

Mécanismes de lésions cellulaires dans l'hypersensibilité de type retard et l'immunité de greffe

Autor(en): **Weck, A.L. de**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **21 (1965)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307627>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Laboratoire de recherches allergiques, Clinique dermatologique,
Inselspital, Université de Berne

Mécanismes des lésions cellulaires dans l'hypersensibilité de type retard et l'immunité de greffe

Par A. L. de Weck

Les différents mécanismes immunologiques, par lesquels l'organisme peut répondre spécifiquement au contact d'une substance antigénique, sont représentés schématiquement dans la figure 1. Les lésions cellulaires et tissulaires causées par l'intervention d'anticorps circulants-qu'il s'agisse d'anticorps de type réaginique ayant une forte affinité pour certains tissus (anaphylaxie), d'anticorps spécifiques pour des antigènes tissulaires ou absorbés sur les tissus (anticorps cytotoxiques) ou d'anticorps formant avec l'antigène des complexes intravasculaires toxiques-relèvent toutes de ce qu'il est convenu de dénommer l'hypersensibilité de type immédiat. Par contre, les lésions relevant de l'hypersensibilité de type retard (H.r.), telles qu'on les observe au cours de l'eczéma de contact ou des allergies microbiennes, sont considérées, par la majorité des immunologues, comme causées par des cellules lymphoïdes ayant acquis une spécificité immunologique qui leur permet de réagir directement avec l'antigène.

L'immunité de greffe (I.g.) ou réaction de rejet de la greffe est considérée à l'heure actuelle comme reposant essentiellement sur une hypersensibilité de type retard vis-à-vis des antigènes cellulaires et tissulaires du greffon. Cette conception est basée avant tout sur les arguments expérimentaux suivants [1]:

1. Transfert de l'I.g. par des suspensions de lymphocytes vivants, mais pas par le sérum de donneurs préalablement greffés et par là même immunisés.

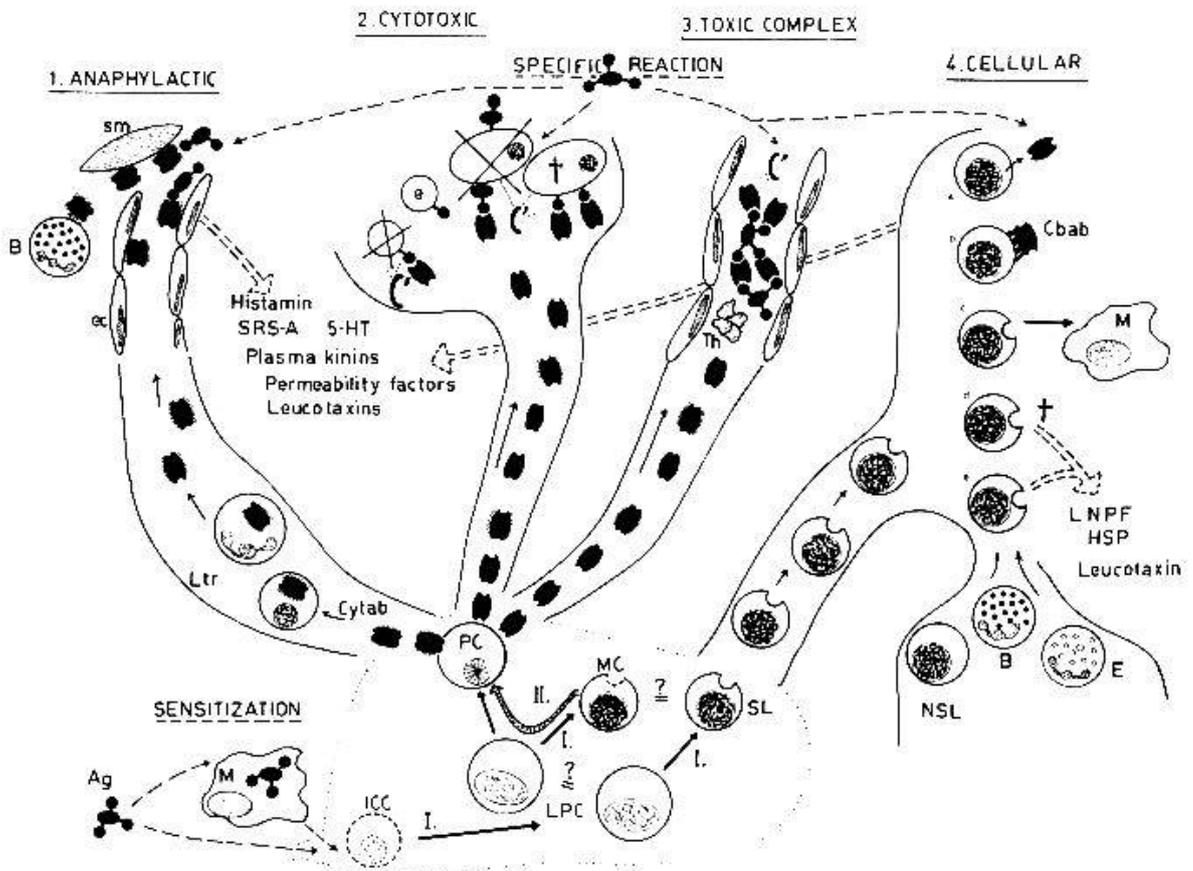
2. Survivance chez le receveur des tissus greffés mais enclos dans des chambres semi-perméables de type Millipore, c'est-à-dire perméables aux anticorps solubles mais imperméables aux cellules.

3. Pas de transfert de l'I.g. par des suspensions de lymphocytes vivants, enclos dans des chambres de type Millipore.

4. Déclenchement chez le donneur d'une réaction cutanée de type retard par l'injection intradermique des lymphocytes sensibilisés du récipient greffé.

Schéma des mécanismes immunologiques pouvant entraîner des lésions cellulaires et tissulaires.

L'antigène (Ag) peut, soit directement, soit après digestion par un macrophage (M), induire, au cours de la réponse primaire (I), la prolifération et la différenciation de cellules immunologiquement compétentes (ICC) en grandes cellules pyroninophiles (LPC), lesquelles se différencient à leur tour essentiellement en deux lignées cellulaires, la lignée



plasmocytaire (PC) et une lignée lymphocytaire (MC, SL). Les plasmocytes sont principalement responsables de la formation d'anticorps spécifiques au cours de la réponse secondaire (II). Certains anticorps ont une affinité particulière pour les tissus et certaines cellules (anticorps «cytophiles»: Cytab).

Les anticorps de type réaginique qui ont une forte affinité pour certaines cellules telles que les endothélia vasculaires (ec), la musculature lisse (sm) ou les basophiles (B) préparent l'organisme, après avoir été transportés sur place comme molécules libres dans le sérum ou par transport leucocytaire (Ltr), à subir une réaction *anaphylactique* (I.) lors d'un nouveau contact avec l'antigène. Cette réaction est due avant tout à la libération de substances pharmacologiquement actives telles que l'histamine, les kinines, et autres.

Lorsque les anticorps sont spécifiques pour un antigène cellulaire ou absorbé sur les cellules (par exemple sur un érythrocyte [e]), un *effet cytotoxique* (2.) peut être observé, qui nécessite la présence de complément (C').

La formation de complexes antigène-anticorps intravasculaires, qui entraîne également la fixation du complément, peut avoir des *effets toxiques* (3.) sur les tissus paravasculaires et sur des éléments sanguins tels que les thrombocytes (Th) et peut aussi créer des obstructions intravasculaires (réaction d'Arthus).

Les *mécanismes cellulaires* (4.) de défense immunologique semblent reposer essentiellement sur des lymphocytes spécifiques (SL) dont l'identité avec les cellules «à mémoire» (MC), responsables de la réponse secondaire, n'est toutefois pas établie. La spécificité de ces cellules peut reposer sur l'un ou l'autre des mécanismes a-e (voir texte). Au contact de l'antigène, les lymphocytes spécifiques peuvent libérer des substances leucotoxiques, entraînant une infiltration non spécifique d'autres lymphocytes (NSL), de basophiles (B) ou de polynucléaires éosinophiles (E), ainsi que des substances ayant un effet pyrogène (HSP) ou agissant sur la perméabilité vasculaire (LNPF).

Il semble cependant, dans certains cas tout au moins, que les anticorps circulants jouent aussi un rôle dans le rejet de la greffe. En effet, il apparaît fréquemment des anticorps cytotoxiques chez le récipient greffé. De plus, les expériences par transfert de sérum ou de cellules encloses dans des chambres semi-perméables semblent aboutir quand même, dans certaines conditions, au rejet de la greffe.

Les éléments cellulaires responsables des lésions observées au cours de l'H.r. et l'I.g. comme des réactions greffe-contre-hôte, sont fréquemment considérés, à l'heure actuelle, comme de petits lymphocytes ayant acquis une spécificité immunologique [2]. Dans la classe morphologique communément désignée sous le nom de «petits lymphocytes», il semble toutefois que se groupent des lignées cellulaires, ayant des significations fonctionnelles fort différentes. Les principaux faits expérimentaux, suggérant une association de petits lymphocytes avec la production de lésions de H.r. et I.g. ou de réactions greffe-contre-hôte, peuvent être résumés comme suit:

1. Transfert de l'H.r. et l'I.g. par des suspensions de lymphocytes de donneurs sensibilisés chez des récipients normaux.
2. Induction de réactions greffe-contre-hôte (chez l'embryon, les Fl hybrides ou les récipients irradiés) par des petits lymphocytes.
3. Suppression de la tolérance immunologique pour l'H.r. ou l'I.g. chez l'animal tolérant par injection de suspensions de lymphocytes provenant d'animaux normaux ou sensibilisés.
4. Diminution ou suppression de l'H.r. et de l'I.g. par des facteurs ou des substances affectant la lymphonéogenèse, la présence ou la distribution des lymphocytes (thymectomie, rayons X, médicaments anti-mitotiques, corticostéroïdes, certaines maladies du système lymphatique, drainage du canal thoracique).
5. Evolution morphologique observée dans les organes lymphoïdes, après contact avec des antigènes capables d'induire l'H.r. et l'I.g.:

petits lymphocytes non sensibilisés → larges cellules pyroninophiles → petits lymphocytes sensibilisés.

Cette série de constatations indique que les petits lymphocytes sont, d'une manière ou d'une autre, associés avec le développement des lésions d'hypersensibilité de type retard ou avec le rejet des greffes. Mais ces faits ne démontrent pas en eux-mêmes que des lymphocytes sensibilisés soient par réaction directe avec l'antigène les médiateurs effectifs des lésions tissulaires. C'est cependant ainsi que l'on conçoit le plus souvent, à l'heure actuelle, le développement de lésions de type retard, c'est-à-dire par l'interaction directe de lymphocytes sensibilisés avec l'antigène dans le tissu lésé. Quels sont les critères expérimentaux qui permettent d'étayer une telle hypothèse [3, 4] ?

1. L'H.r. ou l'I.g. ne sont pas transférées par le sérum, par des extraits cellulaires (à l'exception du «transfert factor» de *Lawrence*) ou par des lymphocytes vivants, mais enclos dans des chambres semi-perméables.

2. Le développement morphologique des lésions d'H.r. et de rejet de la greffe est caractérisé par une infiltration lymphocytaire progressive.

3. Les lésions de type H.r. peuvent être reproduites, sans temps de latence, par l'injection d'un mélange d'antigène et de cellules sensibilisées.

4. De nombreux agents ou substances entraînant une lymphopénie dépriment également l'H.r. et l'I.g.

5. Une injection intraveineuse d'antigène chez les animaux présentant une hypersensibilité de type retard peut, suivant leur degré d'hypersensibilité, induire une hyposensibilisation, une réactivation (flare-up) des lésions anciennes ou une réaction allergique généralisée.

6. Certaines expériences de transfert passif de cellules lymphoïdes sensibilisées marquées semblent démontrer une accumulation spécifique des lymphocytes marqués dans les lésions de type retard [5, 6].

Les expériences effectuées par transfert de cellules sensibilisées marquées ont toutefois indiqué sans équivoque que, dans leur très grande majorité, les cellules inflammatoires mononucléaires, qui s'accumulent de manière caractéristique dans les lésions de type retard et dans le lit de la greffe avant son rejet, n'ont pas de caractère spécifique, mais sont probablement attirées vers le lieu de la lésion par des agents pharmacologiques toxiques (par exemple leucotaxines), libérés lors de la réaction d'un petit nombre de lymphocytes spécifiques avec leur antigène. La proportion de cellules spécifiques dans l'infiltrat inflammatoire des lésions d'H.r. ou de rejet de greffe paraît ne pas devoir dépasser 2-5 %.

Le fait que le pourcentage de cellules sensibilisées et spécifiques dans les suspensions cellulaires (par exemple leucocytes du sang, suspensions

de cellules ganglionnaires ou de rate) provenant d'animaux sensibilisés soit relativement faible rend les expériences *in vitro* quant à l'effet de l'antigène sur ces mêmes suspensions cellulaires particulièrement difficiles à interpréter. Ainsi, une fixation spécifique de l'antigène marqué est particulièrement difficile à démontrer: les suspensions contenant des cellules sensibilisées ne diffèrent que par un faible pourcentage des suspensions de cellules normales. Dans certains cas, l'antigène effectue une lympholyse *in vitro*, mais il a été démontré qu'il s'agit presque toujours d'une réaction cytotoxique due à des anticorps circulants et dépendante de la présence de complément (ce qui n'est pas le cas pour les lésions d'H.r.) [7]. La cytolysse spécifique, après contact avec des lymphocytes sensibilisés, de cellules-cibles possédant des antigènes de surface a pu être démontrée *in vitro* [8]. Cette cytolysse n'est pas dépendante de la présence de complément.

Depuis les expériences de *Rich* et *Lewis*, il a été fréquemment observé une inhibition spécifique par l'antigène de la migration ou de la croissance du tissu lymphoïde sensibilisé placé en culture. *David* et collab. ont récemment mis au point une technique élégante permettant d'étudier ce phénomène [9]. En mélangeant dans des proportions variables les suspensions contenant des cellules sensibilisées et celles contenant des cellules normales, on constate qu'il suffit de l'adjonction de 2,5 % d'une suspension cellulaire «sensibilisée» pour inhiber totalement la migration d'une suspension normale. Un nombre relativement minime de cellules sensibilisées peuvent donc libérer, de par leur contact avec l'antigène, une quantité de produits toxiques suffisante pour inhiber la migration d'un nombre bien plus élevé de cellules normales. Si les cellules sensibilisées ont été préalablement traitées par la trypsine, l'effet de l'antigène sur la migration cellulaire est aboli, mais les cellules trypsinisées sont cependant capables de transférer passivement la sensibilité [10]. Il semble donc que les cellules sensibilisées possèdent à leur surface des substances nécessaires à l'effet spécifique (anticorps?), substances qui sont détruites sous l'effet de la trypsine, mais que les cellules sensibilisées sont capables de régénérer.

Dans d'autres conditions expérimentales, l'antigène a sur les suspensions de cellules sensibilisées *in vitro* un effet activateur, tel que l'augmentation de l'activité mitotique et l'induction d'une différenciation en d'autres types cellulaires. Cet effet est particulièrement marqué, éventuellement par un mécanisme non spécifique, sous l'influence de certaines substances végétales (par exemple phytohémagglutinine).

La libération ou l'activation, lors du contact de cellules sensibilisées avec l'antigène, de substances pharmacologiquement actives telles que

des facteurs augmentant la perméabilité vasculaire, des polypeptides (par exemple kinines), des substances pyrogènes, leucotaxiques, des α_2 -globulines ou des activateurs d'enzymes protéolytiques, constitue un vaste domaine de recherches qui n'en sont encore qu'au début. Parmi les facteurs qui ont particulièrement attiré l'attention ces dernières années se trouve le «lymph node permeability factor» (LNPF), apparemment contenu dans les lymphocytes normaux et responsable de la deuxième phase d'augmentation de perméabilité vasculaire, observée dès la 8e heure dans les réactions de type retard [11]. Ce LNPF semble également avoir une activité leucotaxique. Le contact de l'antigène avec des suspensions de cellules sensibilisées semble pouvoir libérer, par activation protéolytique, des substances pyrogènes [12]. Dans toutes les expériences de cette nature, il est toutefois souvent très difficile de contrôler strictement la spécificité de la réaction, puisque les suspensions cellulaires spécifiques ne comportent qu'un très faible pourcentage de cellules sensibilisées les distinguant des suspensions normales. D'autre part, la fragilité *in vitro* des cellules lymphoïdes rend difficile la distinction entre réactions non spécifiques de nature toxique et réactions spécifiques d'hypersensibilité.

Les mécanismes par lesquels l'antigène, au contact d'une cellule sensibilisée, pourrait déclencher la séquence de réactions biochimiques aboutissant à la libération de substances toxiques ou pharmacologiquement actives, sont encore totalement inconnus. En théorie (fig. 1, a-e), le lymphocyte sensibilisé peut jouer son rôle spécifique, soit en libérant sur place une forte concentration d'anticorps spécifiques, qu'il aurait lui-même synthétisés (a), soit en transportant sur place un anticorps fermement lié à la cellule (b). On peut également suggérer que le contact de l'antigène a essentiellement pour effet d'accélérer la différenciation du lymphocyte en une cellule plus active telle qu'un macrophage (c). Enfin, la spécificité pourrait résider non pas dans une molécule distincte telle qu'un anticorps lié à cellule, mais dans un élément intrinsèque de la structure cellulaire elle-même (membrane cellulaire? ribosome?). Dans ce cas, on ne sait pas non plus si le contact avec l'antigène tue la cellule spécifique (d) ou ne fait que l'inactiver momentanément. De toute façon, il ne s'agit encore que d'hypothèses, représentées schématiquement dans la figure 1.

Bien que l'effort essentiel des chercheurs sur les mécanismes immunologiques de lésions cellulaires porte jusqu'à présent sur les lésions produites par des anticorps circulants et par l'activation de divers systèmes enzymatiques (complément), l'étude biochimique des mécanismes de l'hypersensibilité de type retard paraît être d'une plus grande impor-

tance pratique, puisque ces mécanismes paraissent être à la base de phénomènes tels que le rejet de la greffe, les maladies d'autoimmunité et certaines lésions tissulaires accompagnant les infections bactériennes.

Résumé

Les mécanismes cellulaires actuellement considérés comme responsables des lésions observées dans l'hypersensibilité de type retard et l'immunité de greffe sont brièvement résumés. Il semble que des cellules lymphoïdes (petits lymphocytes?), ayant acquis au cours de la période de sensibilisation la capacité spécifique de reconnaître et réagir avec l'antigène, peuvent, au contact de ce même antigène susciter la libération de substances toxiques et chimiotactiques, lesquelles sont en majeure partie responsables de l'accumulation localisée de cellules inflammatoires non spécifiques, caractéristiques des lésions de type tuberculique ou de rejet de la greffe. La base moléculaire (anticorps fixés?), qui confère à certaines cellules lymphoïdes leur capacité spécifique, de même que la nature chimique des agents toxiques causant l'infiltration cellulaire, est encore totalement inconnue.

Zusammenfassung

Die Zellmechanismen, die gegenwärtig für die bei der Spättypus-Überempfindlichkeit und Transplantationsimmunität beobachteten Läsionen als verantwortlich gelten, werden hier kurz zusammengefaßt. Es scheint, daß Lymphoidzellen (kleine Lymphocyten?), die während der Sensibilisierungsperiode die spezifische Fähigkeit, das Antigen anzuerkennen und mit diesem zu reagieren, angenommen haben, in Berührung mit demselben Antigen die Freisetzung toxischer und chemotaktischer Substanzen verursachen können. Solche Substanzen sind zum größten Teil für die lokalisierte Anhäufung von entzündlichen, nicht-spezifischen Zellen verantwortlich, die für die Spättypusläsionen oder das Abstoßen des Transplantats charakteristisch sind. Die molekulare Basis (fixierte Antikörper?), die gewissen Lymphoidzellen ihre spezifische Fähigkeit verleiht sowie die chemische Natur der toxischen Substanzen, die die Zellinfiltration verursachen, sind noch immer gänzlich unbekannt.

Riassunto

Si discutono brevemente i meccanismi cellulari considerati come responsabili delle lesioni che si osservano nell'ipersensibilità ritardata e

nell'immunità d'innesto. Sembra che delle cellule linfocitarie (piccoli linfociti?), le quali hanno acquistato durante il periodo di sensibilizzazione la capacità specifica di riconoscere e reagire con l'antigene, possano, una volta a contatto con il medesimo antigene, suscitare la liberazione di sostanze tossiche e chimico-tattiche, responsabili per la maggior parte dell'accumulazione locale di cellule infiammatorie non specifiche, caratteristiche per le lesioni di tipo tubercolinico o per i casi di espulsione degli innesti. La base molecolare (anticorpi fissati?) che conferisce a certe cellule linfocitarie il loro potere specifico, come pure la natura chimica degli agenti tossici causanti l'infiltrazione cellulare, sono ancora totalmente sconosciuti.

Summary

The cellular mechanisms which are at present considered to be responsible for the lesions observed in delayed hypersensitivity and transplantation immunity are briefly summarized. It seems that lymphoid cells (small lymphocytes?) which have acquired, during the sensitization period, a specific capacity to recognize and react with the antigen, may, in contact with this same antigen, elicit the release of toxic and chemotactic substances which are mostly responsible for localized accumulation of non-specific inflammatory cells, characteristic for lesions of the tuberculin type or graft rejection. The molecular basis (fixed antibodies?) conferring to certain lymphoid cells their specific capacity as well as the chemical nature of toxic agents causing the cellular infiltration are still entirely unknown.

1. Brent L., Brown J. B. et Medaçar P. B.: Quantitative studies on tissue transplantation immunity. VI: Hypersensitivity reactions associated with the rejection of homografts. *Proc. roy. Soc. Med.* 156, 187 (1962).
2. Gowans J. L. et McGregor D. D.: The immunological activities of lymphocytes. *Progr. Allergy* 9, 1-78 (1965).
3. De Weck A. L., Frey J. R. et Geleick H.: Specific inhibition of contact dermatitis to dinitrochlorobenzene in guinea-pigs by injection of haptens and protein conjugates. *Int. Arch. Allergy* 24, 63 (1964).
4. De Weck A. L. et Frey J. R.: Immunotolerance to simple chemicals. *Monographs in Allergy*. Karger, Basel/New York 1965.
5. McCluskey R. T., Benacerraf B., et McCluskey J. W.: Studies on the specificity of the cellular infiltrate in delayed hypersensitivity reactions. *J. Immunol.* 90, 466 (1963).
6. Najarian J. S. et Feldman J. D.: Specificity of passively transferred delayed hypersensitivity. *J. exp. Med.* 118, 341 (1963).
7. Waksman B. H.: The toxic effects of the antigen-antibody reaction on the cells of hypersensitive reactors, in: *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*, p. 123. A. Hoeber-Harper, New York 1959.

8. *Möller E.*: Contact induced cytotoxicity by lymphoid cells containing foreign iso-antigens. *Science* 147, 873-879 (1965).
9. *David J. R., Al-Askari S., Lawrence H. S. et Thomas L.*: Delayed hypersensitivity in vitro. I: The specificity of inhibition of cell migration by antigens. *J. Immunol.* 93, 264-273 (1964).
10. *David J. R., Lawrence H. S. et Thomas L.*: The in vitro desensitization of sensitive cells by trypsin. *J. exp. Med.* 120, 1189-1200 (1964).
11. *Willoughby D. A., Spector W. G. et Boughton B.*: A lymph-node permeability factor in the tuberculin reaction. *J. Path. Bact.* 87, 353-363 (1964).
12. *Johanovsky J. et Skvaril F.*: Inhibition of the formation of hypersensitivity pyrogen from delayed hypersensitive cell extract by protease inhibitors in vitro. *Immunology* 5, 469-477 (1962).

Discussion:

E. F. Lüscher (Bern): Im gezeigten Schema wird ein Reiz auf eine Stammzelle ausgeübt, die einerseits in Richtung Plasmazelle-humoraler Antikörper, andererseits aber mit der Transformation zum immunologisch kompetenten Lymphocyten reagieren kann. Welche Faktoren bestimmen die Wahl des eingeschlagenen Weges?

A. L. De Weck (Berne): L'identité de la cellule immunologiquement compétente, induite par l'antigène à se différencier, n'est au fond pas connue. On observe dans les organes lymphoïdes une prolifération de grandes cellules pyroninophiles ou cellules « transitionnelles », lesquelles sont susceptibles de se différencier en plasmocytes d'une part, en petits lymphocytes d'autre part. Une partie au moins de ces petits lymphocytes sont considérés comme des cellules « à mémoire », car lors d'un deuxième contact avec l'antigène, ils semblent capables de se transformer très rapidement en plasmocytes (à nouveau par l'intermédiaire d'une large cellule pyroninophile?). On ne sait pas si les grandes cellules pyroninophiles conduisant au plasmocyte ou au petit lymphocyte, ni si les cellules « à mémoire » et les lymphocytes spécifiques responsables de l'hypersensibilité de type retard correspondent à des lignées cellulaires identiques ou différentes.

G. Fanconi (Zürich): Weiß man, in welchen Zellen mit Immunfunktion das Interferon, dieser mächtige Abwehrstoff vor allem gegen Virusinfektionen, gebildet wird?

K. H. Schmidt-Ruppin (Basel): Interferon ist anderer Art und scheint einen anderen Wirkungsmechanismus zu haben. Dafür sprechen folgende Befunde, die zum Teil allerdings noch nicht als endgültig zu betrachten sind:

1. Es sind viele Zellsysteme in vitro wie in vivo in der Lage, Interferon zu bilden. Dieses ist vorwiegend intracellulär wirksam [1], findet sich aber auch in Serum oder anderen Körperflüssigkeiten [2].

2. Die Wirkung ist speciesspezifisch [3], nicht virusspezifisch [4]. Sie wird als genom-induziert angesehen [5]. Es wird angenommen, daß es die Virus-messenger-RNS blockiert [6-8] oder eine neue « messenger »-RNS induziert [9, 10].

3. Die Bildung erfolgt rasch, mit einem Maximum in vivo etwa 24 Std. nach der Infektion, um etwa ebenso wieder abzusinken. Seine prophylaktische Wirkung – nach einer Infektion gegeben, hat es eher verschlimmernde Wirkung – ist daher zeitlich sehr begrenzt [11, 12].

4. Die Bildung von Antikörpern und die Entwicklung einer Hypersensibilität vom verzögerten Typ wird durch Röntgenstrahlen oder Cytostatika, wie z. B. Methotrexat oder Thio-Tepa, gehemmt. Die Bildung von Interferon wird dadurch nicht immer beeinflusst [13].

5. Untersuchungen über Interferon aus Kükenembryonen ergaben zunächst Molekulargewichte von mehr als 50 000 und ein saures Protein. Nach neueren Untersuchungen mit sorgfältiger Reinigung durch *Lampson* u. a. [14] soll es sich um ein basisches Protein mit einem Molekulargewicht von 20 000–34 000 handeln [15].

6. Virusinfektion ist nicht unbedingt für eine Bildung von Interferon in der Zelle erforderlich [16].

1. *Pollikoff R.* et al.: Tissue specificity of Interferon prepared in various tissue cultures. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 110, 232 (1962).
2. *Baron S.* and *Buckler C. E.*: Circulating Interferon in mice after intravenous injection of virus. *Science* 141, 1061 (1963).
3. *Pollikoff R.* et al.: Tissue specificity of Interferon prepared in various tissue cultures. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 110, 232 (1962).
4. *Isaacs A.*: Interferon. *Advanc. Virus Res.* 10, 1 (1963).
5. *Baron S.* et al.: Host cell species specificity of mouse and chicken Interferon. *Science* 145, 814 (1964).
6. *Lockart R. Z.*: The necessity of cellular RNA and protein synthesis for viral inhibition resulting from Interferon. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 15, 513 (1964).
7. *Cocito C.* et al.: The action of Interferon on the synthesis of RNA in fibroblasts infected with RNA-virus. *Life Sciences* 12, 753 (1962).
8. *Cocito C.* et al.: Synthesis of messenger RNA in neoplastic cells treated in vitro with Interferon. *Life Sciences* 12, 759 (1962).
9. *Taylor J.*: Inhibition of Interferon action by actinomycin. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 14, 447 (1964).
10. *Lockart R. Z.*: The necessity for cellular RNA and protein synthesis for viral inhibition resulting from Interferon. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 15, 513 (1964).
11. *Baron S.*: Relationship of Interferon production to virus growth in vivo. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 117, 338 (1964).
12. *Finter N. B.*: Protection of mice by Interferon against systemic virus infection. *Brit. med. J.* 1964/II, 981.
13. *Friedman R. M.* et al.: The role of antibody, delayed hypersensitivity, and Interferon production in recovery of guinea pigs from primary infection with vaccinia virus. *J. exp. Med.* 116, 347 (1962).
14. *Lampson G. P.* et al.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 112, 468 (1963).
15. *Lampson G. P.* et al.: Purification and characterization of chick-embryo Interferon. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 112, 468 (1963).
16. *Isaacs A.* and *Lindemann J.*: Virus interference. I: The Interferon. II: Some properties of Interferon. *Proc. Roy. Soc. B.* 147, 285, 268 (1957).