



Universität Zürich

Akademischer Bericht 2007

Institut für Experimentelle
Immunologie

Leitung in der Berichtsperiode:

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

Schmelzbergstrasse 12

8091 Zürich

044 255 29 89

E-Mail 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+-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 Verlauf von 2007 in 8 Originalarbeiten und 2 Reviews veröffentlicht.

Neben den Hauptvorlesungen in Immunologie und Entzündung im 3. Jahr für Mediziner sowie Immunologie für Naturwissenschaftler der ETH und der Uni im Grund- und Fachstudium werden am Institut Praktikums- und Diplomarbeiten und Dissertationen betreut; 2 Diplomarbeiten und 2 Dissertationen sind abgeschlossen worden.

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 Departements 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 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 von Krankheit und Resistenz, dass das Gleichgewicht zwischen Infektionen und Immunabwehr was Krankheiten und Resistenz angehen, komplexe biologische Gleichgewichte darstellen. Wie bei vielen solchen Gleichgewichten sind Pathologie und Krankheiten und normale Physiologie 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 als 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 molekularen und zellulären 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 ist zur Zeit in einer Uebergangsphase. Die beiden Professoren wollten ursprünglich per 31. März 2007 aus ihren Aemtern nach 28 Jahren zurücktreten. Dies konnte aber nicht realisiert werden, weil die Nachfolgefrage ungelöst geblieben ist. Die meisten Mitarbeiter haben während des Jahres 2007 neue Aufgaben an anderen Instituten und anderen Orten übernommen, so dass das Institut heute praktisch leer für die geplante Nachfolge zur Verfügung steht. Ursprünglich, im Jahre 1979 hatten wir das Institut auch praktisch leer übernommen und waren sehr glücklich über diesen Umstand, weil wir unsere neue Wirkungsstätte selber haben aufbauen können. Wir wollten unseren potentiellen Nachfolgern eine ähnlich günstige Situation überlassen und das ist uns gelungen. Die Kombination eines Mediziners mit einem Naturwissenschaftler mit grossen Interessen an Krankheitsgeschehen ist, wie schon erwähnt, für die Institutsleitung und für die Medizinische Fakultät optimal, weil Krankheit und Verständnis der Krankheitsentstehung im Vordergrund steht. Es ist ja letzten Endes auch die Aufgabe der Pathologie, Krankheiten besser zu diagnostizieren und verstehen zu lernen. Leider ist aus verschiedenen Gründen eine fristgerechte Nachfolgelösung nicht gefunden worden. Tatsache ist, dass es eine Zäsur gibt und dass in der Zwischenzeit Immunologie und immunologische Forschung in gute Hände an der ETH, zum Teil nach Genf, zum Teil nach Bern abgewandert sind. Trotzdem hoffen wir beide, dass der Geist und die Stossrichtung von krankheitsorientierter, infektionsbestimmter Immunologie und Immunpathologie in der Medizinischen Fakultät, Zürich weiterhin eine Wirkungsstätte findet.

1.3 Wie kommen wir dahin: Strategien, Massnahmen

Aus dem eben Gesagten ist klar, dass eigentlich eine Strategie, was Immunologie und Immunpathologie aus der Planungssicht der Fakultät oder der Universität betrifft, nicht klar ersichtlich ist. Aus unserer Sicht könnte das sicher verbessert werden, weil wir der Ueberzeugung sind, dass Immunologie und Immunität nicht nur aus volksgesundheitlicher Sicht, sondern auch vom Verständnis von Krankheit, ausserordentlich wichtig und deshalb für Mediziner besonderes Gewicht haben. Im Zusammenhang mit dem speziellen Fall der Experimentellen Immunologie stellt sich aber auch die Frage, ob das praktische Verschwinden einer doch fast 30-jährigen (50-jährigen, wenn die Lindenmannsche Interferon Forschungszeit von 1963 - 1989 eingerechnet wird) Tradition an Forschung dieser Art, zusammen mit dem Aufbau einer reichen Palette von speziellen Mäusen, von Reagenzien, von Wissen, von Erfahrung, von Kultur und Verständnis sang- und klanglos zum Verschwinden gebracht werden soll, und ob das ein sinnvoller Einsatz von öffentlichen Mitteln ist, sei es von der Universität oder dem Nationalfonds. Die Arbeiten aus dem Institut für Experimentelle Immunologie über Krankheitsentstehung verursacht durch Infektionskrankheiten und Immunantworten dagegen, sind weltweit bekannt, haben sehr viele Fragen beantwortet, sehr viel mehr Fragen aufgeworfen und das Fach Immunologie und die Wissenschaft Immunologie wesentlich beeinflusst.

2 Forschung

2.1 Überblickstext

Virusbedingte 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 bei Viren und Bakterien. Neutralisierende Antikörper gegen das nicht-zytopathogene LCM-Virus der Maus, das viele ähnliche phänotypische Eigenschaften wie die HIV 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 beschäftigte sich 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 mit Hilfe von sogenannten Phagen-Bibliotheken analysiert. Die Frage, wie die Antikörper-Antwort von IgM zu IgG oder IgA oder IgE verändert wird, ist unklar und soll mit Helfer T Zelle Rezeptor transgenen Mäusen und Antikörper transgenen Mäusen untersucht werden.

Mäuse, die definierte virale Antigene konstitutiv exprimieren oder aber unter einem Promotor, 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.

Im Jahre 2007 sind besonders bearbeitet worden: Das Problem der sog. Antigen-Prozessierung und Kreuz-Prozessierung. Diese Frage ist besonders wichtig, wenn man versucht, das Immunsystem gegen solide Tumore wie Karzinome oder Sarkome anzuregen. Diese Tumore haben ja die Eigenschaft mindestens am Anfang weitestgehend ausserhalb von Lymphknoten und dem lymphatischen System zu wachsen. Deshalb kommt die Frage, wie kann eine Immunantwort gegen Tumor spezifische Antigene induziert werden, wenn das Antigen ja eigentlich gar nicht in der richtigen Form in den Lymphknoten oder die Milz gelangt? Immunantworten im Tumor selber zu induzieren geht grundsätzlich nicht. Wenn Antigen, zum Beispiel absterbende Tumorzellen in den Lymphknoten gelangen oder von Makrophagen oder anderen dendritischen Zellen aufgenommen werden, sagt das Dogma, dass solche Antigene auf dem sog. phagozytären Weg in die Zellen gelangen und dort vor allem via Transplantations-Antigene vom Typ 2 (MHC-II) präsentiert werden und deshalb vor allem T Helfer CD4 T Zellen anregen. Für die Abwehr von soliden Tumoren in der Peripherie braucht es aber vor allem sogenannte zytotoxische CD8 T Zellen. Diese werden aber nur angeregt, wenn das Tumor assoziierte Antigen über die MHC-I Präsentiermoleküle auf die Oberfläche von antigenpräsentierenden Makrophagen oder dendritischen Zellen gelangen. Dies ist in der Regel aber nur der Fall, wenn das Antigen in der Zelle selber produziert wird, dann zerstückelt wird und über komplizierte Vorgänge auf die MHC-I auf die Oberfläche gelangt. Wie kommt nun phagozytär aufgenommenes Tumormaterial auf die MHC-I Moleküle?

Phagozytär aufgenommenes Material wird ausserordentlich ineffizient über MHC-I präsentiert, ca. 10'000 mal weniger effizient, als von der Zelle selbst synthetisierte Peptide. Per Zufall haben wir nun eine Virusmutante gefunden, die Glykoprotein produziert, das das sogenannte retikuloendotheliale System einer Zelle nicht leicht verlassen kann und deshalb dort akkumuliert. Zellen, die mit diesen defekten Viren infiziert werden, die absterben und jetzt von Makrophagen oder dendritischen Zellen aufgenommen werden, scheinen mit grosser Effizienz das aufgenommene, spezifische Antigen via MHC-I der aufnehmenden Zelle den T Zellen zu präsentieren. Ein solcher Trick, nämlich Retention und Speicherung des Materials in der Zelle, könnte vielleicht für Tumorstoffe verwendet werden.

Immunologisches Gedächtnis: Die Frage ist offen, ob sog. immunologisches Gedächtnis eine Eigenschaft des Systems ist, ähnlich wie unser neurologisches Gedächtnis, oder aber einfach nur eine Immunantwort, die mit sehr wenig Antigen ständig etwas angetrieben wird. Unterstützung für die zweite These wurde gefunden, weil sehr viele Infektionen (Bakterien oder Viren) fast nie komplett eliminiert werden. Dies ist besonders offensichtlich bei chronischen Virusinfektionen wie Herpes, Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV. Im Falle unseres Mäusevirus Lymphocytäres Choriomeningitis Virus, das wie HIV oder HCV ein wenig oder nicht zytopathisches zellzerstörendes Virus ist, konnten wir zeigen, dass Virus gerne in peripheren Zellen ausserhalb des Immunsystems, zum Beispiel in Neuronen, Nierentubuluszellen oder Lungenepithelzellen überlebt, trotz einer funktionierenden Immunantwort und dass diese kleinsten

Virusdepots eine Immunantwort ständig unterhalten. Falls die Virusdepots und die Zahl der infizierten Zellen sehr gross ist, ist die Immunpathologie als krankmachende Konsequenz ein Problem, wie zum Beispiel bei der chronisch-agressiven Hepatitis. Aber auf sehr niedrigem Niveau kann die persistierende Infektion eben die Immunabwehr so gut unterhalten, dass eine weitere Ausbreitung der peripheren Infektion nicht mehr stattfindet.

Immunantworten gegen persistierende Viren: Im Gegensatz zu akut zellzerstörenden Viren, wie Polio oder Masern, werden neutralisierende Antikörper bei den chronisch persistierenden Virusinfektionen, wie Hepatitis B oder HIV sehr langsam nach Tagen erzeugt. Dasselbe gilt für unser LCMV bei der Maus, wo neutralisierende Antikörperantworten in der Regel erst nach 70 bis 300 Tagen erscheinen. Diese späten neutralisierenden Antikörperantworten sind aber sehr wichtig, weil sie die oben erwähnten peripheren seltenen Zellinfektionen in der Niere oder Lunge so weit unter Schach halten, dass eine Virämie unwahrscheinlich wird. Die langsame Kinetik der neutralisierenden Antwort hat damit zu tun, dass das Virus offensichtlich Oberflächenstrukturen gewählt hat, die so ähnlich sind zu unseren eigenen Zelloberflächenstrukturen, dass die antikörperbildenden B Zellen diese Strukturen nur schwach erkennen können. Wir konnten formell jetzt zeigen, dass solche schwach bindenden, aber nicht neutralisierenden Antikörper spezifisch für die schützende Determinante auf Virusoberflächen effektiv früher existieren. Die sogenannte Reifung der Bindungsqualität (Affinitätsmaturation) braucht dann aber unter persistierender Exposition auf niedrigem Niveau etwa weitere 70 bis 300 Tage. Das gleiche scheint bei den meisten chronisch persistierenden nichtzytopathischen Virusinfektionen einschliesslich HIV, HBV, HCV etc. zu geschehen. Das Wichtige ist, dass diese infektiösen Agenzien in der Zwischenzeit ihre Oberflächenstrukturen so mutieren, dass zur Zeit, wenn die neutralisierenden Antikörperantworten effektiv sind, neue Viren diesen Antworten bereits wieder entwischt sind. Deshalb ist es schwierig Impfungen gegen solche persistierenden Viren oder Parasiten zu entwickeln. Man müsste nämlich gegen 10'000 bis 100'000 verschiedene Varianten zugleich impfen, was zur Zeit einfach (noch?) nicht möglich ist.

Prionkrankheiten und Retroviren: Am Departement Pathologie sind Prionkrankheiten besonders wichtige Forschungsthemen. Solche Prionakkumulationen sind vor allem in den immunologisch wichtigen sekundären lymphatischen Organen beschrieben worden. Interessanterweise und überraschenderweise fanden wir, dass diese Prionen, also die falsch gefalteten Proteinakkumulationen in Lymphknoten und Milz sehr oft mit Retroviren assoziiert sind. Schon früher war bekannt, dass Immunkomplexe, also Antigenantikörperkomplexe gegen irgendwelche Antigene, oft mit endogenen Viren assoziiert sind. Aus diesen Befunden könnte man schliessen, dass entweder endogene Viren bei der Funktion und der Falschfunktion des Immunsystems eine besonders wichtige Rolle spielen und vielleicht bei Prionerkrankungen indirekt doch noch eine Rolle spielen könnten.

2.2 Wissenschaftliche Vorträge vor externem Publikum

Bergthaler, Andreas, Post-doc

Reverse Genetics of LCMV: New Avenues for an Ancient Workhorse of Immunology
Emory Vaccine Center, Emory University, USA, 04.06.2007

Bergthaler, Andreas, Post-doc

Reverse Genetics of LCMV: New Avenues for an Ancient Workhorse of Immunology
Institute of Systems Biology, Seattle, USA, 10.06.2007

Bergthaler, Andreas, Post-doc

Reverse Genetics of LCMV: New Avenues for an Ancient Workhorse of Immunology
University of Florida, Gainesville, USA, 05.06.2007

Hengartner Hans, Institutsleiter

Antibodies and Cell mediated Immunity to control Viral Infections
Centro de Biologia Molecular, Madrid, 27.04.2007

Hengartner Hans, Institutsleiter

On Antiviral Immunity
IMBA, Institute of Molecular Biotechnology, Wien, 17.12.2007

Hengartner Hans, Institutsleiter
 On Antibodies and T Cells to defeat Viral Infections
 IUIS, Rio de Janeiro, 21.08.2007

Hengartner Hans, Institutsleiter
 On Antiviral Immunity
 KIIT University, Bhubaneswar, Orissa, India, 23.11.2007

Hengartner Hans, Institutsleiter
 1. Vortrag: On Antibodies and Killer Cells to Defeat Viral Infections 2. Vortrag: Selected Topics to: Anti-
 LCMV Specific Humoral Immune Response
 Universität Basel, 16.02.2007

Hengartner Hans, Institutsleiter
 Einblicke in die Gentechnologie
 öffentlicher Vortrag: Im Gsellhof, Brüttsellen, 28.02.2007

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin
 In vivo models to study tolerance
 Euresearch Project Mugen, Brussels, 19.01.2007

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin
 On the induction of immunity and tolerance
 Keyston Symposium, Breckenridge Colorado, USA, 28.02.2007

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin
 On the induction of immunity and tolerance
 Seminar, Dermatologie Universitätsspital Zürich, 11.07.2007

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin
 On the induction of immunity and tolerance
 Seminar, Universität Erlangen, 24.04.2007

van den Broek, Maries, Ober-Assistentin
 On the induction of immunity and tolerance
 Summerschool, Capo Caccia, Sardinia, 19.04.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 On words and their meaning in immunology:memory versus protection
 13th IUIS Int. Congress of Immunology, Rio de Janeiro, 21./22.08.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Tolerance
 40 Jahre Fakultät für Medizin der TU München, 21./22.09.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Why do we not have a vaccine against HIV yet?
 Calouste Gulbenkian Foundation, Lissabon, 10.01.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Why do we have good vaccines against acute childhood infections but not against HIV?
 Exec. Edu Kurs bei Prof. F. Fahrni, ETH, 13.06.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Experiments with Surprises
 Fenner Symposium, Australian Nat. University, Canberra, 25.10.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Immunity against acute vs persistent infections
 Int. Symposium on Paediatric Tuberculosis, Siem Reap, Angkor, Cambodia, 15./16.03.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 On antiviral antibody responses
 Keystone Symposium, Biology of B Cells in Health and Disease, Banff, Canada, 11.02.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Chimaerism and Tolerance
 Kidney Institute Trivedi, Ahmedabad, India, 1.12.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Why do we not have a Vaccine against HIV and TB yet
 KIIT University Commencement, Bhubaneswar, Orissa, India, 23.11.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Self-non-self revisited
 Leopoldina Symposium "Molecular Biology of the 21st Century", Berlin, 11.-13.10.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Why do we not have a vaccine against HIV (yet)?
 Nobelpreisträgertagung Lindau, 4.-6. 07.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Immunity, Immunopathology and Autoimmunity by Infections
 Novartis Institute for Biomedical Research, Cambridge, USA, 15.11.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 On 'reactivity' versus 'tolerance'
 SIAF, World Immune Regulation Meeting, Davos, 12.04.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Memory B Cells
 Symposium on primary immunodeficiency diseases, Jackson Hole, Wyoming, USA, 6.-10.06.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Increase in Numbers of Specific Lymphocytes and Protection
 The Golden Anniversary of Burnet's Clonal Selection Theory, Parkville Victoria, Australia, 21.-23.10.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 Immunity against Viruses
 UCSD School of Medicine, San Diego, USA, 12.03.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 On antiviral antibody responses
 University of Alberta, Edmonton, Canada, 07.02.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 On antiviral antibody responses
 University of Calgary, Calgary, Canada, 12.02.2007

Zinkernagel Rolf, Institutsleiter
 On 'reactivity' versus 'tolerance'
 XXXIII Congreso SEI Granada Granada, 31.03.2007

2.3 Forschungsdatenbank

Professur/Forschungsbereich: Hengartner, Hans
 Projektleiter/in: Hengartner, H.; Zinkernagel, R. M.
 Projekttitle: Studies on humoral and cell mediated immunity against cytopathic and non-cytopathic viruses
 Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)
 01.10.1997-31.08.2007
<http://www.research-projects.uzh.ch/p1623.htm>

Professur/Forschungsbereich: van den Broek, Maries
Projektleiter/in: van den Broek, Maries
Projekttitle: Transgenic mouse models to study the induction of immunity and tolerance
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung); EU; EU=Mugen ConsortiumCloëtta Stiftung, Zürich bis 31.Mai 2005
01.01.2005-31.12.2009
<http://www.research-projects.uzh.ch/p7477.htm>

Professur/Forschungsbereich: Zinkernagel, Rolf
Projektleiter/in: Zinkernagel, Rolf M.; Hengartner, Hans
Projekttitle: On ontogeny specificity and memory of virus specific cytotoxic T cells and B cells
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)
01.01.1997-31.08.2007
<http://www.research-projects.uzh.ch/p3170.htm>

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 das jährliche MD- und Ph.D.-Doktorandenmeeting 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. Dieser Kurs ist im Jahre 2007 zum 19. mal durchgeführt worden. Neben den magistralen Vorlesungen werden Gruppenunterricht und interne Weiterbildungsseminare gehalten. Die Hauptvorlesung Immunologie für Naturwissenschaften ist seit März 2007 unter der Federführung von Prof. A. Oxenius, ETH Zürich, der Nachfolgerin von Prof. H. Hengartner.

Grundvorlesungen

- 1 Std/Wo WS/SS Aktuelle Probleme der Immunologie Virologie (RZI+HHE)
- 1 Std/Wo WS/SS Kolloquium über biologisch-medizinische Grundlagenforschung (RZI+HHE)
- 8 Std SS Grundlagen der Biologie IIB: Teil Immunologie / ETH (HHE)
- 2 Std/Wo WS Immunologie II für Biologen der Uni und ETH (HHE)
- 1 Std/Wo WS Übungen zu Immunologie II (PD Dr. M. van den Broek)
- 4Wo SS Praktischer Kurs in Immunologie für Uni- und ETH-Studenten und Postgraduate-Kursteilnehmer (2 x 2 Wochen im Juni, Prof. A. Oxenius, PD Dr. M. van den Broek und Mitarbeiter)
- 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
- 10 Std WS Immunologie und Entzündungslehre für Medizinstudenten

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. 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, die z. T. Assistenzprofessuren oder ausserordentliche Professuren in der Schweiz, Deutschland, Kanada, U.S.A. mit eigenen Arbeitsgruppen und -gebieten übernommen haben.
7. Eine formelle Evaluation findet alle vier bis sechs Jahre (durch die UNIZ und ETHZ) statt (siehe Universitätsberichte), in unserer Erfahrung sind aus der letzten Evaluation 2002 keine Konsequenzen umgesetzt worden.

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 – über 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). Die periodische Beurteilung durch die FMH, aufgrund der Auskünfte und Befragung der bei uns tätigen Kandidaten, hat in den letzten Jahren ausgezeichnete Ergebnisse gezeigt.

5 Nachwuchsförderung

5.1 Standortbestimmung

Ungefähr 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 diese Kandidaten mehrere Extraordnariate und Ordinariate haben besetzen 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. 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 Herkunft 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.

Dieses Jahr ist PD Dr. D. Pinschewer zum Assistenzprofessor nach Genf berufen worden und Assistenzprofessorin A. Oxenius hat an der ETH die Tenuretrack Hürde geschafft und leitet eine Abteilung als ausserordentliche Professorin am Institut für Mikrobiologie an der ETH Zürich.

5.2 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte am Institut

Bergthaler, Andreas, Post doc

Rational design and standardized evaluation of novel genetic vaccines

EU Compubac, 01.03.2006-31.10.2007

Eschli, Bruno, Doktorand

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

SNF, 01.01.2004-28.02.2007

Flatz, Lukas, Post doc

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

SNF, 01.03.2005-30.09.2007

Schildknecht-Dürmüller, Anita, Doktorandin

Investigation of the molecular mechanisms involved in the induction of immunity or tolerance, using mice

SNF, 01.05.2005-31.12.2007

Verschoor, Admar, Post doc

Complement in Autoimmune Diabetes

Marie Curie Fellowship, 01.09.2007-31.08.2009

5.3 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte im Ausland

Geuking, Markus, Dr. sc.nat., Post doc

(IDRP), Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canada

Induction of intestinal CD4+ T cell responses and their effect on the mutualism between the host and its

SNF, 01.07.2006-30.06.2007

Hangartner, Lars, Dr. sc.nat., Post doc

The Scripps Research Institute, Dept. of Immunology, La Jolla, USA

Development of approaches to rapidly assess engineered HIV vaccine candidates

SNF, 23.08.2005-31.12.2008

Junt, Tobias, Dr. sc.nat., Post doc

Harvard Medical School, Dept. of Pathology, 77 Ave Louis Pasteur, Boston MA 02115, USA

Real-time analysis of thrombopoiesis in the bone marrow of living mice

SNF, 05.01.2005-31.12.2007

Martinic, Marianne, Dr. sc.nat., Post doc

La Jolla Institute for Allergy and Immunology, 9420 Athena Circle, La Jolla, CA 92037 USA

Generation and characterization of insulin peptide-specific regulatory T lymphocytes

SNF, 01.07.2005-30.06.2007

Zellweger, Raphael, Dr. sc.nat., Post doc

La Jolla Institute for Allergy and Immunology, 9420 Athena Circle, La Jolla, CA 92037 USA

Adaptive immune responses to dengue virus infection

SNF, 01.07.2007-30.06.2008

5.4 Durch Forschungskredit der Universität Zürich geförderte Nachwuchskräfte

6 Gleichstellung der Geschlechter

Doktorandinnen 1/2

Praktikantinnen/Diplomandinnen 2/2

7 Dienstleistungen

8 Aussenbeziehungen

8.1 Sokrates/Erasmus

8.2 Regelmässige Zusammenarbeit

8.3 Fachkooperationen

8.4 Memorandum of Understanding

8.5 Netzwerke

8.6 Forschungsaufenthalte von Institutsangehörigen an anderen Forschungsinstitutionen

8.7 Forschungsaufenthalte von Angehörigen anderer Forschungsinstitute am Institut

8.8 Gastvorträge von Angehörigen anderer Forschungsinstitutionen am Institut

Maloy, Kevin, Dr.

University of Oxford

The role of IL-23 in intestinal inflammation

Nizet, Victor, Prof. of Pediatrics Pharmacy

UCSD, La Jolla, USA

Bacterial Virulence Factors and Host Innate Defenses in the Pathogenesis of Invasive Gram-Positive Infections

8.9 Doppeldoktorate

9 Wissens- und Technologietransfer

9.1 Patentanmeldungen

Universität Zürich

Dr. Karl Lang

Blockers of Serotonin and its receptors for the treatments of hepatitis
24.09.2007

Universität Zürich
Dr. P. Pinschewer
Propagation / deficient arena virus vectors
27.12.2007

9.2 Neue Lizenzverträge oder Abtretungsvereinbarungen

9.3 Firmengründungen

10 Akademische Selbstverwaltung

11 Publikationen

11.1 Bücher (Papier und elektronisch)

Dissertationen

Navarini Alexander (2007): On the role of overactivation of innate immunity during bacterial infections
Zürich

Referent/in: Aguzzi Adriano
Universität Zürich, Neuropathologie

Schildknecht Anita (2007): Induction and Tolerization of CD8+ T cell responses in vivo, ETH Diss. No. 17280 Zürich

Referent/in: Hengartner Hans
ETH Zürich, Biologie

11.2 Beiträge in Zeitschriften oder Büchern (Papier und elektronisch)

Originalarbeiten (referiert)

Bergthaler, A., Merkler, D., Horvath, E., Bestmann, L. and Pinschewer, D. D. (2007): Contributions of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein and polymerase to strain-specific differences in murine liver pathogenicity. In: Journal of general virology 88(Pt 2), 592-603
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17251578

Betts, G., Twohig, J., Van den Broek, M., Siervo, S., Godkin, A. and Gallimore, A. (2007): The impact of regulatory T cells on carcinogen-induced sarcomagenesis. In: The British journal of cancer 96(12), 1849-54
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17565340

Eschli, B., Zellweger, R. M., Wepf, A., Lang, K. S., Quirin, K., Weber, J., Zinkernagel, R. M. and Hengartner, H. (2007): Early antibodies specific for the neutralizing epitope on the receptor binding subunit of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein fail to neutralize the virus. In: Journal of virology

81(21), 11650-7

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17699567

Fink, K., Manjarrez-Orduno, N., Schildknecht, A., Weber, J., Senn, B. M., Zinkernagel, R. M. and Hengartner, H. (2007): B cell activation state-governed formation of germinal centers following viral infection. In: *The journal of immunology* 179(9), 5877-85

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17947661

Freigang, S., Eschli, B., Harris, N., Geuking, M., Quirin, K., Schrempf, S., Zellweger, R., Weber, J., Hengartner, H. and Zinkernagel, R. M. (2007): A lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein variant that is retained in the endoplasmic reticulum efficiently cross-primes CD8(+) T cell responses. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(33), 13426-31

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17686978

Lang, K. S., Hegazy, A. N., Lang, P. A., Eschli, B., Lohning, M., Hengartner, H., Zinkernagel, R. M. and Recher, M. (2007): Negative vaccination by specific CD4 T cell tolerisation enhances virus-specific protective antibody responses. In: *PLoS ONE* 2(11), e1162

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18000535

Lang, K. S., Navarini, A. A., Recher, M., Lang, P. A., Heikenwalder, M., Stecher, B., Bergthaler, A., Odermatt, B., Akira, S., Honda, K., Hengartner, H. and Zinkernagel, R. M. (2007): MyD88 protects from lethal encephalitis during infection with vesicular stomatitis virus. In: *European journal of immunology* 37(9), 2434-40

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17668900

Lotscher, M., Recher, M., Lang, K. S., Navarini, A., Hunziker, L., Santimaria, R., Glatzel, M., Schwarz, P., Boni, J. and Zinkernagel, R. M. (2007): Induced prion protein controls immune-activated retroviruses in the mouse spleen. In: *PLoS ONE* 2(11), e1158

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17987132

Pochanke, V., Koller, S., Dayer, R., Hatak, S., Ludewig, B., Zinkernagel, R. M., Hengartner, H. and McCoy, K. D. (2007): Identification and characterization of a novel antigen from the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* recognized by specific IgE. In: *European journal of immunology* 37(5), 1275-84

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17429848

Recher, M., Lang, K. S., Navarini, A., Hunziker, L., Lang, P. A., Fink, K., Freigang, S., Georgiev, P., Hengartner, H., Zellweger, R., Bergthaler, A., Hegazy, A. N., Eschli, B., Theodorides, A., Jeker, L. T., Merkler, D., Odermatt, B., Hersberger, M., Hengartner, H. and Zinkernagel, R. M. (2007): Extralymphatic virus sanctuaries as a consequence of potent T-cell activation. In: *Nature medicine* 13(11), 1316-23

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17982463

Schildknecht, A., Miescher, I., Yagita, H. and van den Broek, M. (2007): Priming of CD8+ T cell responses by pathogens typically depends on CD70-mediated interactions with dendritic cells. In: *European journal of immunology* 37(3), 716-28

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17295392

Weitere Beiträge (referiert)

Brent, L., Cohen, I. R., Doherty, P. C., Feldmann, M., Matzinger, P., Ghost, Lab, Holgate, S. T., Lachmann, P., Mitchison, N. A., Nossal, G., Rose, N. R. and Zinkernagel, R. (2007): Crystal-ball gazing—the future of immunological research viewed from the cutting edge. In: Clinical and experimental immunology 147(1), 1-10

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17177957

Zinkernagel, R. (2007): On observing and analyzing disease versus signals. In: Nature immunology 8(1), 8-10

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17179962

12 Besondere Aufgaben und Probleme

13 Drittmittel

13.1 Drittmittel mit Peer-Review (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
34310716	Ration: design and standardized evaluation of novel genetic vaccines	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Unterkonto von 74310701	01.01.2005	31.08.2007	0.00	26'589.40
34310717	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	Unterkonto von 74310702	01.01.2005	31.12.2009	0.00	1'615.00
34310718	B cells, splenic marginal zone and complement in the immunopathogenesis of virally induced Typ I diabetes	Prof. Dr. Walter Bär	Prof. Dr. Hans Heng-gartner	Unterkonto von 74310703	01.09.2007	31.08.2009	516.55	600.00
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	31.08.2007	28'194.80	210'039.45
44310702	Studies on humoral and cell mediated immunity against cytopathic and non-cytopathic viruses	Prof. Dr. Hans Heng-gartner	Prof. Dr. Hans Heng-gartner	SNF	01.04.2003	31.08.2007	2'500.00	274'029.64
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	11'371.95	61'070.40
44310705	Virus-host balance and pathogenesis in persistent infection	Dr. Daniel Pinsche-wer	Dr. Daniel Pinsche-wer	SNF	01.04.2004	30.09.2007	31'281.85	107'974.44
74310701	Ration: design and standardized evaluation of novel genetic vaccines	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Prof. Dr. Rolf Zinker-nagel	Commission of the European Communi-ties	01.01.2005	31.08.2007	52'137.43	4'768.97
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	Commission of the European Communi-ties	01.01.2005	31.12.2009	65'767.90	1'301.12
74310703	B cells, splenic marginal zone and complement in the immunopathogenesis of virally induced Typ I diabetes	Prof. Dr. Walter Bär	Prof. Dr. Hans Heng-gartner	Commission of the European Communi-ties	01.09.2007	31.08.2009	40'801.30	0.00

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
Total							232'571.78	687'988.42

13.2 Drittmittel ohne Peer-Review (CHF)

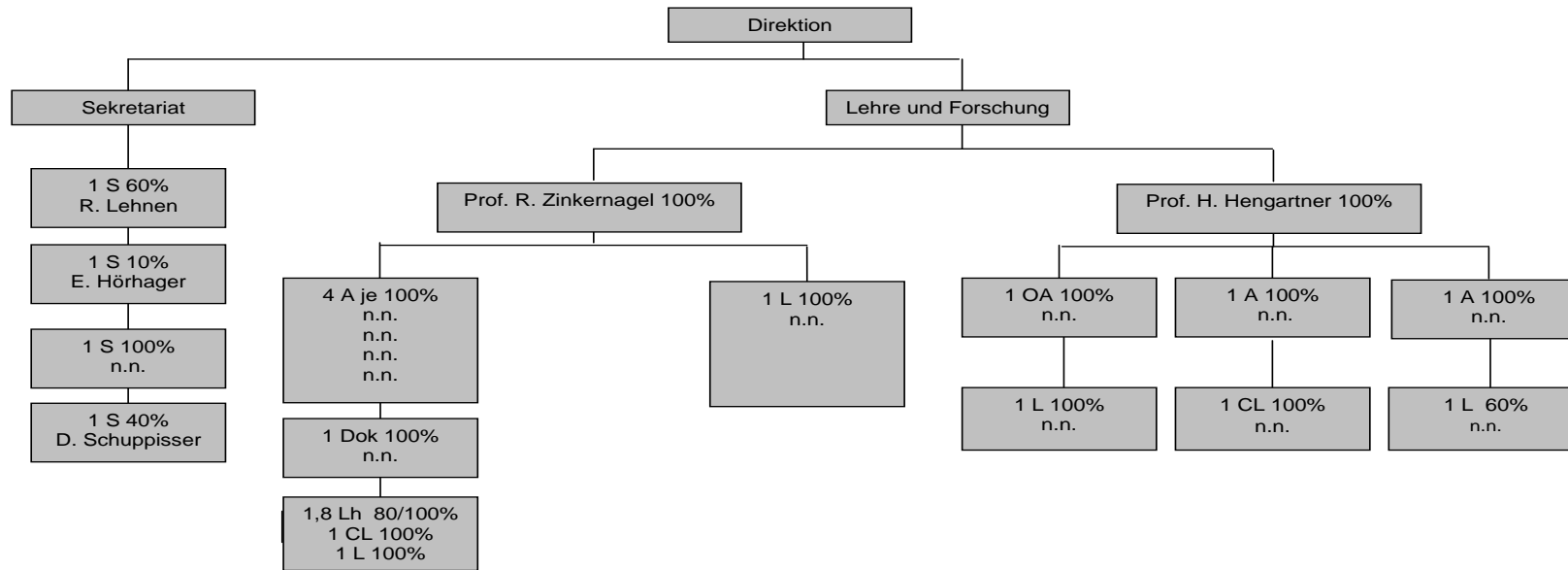
Anzahl Projekte/Konten	Personalaufwand total	Sachaufwand total
6	66'067.10	10'615.25

Bemerkungen

Organigramm

Organigramm Institut für Experimentelle Immunologie - Beilage zum Akad. Jahresbericht 31.12.2007

18 Universitäre Stellen



Funktional
Stellenmäßig

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