodies to control bone marrow transplantation-associated persistent viral infection and to reduce immunopathology. In: *J Immunol* 2005(8), 5524-31
- K. S. Lang, M. Recher, T. Junt, A. A. Navarini, N. L. Harris, S. Freigang, B. Odermatt, C. Conrad, L. M. Ittner, S. Bauer, S. A. Luther, S. Uematsu, S. Akira, H. Hengartner and R. M. Zinkernagel (Published): Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease. In: *Nat Med* 2005(2), 138-45
- T. Junt, K. Fink, R. Forster, B. Senn, M. Lipp, M. Muramatsu, R. M. Zinkernagel, B. Ludewig and H. Hengartner (Published): CXCR5-dependent seeding of follicular niches by B and Th cells augments antiviral B cell responses. In: *The journal of immunology* 2005(11), 7109-16

## Übersichtsartikel/Reviews mit Peer Review

- Macpherson, A.J., Geuking, M.B., McCoy, K.D. (2005): Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. In: *Immunology* 115, 153-162
- S. Freigang, H. C. Probst and M. Van Den Broek (2005): DC infection promotes antiviral CTL priming: the 'Winkelried' strategy. In: *Trends Immunol* 26(1), 13-8  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15629404](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15629404)
- Zinkernagel, R.M. (2005): Immunology and immunity against infection: General rules. In: *Journal of computational and applied mathematics* 184, 4-9

## 12 Besondere Aufgaben und Probleme

- Kostenumwälzung für Mäusehaltung: Totalkosten Institut für Experimentelle Immunologie, ca. 1,1 Mio., davon 0.9 Mio. OK, Rest 0,2 Mio. sind Drittmittel. Die projektierten erhöhten Kosten (ca.20-25%) werden unsere Zahlungsfähigkeit in Frage stellen (ca. 0.4 Mio. zusätzliche Mittel)
- Die Festanstellungsverträge des USZ auch für eigentliche UNIZH Stellen, sind einer flexiblen universitären Ausbildung sehr abträglich.

## 13 Drittmittel

### 13.1 Drittmittel mit Peer-Review (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
247245	Investigation of the requirements for the induction of immune responses and autoimmunity using mice with tissue-specific, inducible expression of a transgene	Dr. Maries van den Broek	Dr. Maries van den Broek	SNF	01.10.2002	01.01.2006	24'505.85	21'985.30
44310701	On ontogeny specificity and memory of virus specific cytotoxic T cells and B cells	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Schuppisser	SNF	01.04.2003	31.03.2006	91'516.50	229'393.69
44310702	Studies on humoral and cell mediated immunity against cytopathic and non-cytopathic viruses	Prof. Dr. Hans Hen-gartner	Prof. Dr. Hans Hen-gartner	SNF	01.04.2003	31.03.2006	101'393.00	144'923.33
44310703	Mechanisms of intestinal IgA induction and protection of adults and neonates against the commensal intestinal flora	Dr. Andrew Mac-Pherson	Dr. Andrew Mac-Pherson	SNF	01.04.2003	31.03.2006	40'755.10	39'478.46
44310704	Investigation of the molecular mechanisms involved in the induction of immunity or tolerance using mice with tissue- specific, inducible expression of a transgene	Dr. Maries van den Broek	Dr. Maries van den Broek	SNF	01.04.2004	31.03.2007	39'537.40	25'000.00
44310705	Virus-host balance and pathogenesis in persistent infection	Dr. Daniel Pinsche-wer	Dr. Daniel Pinsche-wer	SNF	01.04.2004	31.03.2007	36'767.50	71'410.88
74310701	Ration: design and standardized evaluation of novel genetic vaccines	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Eu-Kommission CNRS Centre National de la Re- cherche Scientifique EU-Brüssel	01.01.2005	31.12.2008	496.50	98'626.31
74310702	Integrated functional genomics in mutant mouse models as tools to investigate the complexity of human immunological disease	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	MUGEN Project Management EU-Brüssel	01.01.2005	31.12.2009	27'806.95	0.00
Total							362'778.80	630'817.97

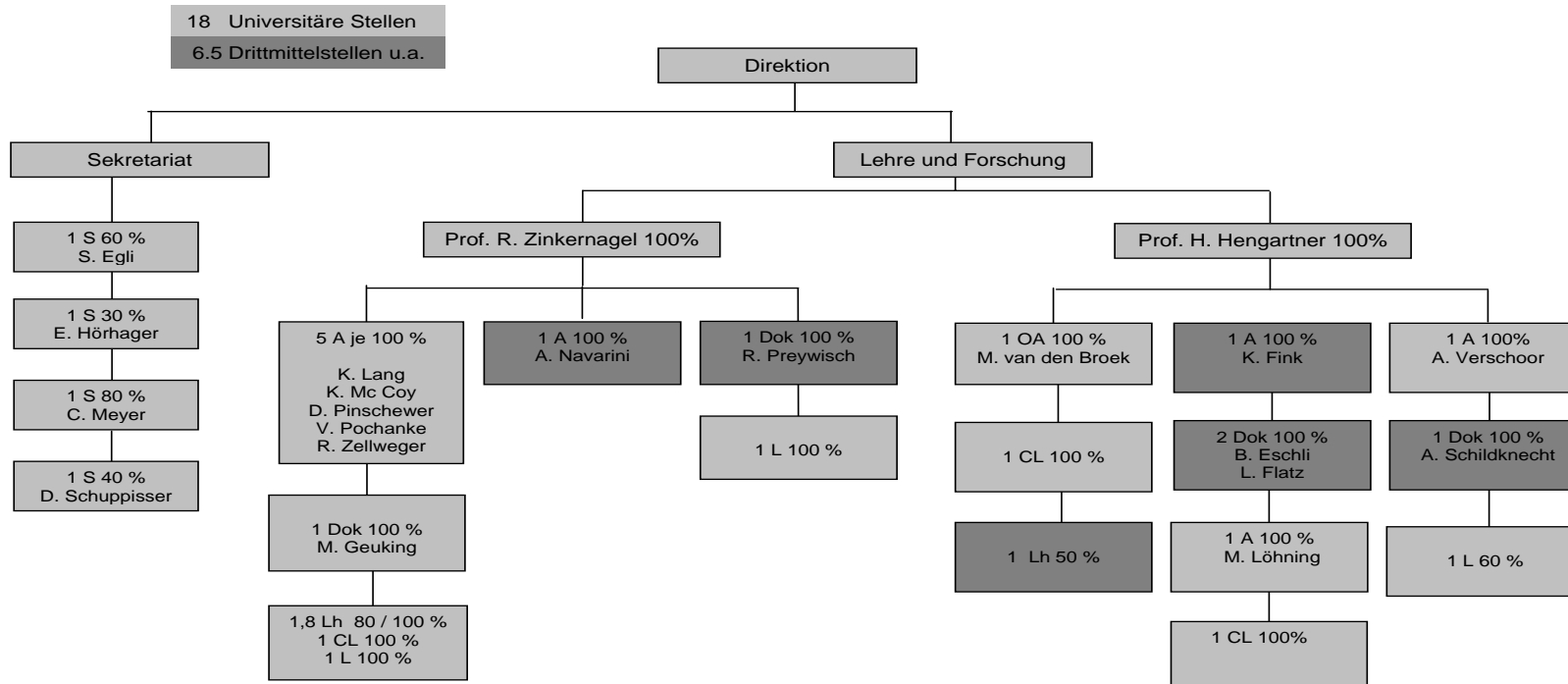
### 13.2 Drittmittel ohne Peer-Review (CHF)

Anzahl Projekte/Konten	Personalaufwand total	Sachaufwand total
5	120'489.95	16'170.93

#### Bemerkungen

# Organigramm

## Organigramm Institut für Experimentelle Immunologie - Beilage zum Akad. Jahresbericht 2005



F u n k t i o n e l l  
 S t e l l e n m ä ß i g

- A = Assistent/in
- CL = Cheflaborantin
- Dok = Doktorand/in
- L = Laborantin
- Lh = Laborhilfe
- OA = Oberassistent/in
- S = Sekretärin