

البروفيسور رولف تسينكرناجل

الفائز بجائزة نوبل للطب سنة 1996م

بقلم ثابت عيد

Thabet Eid

حَصَلَ البروفيسور تسينكرناجل على جائزة نوبل في الطب وعلم الفيزيولوجيا (علم وظائف الأعضاء) سنة 1996م. ولد العالم تسينكرناجل في السادس من يناير سنة 1944م في مدينة بازل السويسرية. ويعمل تسينكرناجل في المستشفى الجامعي في زيورخ، وهو تابع لجامعة زيورخ، في معهد علم المناعة التجريبي، قسم علم الأمراض.

الاكتشاف

حَصَلَ رولف تسينكرناجل وبيتر دورتي على جائزة نوبل سنة 1996م في علم وظائف الأعضاء، أو الطب، لاكتشافهما: كيف يتعرف نظام المناعة إلى الخلايا المصابة بفيروس من الفيروسات.

وَضَعَ اكتشافهما، بدوره، الأساس لفهم الآلية العامة لنظام المناعة الخلوي (المستسحب إلى الخلية) للتعرف إلى كل من الكائنات الدقيقة الأجنبية، والجزيئات الذاتية.

لَمَّذَا السَّبَبُ يُعْتَبَرُ اكتشافهما وثيق الصلة بالطب السريري.

إِنَّهُ يَخْصُ كلاً من: جهود تقوية رد فعل المناعة ضد الكائنات الدقيقة المهاجمة للجسم، وبعض أنواع السرطان - وجهود تقليل آثار ردود الفعل الذاتية المناعة في الأمراض الالتهابية، مثل حالات الروماتيزم، ومرضى السكر، وتصلبات الشرايين.

قَامَ العالمان الفائزان بنوبل الطب

سنة 1996م بأبحاثهما التي فازا بفضلها بنوبل من سنة 1973م حتى سنة 1970م في معهد جون كارلين للأبحاث الطبية، في كانبرا، بأستراليا. كان بيتر دورتي يعمل هناك، ثم التحق به رولف تسينكرناجل كمبعوث من سويسرا. أثناء دراستهما لرد فعل الفئران على الفيروسات، لاحظا أن كرات الدم البيضاء (الخلايا اللمفاوية) يجب أن تتعرف إلى كل من الفيروس وجزيئات ذاتية معينة - تسمى «مولدات مضادات التوافق النسيجي» **HLA-Antigene** (وهي التي تمثل صفات النسيج الشخصي للأفراد) - من أجل قتل الخلايا المصابة بالفيروس.

هَذِهِ القَاعِدَةُ الخاصة بالتعرف المتزامن إلى الجزيئات الذاتية والأجنبية قد وضعت الأساس لفهم أفضل لخصوصية نظام المناعة الخلوي.

خلفية أبحاث الفائزين

يَتَكَوَّنُ جهاز المناعة من أنواع مختلفة من كرات الدم البيضاء - مما في ذلك الخلايا اللمفاوية (تي، وي) التي تتمثل وظيفتها العامة في حماية الجسم من الميكروبات أو الأمراض المعدية من خلال القضاء على الكائنات الدقيقة المهاجمة للجسم، وخلايا الجسم المصابة. لكن في الوقت نفسه يجب أن تتحاشى الأضرار بخلايا الجسم وكائناته الذاتية.

المطلوب هنا لإنجاز هذا العمل هو نظام تمييز متطور يمكن الخلايا اللمفاوية من التمييز بين الكائنات الدقيقة والخلايا المصابة من ناحية، ومن ناحية أخرى التمييز بين خلايا الجسم الطبيعية. يضاف إلى ذلك أن نظام التمييز هذا يجب أن

يَسْتَطِيعَ إدراك التوقيت الصحيح لتنشيط كرات الدم البيضاء القادرة على القضاء على العناصر المهاجمة للجسم.

عِنْدَمَا بدأ بيتر دورتي ورولف تسينكرناجل في بداية سبعينيات القرن العشرين بأبحاثهما العلمية في علم المناعة، كان من الممكن في ذلك الوقت التمييز بين المناعة التي تتم بواسطة المواد المقاومة للبكتريا التي ينتجها الجسم، وبين المناعة التي تتم بواسطة الخلايا. كان من المعروف أن الأجسام المضادة للبكتريا التي تقوم الخلايا اللمفاوية (تي) بإنتاجها تستطيع التعرف إلى أنواع معينة من الكائنات الدقيقة والقضاء عليها، خاصة البكتريا. لكن ما لم يكن معروفاً بالقدر نفسه هو آلية التمييز في نظام المناعة الخلوي (الخاص بالخلايا)، عندما يقترن الأمر بالقضاء على الخلايا المصابة بفيروس عن طريق الخلايا اللمفاوية (تي).

كان هناك مبحث في علم المناعة الخلوي قد سبق دراسته بإسهاب من قبل، وهو بيولوجيا زراعة الأعضاء أو الأنسجة. فقد كان معروفاً أن الخلايا اللمفاوية «تي» يمكنها القضاء على خلايا من الجسم الغريب بعد التعرف إلى جزيئات معينة في النسيج أو العضو المزروع.

الاكتشاف

اِسْتَخْدَمَ رولف تسينكرناجل وبيتر دورتي الفئران لدراسة كيفية قيام نظام المناعة، وخاصة الخلايا اللمفاوية (تي)، بحماية الكائنات الحية من الإصابة بفيروس يمكنه أن يؤدي إلى التهاب السحايا الوبائي. لقد أنتجت الفئران المصابة خلايا لمفاوية (تي) قاتلة - استطاعت القضاء على الخلايا المصابة بالفيروس في أنبوبة

فيما يخص الأمراض المعدية، فإن المعرفة الجديدة تُقدم أساساً أفضل لتكوين أنواع جديدة من اللقاح - إذ يمكن الآن التيقن بدقة من أجزاء الكائنات الدقيقة التي يتعرف إليها نظام المناعة الخلوي، وبالتالي يمكن التركيز على إنتاج لقاح خاص بهذه الأجزاء.

حظيت القواعد الأساسية التي وضعها كل من تسينكرناجل ودورتي - فوق كل هذا - باهتمام خاص بتجربتها مع تلقيح ضد ظهور الأنتبث (= انتقال علة الداء أو العامل المسبب له من مقره الأساسي إلى جزء آخر من الجسم، كما في السرطان) في أشكال معينة من السرطان.

في كثير من الأمراض الالتهابية المزمنة تم تقديم تفسيرات أفضل للترابط بين الحساسية للمرض، وبين نوعية مستضدات توافق النسيج الذي يحمله الفرد. إن الأبحاث التي تلت هذا الاكتشاف قد هيأت أيضاً مجالات جديدة للتقليل الانتقائي، أو تعديل رُدود فعل المناعة، وهو ما له دور مركزي في الأمراض الالتهابية.

حياة رولف تسينكرناجل

وُلد رولف تسينكرناجل سنة 1944م في قرية رين، بالقرب من مدينة بازل، في سويسرا. قضى الخمس والعشرون السنة الأولى من حياته مع أسرته في المنزل نفسه. كان جدّه من ناحية الأب قد اشترى هذا المنزل سنة 1918م، عندما رحل من مدينة نويينجن الألمانية إلى بازل، ليصبح أستاذاً للأدب الألماني في جامعة بازل. نشأ والد تسينكرناجل في بازل، ودرس في مدارسها، ثم تخصص في البيولوجيا (= علم الأحياء)، التي كتب فيها أطروحة تحت إشراف البروفيسور

الخلايا اللمفاوية (تي) المسموح لها بالنضوج والبقاء في جسم الفرد - يتم حسنها أو تفريرها من خلال مقدرة الخلية على تمييز المستضدات المزروعة في الجسم. وهكذا فإن قاعدة التمييز المتزامن تعتبر جوهرية بالنسبة لمقدرة نظام المناعة على التمييز بين ما هو «ذاتي»، وما هو «غير ذاتي»، أو «أجنبي».

أكدت الأبحاث اللاحقة في ميدان الجزئيات صحة اكتشافات تسينكرناجل ودورتي، وأوضحت القاعدة التركيبية لاكتشافاتهما بأن جزءاً صغيراً (هضمياً)، من الفيروس مثلاً، مرتبط بصورة مباشرة بجزء متغير من مستضدات النسيج المتوافق الذاتية، وأن هذا المركب هو ما يعرف من خلال التمييز الخاص بجزئيات الخلايا اللمفاوية (تي) (الخلايا تي المستقبلة).

باختصار: إن توضيح آلية التمييز الخاصة بالخلايا (تي) في إطار نظام المناعة الخلوي قد غير بصورة جوهرية فهمنا للوظيفة الطبيعية لنظام المناعة وتطورها. خلق هذا الاكتشاف - بالإضافة إلى هذا - إمكانيات جديدة للتعديل الانتقائي لرد فعل نظام المناعة تجاه كل من الكائنات الدقيقة، والنسيج الذاتي للجسم.

هناك أيضاً علاقة وثيقة بين هذه الاكتشافات وبين الطب السريري. فكثير من الأمراض العادية والحادة الخطيرة يعتمد على وظيفة نظام المناعة الخلوي (= الخاص بالخلايا)، وبالتالي آليته للتمييز المتخصص. وبرغم أن هذا ينطبق بطبيعة الحال على الأمراض المعدية، إلا أنه أيضاً يصح على عدد من حالات الالتهاب المزمنة، مثل أمراض الروماتيزم، والسكري، والتصلب المتعدد.

الاختبار. لكن حدث اكتشاف غير متوقع: فبالرغم من أن الخلايا اللمفاوية (تي) كانت متفاعلة ضد هذا الفيروس بالذات، إلا أنها عجزت عن قتل الخلايا المصابة بفيروس في سلالة فزان أخرى. إن قتل الخلايا المصابة عن طريق الخلايا اللمفاوية لا يتوقف على كون هذه الخلايا مصابة بالفيروس أم لا، بل ينبغي أيضاً أن تحمل هذه الخلايا المصابة المستضدات الملائمة الصحيحة، أي تلك التي يحملها الفار المصاب بالفيروس. لقد بينت اكتشافات تسينكرناجل ودورتي - التي نُشرت في مجلة «نيشور» (سنة 1974م، في العدد 1-2)، بصورة حاسمة حاجة جهاز المناعة الخلوي إلى التمييز المتزامن للجزئيات الأجنبية (الفيروسات)، والجزئيات الذاتية.

كان لاكتشافات تسينكرناجل ودورتي تأثير مباشر في أبحاث علم المناعة. لقد اتضحت الأهمية الكبرى لاكتشافاتهما فيما يتعلق بخصوصية الخلايا اللمفاوية (تي) في مجالات كثيرة. وذلك فيما يخص كلاً من: مقدرة نظام المناعة على التمييز بين الكائنات الدقيقة وبين الفيروسات - وكذلك مقدرة نظام المناعة على التصدي لأنواع معينة من النسيج الذاتي. قام العالمان بتصميم شكلين لتوضيح اكتشافاتهما: الشكل الأول يقوم على «التمييز الأحادي» للنسيج الذاتي المتغير (عندما تتعدّل مستضدات النسيج المتوافق باتحادها مع الفيروس)، والشكل الثاني يقوم على أساس «التمييز المزدوج» للأجسام الأجنبية والذاتية. **أصبح** كل من الاكتشافات التجريبية والأشكال النظرية في غاية الأهمية للأبحاث اللاحقة. في خلال سنوات قليلة تم توضيح حقيقة أن مجموعة

بُورْمَانَ.

أما والدته تسينكرناجل، فتتحدّر من منطقة يورا الجبلية من القطاع السويسري الناطق بالفرنسية. عملت عائلتها والديها في صناعة الساعات والبنوك. بعد الانتقال إلى بازل تخصصت والدته تسينكرناجل في العمل في المختبرات الطبية، حيث التقت والد رولف تسينكرناجل في مكان العمل.

كان رولف ثاني ثلاثة أطفال. فقد ولد أخوه بيتر سنة 1942م، وأصبح مهندساً معمارياً. أما شقيقته الصغرى آنا ماري، فقد ولدت سنة 1945م، وصارت مثل والدتها متخصصة في المعامل الطبية.

تعلم رولف تسينكرناجل في مدارس قريته القريبة من بازل، ثم التحق بمدرسة ثانوية في بازل، كانت هي نفسها التي درس فيها والده، ووالد زوجته من قبل. بجانب مواد دراسته الثانوية حرص تسينكرناجل على تعلم اللغة اللاتينية التي تعتبر شرطاً أساسياً لدراسة الطب أو القانون في سويسرا.

بالإضافة إلى هذا تعلم تسينكرناجل في أوقات فراغه التجارة والجدادة، وكان يحب الإطلاع على كتب الكيمياء، والذهاب إلى الرقص، أو إلى جبال الألب السويسرية.

أرسله والده مصاحبة أخيه الأكبر لتعلم الإنجليزية في إنجلترا. وتمكّن من القيام برحلات كثيرة إلى إنجلترا، وفرنسا، ودول إسكندنافيا، بداية من سن الثانية عشرة حتى السادسة عشرة.

عندما حصل على شهادة الثانوية العامة، لم يعرف تسينكرناجل ماذا يدرس. كان يحب الطب، والكيمياء. لكن بسبب تعدد إمكانيات العمل

في المجال الطبي، فضل الاشتغال بالطب في السنوات الست التالية. ثم إنه أدى الخدمة العسكرية أثناء دراسته الطب. قابل تسينكرناجل زوجته في ذلك الوقت، حيث كانت تدرس معه في الفصل نفسه، في جامعة بازل. اجتاز الامتحان النهائي معاً، قبل أن يتزوجا في نوفمبر سنة 1968م، بعد أسبوعين فقط من إنهاء دراستهما في جامعة بازل.

أراد تسينكرناجل في البداية الذهاب مع زوجته للعمل في أفريقيا، لدراسة مرض الجدام. وبحثا عن وظيفة في منظمة الصحة العالمية في جنيف، وغيرها من الهيئات الدولية، لكن طلبتهما رفض، بسبب انعدام الخبرة.

في بداية يناير سنة 1969م بدأ تسينكرناجل عمله في قسم الجراحة بأحد مستشفيات بازل، وحصلت زوجته على وظيفة في قسم العيون بمستشفى بازل الجامعي. لكن سرعان ما أدرك تسينكرناجل أن الجراحة لن تكون مجال تخصصه في المستقبل، فراح يستطلع البدائل.

التحق تسينكرناجل بدورة دراسية في جامعة زيورخ عن الطب التجريبي. في أكتوبر سنة 1970م حصل تسينكرناجل على وظيفة في قسم الكيمياء الحيوية في جامعة لوزان، لمدة سنتين، تعلم خلالها أصول علم المناعة.

حاول تسينكرناجل مواصلة أبحاثه العملية من خلال الحصول على وظيفة في إحدى جامعات العالم. بعث هو وزوجته بنحو خمسين رسالة بحثاً عن وظيفة إلى شتى أنحاء العالم، مما في ذلك إنجلترا، والولايات المتحدة، وأستراليا. لكنهما لم يحصلوا على أي رد، ولو حتى بالسلب!! كانا لديهما طفلان في ذلك الوقت، وكانت زوجته تبحث عن وظيفة لمواصلة

عملها كطبيبة عيون.

سنة 1973م حصل تسينكرناجل على منحة من صندوق المنح السويسري للطب البيولوجي، لمدة سنتين، للعمل في قسم علم الأحياء المجهرية في جامعة أستراليا الوطنية.

في كانبيرا منحه الجامعة هو وأسرتة منزلاً من أربع غرف، ضمن ثلاثين منزلاً في المدينة الجامعية. سرعان ما عثرت زوجته على وظيفة في أحد المستشفيات. كان تسينكرناجل يقضي يومه كاملاً في العمل لدراسة المناعة ورد فعلها تجاه الأمراض المعدية.

كان المكان الوحيد الشاغر في معمل معهد جون كيرتن الصغير التابع للقسم الذي يعمل فيه تسينكرناجل، في المعمل الذي يشغله الباحث بيتر دوري. كان هذا الأخير قد وصل من إدينبرج في نهاية سنة 1971م، بعد حصوله على الدكتوراة، حيث ركز اهتمامه الأساسي على التطورات الالتهابية في المخ. بدأ تسينكرناجل تعاونه مع بيتر دوري في هذا الوقت المبكر. سرعان ما تقدم تسينكرناجل للحصول على دكتوراة ثانية من جامعة أستراليا الوطنية، خاصة أن عائلته كانت بحاجة إلى أموال منحة الدكتوراه هذه.

في التاسع من ديسمبر سنة 1974م ولدت كاترين، زوجة تسينكرناجل، ابنتهما مارتين في مستشفى ودين فالي، في أستراليا.

في أوائل يوليو سنة 1975م حصلت عائلة تسينكرناجل على الجرين كارت في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث وجد تسينكرناجل وظيفة في سكريس كلينيك في لا جولا، بكاليفورنيا. نعت فكرة الحصول على الجرين كارت من الرغبة في تحاشي قيود الإقامة

قُلْتُ: «أَنْتِ مُتَخَصِّصٌ فِي عِلْمِ الْمَنَاعَةِ. مَتَى ظَهَرَ هَذَا الْمُصْطَلَحُ بِالضَّبْطِ؟ فَأَنَا لَا أَدْرِكُ أَنَّهُ وَرَدَ فِي أَعْمَالِ أَنْفِرَاطٍ أَوْ جَالِينُوسِ الطَّبِيبَةِ. لَكِنَّ الْقَدَمَاءَ كَانُوا يَسْتَعْدِمُونَ أحيانًا مُصْطَلِحَاتٍ مُخْتَلِفَةً عَمَّا نَسْتَعْدِمُهُ الْيَوْمَ. فَأَنْفِرَاطٌ مَثَلًا لَمْ يَسْتَعْدِمْ لَفْظُ «الرِّيَاضَةِ»، بَلِ «الْحَرَكَةِ». فَهَلْ عَرَفَ الْقَدَمَاءُ نِظَامَ الْمَنَاعَةِ كَمَا نَعْرِفُهُ الْيَوْمَ، دُونَ أَنْ يَسْتَعْدِمُوا الْمُصْطَلِحَ نَفْسَهُ؟ اسْتَمَعَ تِسِينْكَرَنَاجِلُ بِاهْتِمَامٍ، ثُمَّ قَالَ: «نِظَامُ الْمَنَاعَةِ كَمَا نَعْرِفُهُ الْيَوْمَ لَمْ يَكُنْ مَعْرُوفًا فِي الطَّبِّ الْقَدِيمِ. بَلْ بَدَأَتْ الْأَبْحَاطُ الْخَاصَّةُ بِهِ فِي النِّصْفِ الثَّانِي مِنَ الْقَرْنِ التَّاسِعِ عَشَرَ.

أَرَدْتُ اسْتِكْشَافَ رَأْيِ تِسِينْكَرَنَاجِلِ فِي الْخَلْقِ وَالذِّينِ وَالْحَيَاةِ. قُلْتُ: «عِنْدَمَا تَلَمَّسُ مُعْجَزَةَ الْخَلْقِ مِنْ خِلَالِ عَمَلِ الْجِسْمِ الْإِنْسَانِيِّ، هَلْ تَتَفَكَّرُ أحيانًا فِي الْخَالِقِ؟» قَالَ: «أَنَا أَفْضَلُ عَدَمَ خَلْطِ الْعِلْمِ بِالذِّينِ. لِلْعِلْمِ مَجَالُهُ، وَلِلذِّينِ مَجَالُهُ. ثُمَّ لَا تَتَسَّأَلُنَا لِمَا لَا نَعْرِفُ إِلَّا أَقَلَّ مِنَ الْقَلِيلِ عَنْ أَسْرَارِ الْبِيُولُوجِيَا، رُبَّمَا عَشْرَةَ فِي الْمِئَةِ، أَوْ عَشْرِينَ». قُلْتُ: «أَلَيْسَ هَذَا شَيْءٌ مُثْبِرٌ لِلْعَجَبِ أَنْ تَصِلَ الْإِنْسَانِيَّةُ إِلَى هَذَا الْقَدْرِ الضَّئِيلِ مِنَ الْعِلْمِ بَعْدَ مَرُورِ أَكْثَرِ مِنْ عَشْرَةِ آلَافِ سَنَةٍ مُنْذُ بَدَأَ مَوْكِبُ الْحَضَارَةِ الْإِنْسَانِيَّةِ؟» رَدَّ قَائِلًا: «أَضْفِ إِلَى هَذَا أَنْ تَسْعِينَ فِي الْمِئَةِ مِنْ مَعَارِفِ حَضَارَتِنَا الْحَدِيثَةِ قَدْ تَوَصَّلْنَا إِلَيْهِ فِي خِلَالِ الْعُقُودِ الْخَمْسَةِ الْآخِرَةِ!!» قُلْتُ: «لَكِنَّنِي أَلَّا تَعْتَقِدُ أَنَّ الْحَضَارَاتِ الْقَدِيمَةَ قَدْ وَصَلَتْ إِلَى مُسْتَوَى رَفِيعٍ مِنَ الْمَعَارِفِ، لَمْ يَصِلْنَا مِنْهُ إِلَّا الْقَلِيلُ بِسَبَبِ الْحُرُوبِ وَالْكَوَارِثِ؟» قَالَ: «مِنْ الْمُمْكِنِ أَنْ تَكُونَ الْحُرُوبُ قَدْ أَسْهَمَتْ فِي إِضَاعَةِ جُزْءٍ مِنَ الْمَعَارِفِ الْإِنْسَانِيَّةِ. لَكِنَّ الْكِتَابَاتِ الْمُهَمَّةَةَ كَانَتْ تَنْتَشِرُ مَخْطُوطَاتِهَا بِسُرْعَةٍ فِي شَتَّى أَنْحَاءِ الْمَعْمُورَةِ.»

وَعَوْدَتِهِ هُوَ مِنْ رِحْلَةٍ عَمَلٍ فِي امْرِيكَا، تَمَّ الْإِتِّفَاقُ عَلَى مَوْعِدٍ لِلْمُقَابَلَةِ: يَوْمَ الْجُمُعَةِ الْمُوَافِقِ الثَّانِي مِنْ شَهْرِ يُونِيُو، السَّاعَةَ الْعَاشِرَةَ وَالنِّصْفَ صَبَاحًا، لِمُدَّةِ سَاعَةٍ كَامِلَةٍ.

فِي الْمَوْعِدِ الْمَحْدَدِ كُنْتُ أَمَامَ مَكْتَبِهِ الْوَاقِعِ فِي مَبْنَى مُجَاوِرٍ لِمُسْتَشْفَى زِيُورْخِ الْجَامِعِيِّ. اسْتَقْبَلَنِي تِسِينْكَرَنَاجِلُ بِبِشَاشَةٍ وَاحْتِرَامٍ. دَعَانِي لِلْجُلُوسِ فِي مَكْتَبِهِ.

أَوَّلُ مَا لَاحِظْتُهُ هُوَ أَنْاقَتُهُ وَوَسَامَتُهُ وَقَامَتُهُ الْمَمْشُوقَةُ الَّتِي تُوجِي بِوَعْيِهِ الْعَمِيقِ بِأَسْبَابِ الصِّحَّةِ، وَحِرْصِهِ عَلَى الْعَيْشِ طَبَقًا لِهَذِهِ الْقَوَاعِدِ. لَقْتُ نَظْرِي أَيْضًا تَوَاضَعُهُ الْجَمُّ. وَاضِحٌ أَنَّ حِرْصَهُ مُنْصَبٌّ عَلَى الْعَمَلِ وَالْإِنْتِاجِ، وَلَيْسَ عَلَى الْعُرُورِ وَالْعَطْرَةِ.

جَلَسَ تِسِينْكَرَنَاجِلُ بِجَوَارِي عَلَى مَكْتَبِهِ. وَضَعَ رِسَالَتِي الْإِلِكْتُرُونِيَّةَ أَمَامَهُ، حَيْثُ كُنْتُ قَدْ سَجَّلْتُ لَهُ بَعْضَ الْأَسْئَلَةِ. قَالَ: «لَتَبْدَأُ بِمَنَاقِشَةٍ كُلِّ مَا لَدَيْكَ مِنْ أَسْئَلَةٍ». قُلْتُ: «بَعَثْتُ إِلَيْكَ بَعْدَةَ أَسْئَلَةٍ، وَسَجَّلْتُ الْيَوْمَ عَدَدًا آخَرَ مِنْ الْأَسْئَلَةِ.»

سَأَلْتُ: «هَلْ زُرْتِ مِنْ قَبْلِ بَلَدًا عَرَبِيًّا؟» قَالَ: «بِالطَّبَعِ!! زُرْتُ مِصْرَ، وَدُبَيَّ. كَمَا سَبَقَ أَنْ قُمْتُ بِزِيَارَةِ سَرِيحَةَ لِإِيرَانَ». قُلْتُ: «بَعْدَ حُصُولِكَ عَلَى نُوبَلِ الطَّبِّ سَنَةَ 1996م تَسَابَقَتْ جَامِعَاتُ الْعَالَمِ فِي تَكْرِيمِكَ، وَمَنْجَكَ الدُّكْتُورَاةَ الْفَخْرِيَّةَ. هَلْ كَرَّمْتِكَ أَيُّ جَامِعَةٍ عَرَبِيَّةٍ؟» قَالَ بِأَسْفٍ: «لَا!!» سَأَلْتُ تِسِينْكَرَنَاجِلَ: «هَلْ أَنْتِ مُسْتَعِدَّةٌ لِلتَّدْرِيسِ فِي بَلَدٍ عَرَبِيٍّ، إِنْ دَعَتْكَ إِحْدَى الْجَامِعَاتِ الْعَرَبِيَّةِ لِقَضَاءِ فُضْلِ دِرَاسِيٍّ فِيهَا؟» رَدَّ قَائِلًا: «مُشْكِلَتِي الرَّئِيسِيَّةُ هِيَ ضَيْقُ الْوَقْتِ. بِالطَّبَعِ لَا أَمَانِعَ فِي زِيَارَةِ أَيِّ مَدِينَةٍ عَرَبِيَّةٍ. لَكِنَّ ضَيْقَ الْوَقْتِ قَدْ لَا يَسْمَحُ لِي إِلَّا بِالْقَاءِ بَعْضَ الْمَحَاضِرَاتِ.»

فِي الْوَلَايَاتِ الْمُتَّحِدَةِ الْأَمْرِيكِيَّةِ، فَضْلًا عَنْ فِقْدَانِ تِسِينْكَرَنَاجِلِ الْأَمَلِ فِي الْحُصُولِ عَلَى وَظِيفَةٍ مُنَاسِبَةٍ فِي سُوَيْسْرَا فِي ذَلِكَ الْوَقْتِ.

سَنَةَ 1979م حَصَلَ تِسِينْكَرَنَاجِلُ عَلَى وَظِيفَةٍ جَدِيدَةٍ فِي جَامِعَةِ زِيُورْخِ، فِي قِسْمِ عِلْمِ الْأَمْرَاضِ التَّجْرِبِيِّ، حَيْثُ مَا زَالَ يَعْمَلُ حَتَّى كِتَابَةِ هَذِهِ السُّطُورِ (2006م).

مقابلة تسينكرناجل

عِنْدَمَا قَرَّرْتُ تَقْدِيمَ الْبُرُوفِيسُورِ تِسِينْكَرَنَاجِلِ لِلْقَارِي الْعَرَبِيِّ، كَأَحَدِ عُلَمَاءِ جَامِعَةِ زِيُورْخِ الْحَاصِلِينَ عَلَى جَائِزَةِ نُوبَلِ، بَعَثْتُ إِلَيْهِ بِرِسَالَةٍ الْإِلِكْتُرُونِيَّةِ، أَخْبَرْتُهُ فِيهَا بِعَزْمِي عَلَى الْكِتَابَةِ عَنْهُ لِلْجُمْهُورِ الْعَرَبِيِّ. لَمْ أَنْتَظِرْ أَنْ يَهْتَمَّ الْبُرُوفِيسُورُ تِسِينْكَرَنَاجِلُ بِرِسَالَتِي الْإِلِكْتُرُونِيَّةِ إِلَيْهِ. لَكِنِّي فُوجِئْتُ بَعْدَ ذَلِكَ بِعِدَّةِ أَيَّامٍ مِمَّا كَلَمَةً هَاتِفِيَّةٍ مِنَ الْبُرُوفِيسُورِ تِسِينْكَرَنَاجِلِ. قَالَ إِنَّهُ لَا يَمَانِعُ أَنْ أَكْتُبَ عَنْهُ لِلْقَارِي الْعَرَبِيِّ، لَكِنَّ رِجَاءَهُ الْوَجِيدَ هُوَ أَلَّا أَخَذَ مِنْ وَقْتِهِ شَيْئًا!! قُلْتُ مُتَفَهِّمًا إِنِّي أَشْكُرُهُ عَلَى الْإِتِّصَالِ، بَيْنَ أَنْ الْإِجَابَةِ عَلَى بَعْضِ الْأَسْئَلَةِ لَنْ يَكُونَ هُنَاكَ مَفْرُومًا!! قَالَ: إِذَا نَسْتَطِيعُ انْتِهَاءَ كُلِّ شَيْءٍ مِمَّا كَلَمَةً هَاتِفِيَّةٍ سَرِيعَةً!! شَكَرْتُهُ عَلَى الْإِهْتِمَامِ، وَوَعَدْتُهُ بِمَعَاوَدَةِ الْإِتِّصَالِ بَعْدَ الْإِنْتِهَاءِ مِنْ كِتَابَةِ الدِّرَاسَةِ.

شَرَعْتُ بَعْدَئِذٍ فِي قِرَاءَةِ كُلِّ مَا تَوَفَّرَ لِي مِنْ مَقَالَاتٍ وَمَرَاجِعٍ عَنِ الْبُرُوفِيسُورِ تِسِينْكَرَنَاجِلِ. أَعْتَرَفْتُ أَنَّي وَاجَهْتُ صُعُوبَاتٍ كَثِيرَةً فِي فَهْمِ الْمُصْطَلِحَاتِ الطَّبِيبِيَّةِ الْخَاصَّةِ بِعِلْمِ الْمَنَاعَةِ. لَكِنِّي بَحَثْتُ، وَاسْتَعْلَمْتُ، وَاسْتَفْسَرْتُ، وَاجْتَهَدْتُ، حَتَّى أَنْهَيْتُ دِرَاسَتِي الْقَصِيرَةَ عَنْهُ. بَعَثْتُ إِلَيْهِ بِنَسْخَةٍ مِنْ دِرَاسَتِي هَذِهِ، وَبِئَعْضِ الْأَسْئَلَةِ، رَاجِيًا إِيَّاهُ تَحْدِيدَ مَوْعِدٍ لِإِجْرَاءِ حِوَارٍ سَرِيعٍ بَعْدَ عَوْدَتِي مِنْ إِجَازَةٍ فِي الْأَنْدَلُسِ،

بوقتٍ طویلٍ.

- مِنْ سَنَةِ ١٩٨٨م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٩٢م: أَسْتَاذُ كُرْسِيِّ قِسْمِ عِلْمِ الْأَمْرَاضِ. جَامِعَةُ زِيورِخ. الْمُسْتَشْفَى الْجَامِعِيِّ. زِيورِخ.

- سَنَةِ ١٩٩٢م: رَئِيسُ مَعْهَدِ عِلْمِ الْمَنَاعَةِ التَّجْرِبِيِّ، زِيورِخ.

التعليم الأكاديمي

- مِنْ سَنَةِ ١٩٦٢م حَتَّى سَنَةِ ١٩٦٨م: كَلِيَّةُ الطَّبِّ، جَامِعَةُ بَازِل.

- سَنَةِ ١٩٦٨م: هَيْئَةُ الْاِخْتِبَارَاتِ الْقَوْمِيَّةِ - كَلِيَّةُ الطَّبِّ جَامِعَةُ بَازِل.

- سَنَةِ ١٩٧٠م: دُكْتُورَاةٌ فِي الطَّبِّ مِنْ كَلِيَّةِ الطَّبِّ، جَامِعَةُ بَازِل.

- سَنَةِ ١٩٧٥م: دُكْتُورَاةٌ فِي الْفَلْسَفَةِ. جَامِعَةُ أَسْتْرَالِيَا الْوَطَنِيَّةِ، كَانْبِرَا، أَسْتْرَالِيَا.

الوظائف والأنشطة المهنية

- مِنْ سَنَةِ ١٩٦٩م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٧٠م: مَنَحَةٌ دُكْتُورَاةٌ، مَعْهَدُ التَّشْرِيحِ. جَامِعَةُ بَازِل، سُويسِرَا.

- مِنْ سَنَةِ ١٩٧١م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٧٣م: مَنَحَةٌ دُكْتُورَاةٌ. مَعْهَدُ الْكِيمِيَاءِ الْحَيَوِيَّةِ. جَامِعَةُ لُوزَان، سُويسِرَا.

- مِنْ سَنَةِ ١٩٧٣م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٧٥م: مَبْعُوثٌ مَنَحَةٌ، قِسْمِ عِلْمِ الْأَحْيَاءِ الْمَجْهَرِيِّ، جَامِعَةُ أَسْتْرَالِيَا الْوَطَنِيَّةِ، كَانْبِرَا، أَسْتْرَالِيَا.

- مِنْ سَنَةِ ١٩٧٦م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٧٩م: أَسْتَاذٌ مُسَاعِدٌ. قِسْمِ أَمْرَاضِ الْمَنَاعَةِ. مَعْهَدُ أبحاثِ إِسْكَرِينِسْ كَلِينِيك، لَآ جُولَا، كَاليفُورْنِيَا.

- مِنْ سَنَةِ ١٩٧٧م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٧٩م: أَسْتَاذٌ مُسَاعِدٌ. قِسْمِ عِلْمِ الْأَمْرَاضِ. جَامِعَةُ كَاليفُورْنِيَا، سَانْتِ دِييُجُو. الْوَلَايَاتِ الْمُتَّحِدَةِ الْأَمْرِيكِيَّةِ.

- سَنَةِ ١٩٧٩م: أَسْتَاذٌ كُرْسِيِّ قِسْمِ أَمْرَاضِ الْمَنَاعَةِ. إِسْكَرِينِسْ كَلِينِيك وَمُؤَسَّسَةٌ وَفَقِيَّةٌ لِلأَبْحَاطِ.

- مِنْ سَنَةِ ١٩٧٩م - حَتَّى سَنَةِ ١٩٨٨م: أَسْتَاذٌ مُسَاعِدٌ. قِسْمِ عِلْمِ الْأَمْرَاضِ. جَامِعَةُ زِيورِخ. الْمُسْتَشْفَى الْجَامِعِيِّ. زِيورِخ.

مِنحٌ وَجْهَاتٌ حَصَلَ عَلَيْهَا البروفيسور رولف

تسينكرناجل

- سَنَةِ ١٩٨١م: وَقَفٌ كَلُوتَا، زِيورِخ.

- سَنَةِ ١٩٨٢م: وَقَفٌ يُونَج، هَامْبُورَج.

- سَنَةِ ١٩٨٣م: جَائِزَةٌ بَاوَلِ إِبْرِيخ، فِرَانْكْفُورْت.

- سَنَةِ ١٩٨٥م: جَائِزَةٌ مَآك فُورِسْتَر.

- سَنَةِ ١٩٨٦م: جَائِزَةٌ مُؤَسَّسَةِ جِيدِنَرِ الْوَقْفِيَّةِ الدَّوْلِيَّةِ، تُورُونْتُو.

- سَنَةِ ١٩٨٧م: مَعْهَدُ أبحاثِ الْأَوْرَامِ، نِيُويُورِك.

- سَنَةِ ١٩٨٨م: مُؤَسَّسَةُ لُوي شَانْتِينِ الْوَقْفِيَّةِ، جِنِيفُ.

- سَنَةِ ١٩٨٨م: وَقَفٌ نِيَجَلِي فِي زِيورِخ.

- سَنَةِ ١٩٩٢م: جَائِزَةٌ كَرِيستُوف كُولُومُوس، جِنُوة.

- سَنَةِ ١٩٩٥م: جَائِزَةٌ أَلْبِرْت لَاسْكَرِ لِلأَبْحَاطِ الطَّبِّيَّةِ.

- سَنَةِ ١٩٩٦م: جَائِزَةٌ نُوبَلِ فِي الطَّبِّ أَوْ عِلْمِ وَظَائِفِ الْأَعْضَاءِ.

- سَنَةِ ١٩٩٦م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ أَسْتْرَالِيَا الْوَطَنِيَّةِ.

- سَنَةِ ١٩٩٧م: مِيدَالِيَّةٌ رَايخِ إِشْتَاين.

- سَنَةِ ١٩٩٧م: جَائِزَةٌ دِرُو نُوفَارْتِيس.

- سَنَةِ ١٩٩٧م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ جِنُوة.

- سَنَةِ ١٩٩٧م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ كُوبِيك.

- سَنَةِ ١٩٩٧م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ أُولُو.

- سَنَةِ ١٩٩٨م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ.

سَأَلْتُ تَسِينْكَرَنَاجِلَ: «هَلْ بُوَسَعِنَا الْيَوْمَ إِيجَادَ عِلَاجَاتٍ نَاجِعَةٍ لِأَمْرَاضِ السَّرَطَانِ، بِفَضْلِ اِكْتِشَافَاتِكَ الْخَاصَّةِ بِعَمَلِ نِظَامِ الْمَنَاعَةِ؟» قَالَ: «فِي حَالَاتٍ مُعَيَّنَةٍ نَسْتَطِيعُ الْيَوْمَ إِيجَادَ عِلَاجٍ أَفْضَلَ، مِنْ ذَلِكَ مَثَلًا مَرَضِ سَرَطَانِ الدَّمِ».

قُلْتُ: «تُؤَمِّنُ بَعْضُ الْمَدَارِسِ الطَّبِّيَّةِ الْقَدِيمَةِ فِي الْهِنْدِ وَأَسِيَا، مِثْلَ الْأَيُورُفِيدَا، بِأَنَّ الْإِنْسَانَ بُوَسَعِهِ سَدُّ نَحْوِ سَبْعِينَ فِي الْمِئَةِ مِنْ حَاجَاتِهِ الْجِسْمِيَّةِ عَنِ طَرِيقِ اسْتِنْسَاقِ الْهُوَاءِ النَّقِيِّ وَالتَّعَرُّضِ لِأَشْعَةِ الشَّمْسِ؟» قَالَ: «فَائِدَةُ الشَّمْسِ لِلجِسْمِ لَا خَلَافَ عَلَيْهَا. لَكِنَّ الْإِنْسَانَ يَحْتَاجُ إِلَى أَشْيَاءٍ أُخْرَى كَثِيرَةٍ غَيْرِ الشَّمْسِ وَالْهُوَاءِ النَّقِيِّ!»

غَادَرْنَا بَعْدَ ذَلِكَ مَكْتَبَ الْبُرُوفيسُورِ تَسِينْكَرَنَاجِلَ لِالْتِقَاطِ بَعْضِ الصُّورِ فِي الْمَمَرِ الْخَارِجِيِّ. سَأَلْتُ: «أَنْتِ قَضَيْتِ سَنَوَاتٍ جَمِيلَةً فِي كَاليفُورْنِيَا، حَيْثُ الشَّمْسُ، وَالْبَلَدُ، وَالطَّبِيعَةُ الْخَلَابَةُ».

اِبْتَسَمَ تَسِينْكَرَنَاجِلُ اِبْتِسَامَةً عَرِيضَةً، كَأَنَّهُ اسْتَرْجَعَ ذِكْرِيَّاتٍ جَمِيلَةٍ. قَالَ: «نَعَمْ كَانَ وَقْتًا مُمْتَعًا». قُلْتُ: «أَلَا تَفْتَقِدُ الشَّمْسَ وَالْبَحْرَ هُنَا فِي زِيورِخ؟» قَالَ: «لَا يُمَكِّنُ لِلْمَرْءِ أَنْ يَحْصَلَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ!!» ثُمَّ اسْتَطَرَدَ قَائِلًا: «لَكِنَّ زِيورِخَ أَيْضًا جَمِيلَةٌ!!» قُلْتُ: «نَعَمْ. لَكِنَّ الشَّمْسَ غَائِبَةٌ!!»

سَأَلْتُ: «مَتَى كُنْتِ فِي الْقَاهِرَةِ؟» قَالَ: «مُنْذُ نَحْوِ أَرْبَعِينَ سَنَةً!!» قُلْتُ: «أَلَا تُرِيدُ زِيَارَةَ مَوْطِنِ الْحَضَارَةِ الْفِرْعَوْنِيَّةِ الْقَدِيمَةِ؟» قَالَ: «بِالطَّبْعِ. لَكِنَّ الْفُرْصَةَ لَمْ تَنْحَ لِي حَتَّى الْآنَ». قُلْتُ: «إِنْ فَكَّرْتِ جَامِعَةَ عَرَبِيَّةً فِي دَعْوَتِكَ لِإِلْقَاءِ مَحَاضِرَةٍ مِثْلًا، فَمَتَى يَنْبَغِي تَوْجِيهُ الدَّعْوَةِ إِلَيْكَ؟» قَالَ: «قَبْلَهَا بِسَنَةٍ أَوْ سَنَتَيْنِ وَنِصْفٍ!!» قُلْتُ: «أَلَا تَبَالِغُ قَلِيلًا؟» قَالَ: «لَا. أَنَا مَشْغُولٌ جَدًّا. وَلَا بَدَّ مِنْ التَّخْطِيطِ لِكُلِّ شَيْءٍ قَبْلَهَا»

Der Medizinnobelpreisträger 1996 Prof. Rolf Zinkernagel

2157- 2170.

15- Planz, O., S. Ehl, E. Furrer, E. Horvath, M. A. Brundler, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1997. A critical role for neutralizing antibody-producing B cells, CD4+ T cells, and interferons in persistent and acute infections of mice with lymphocytic choriomeningitis virus: implications for adoptive immunotherapy of virus carriers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94: 6874-6879.

16- Bachmann, M. F., U. Kalinke, A. Althage, G. Freer, C. Burkhardt, H. Roost, M. Aguet, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1997. The role of antibody concentration and avidity in antiviral protection. *Science* 276: 2024-2027.

17- Klenerman, P., H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1997. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature* 360: 298-301.

18- Klenerman, P., and R. M. Zinkernagel. 1988. Original antigenic sin impairs cytotoxic T lymphocyte responses to viruses bearing variant epitopes. *Nature* 334: 482-485.

19- Ehl, S., P. Aichele, H. Ramseier, W. Barchet, J. Hombach, H. P. Pircher, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1998. Antigen persistence and time of T-cell tolerization determine the efficacy of tolerization protocols for prevention of skin graft rejection. *Nat. Med.* 4: 1015-1019.

20- Ochsenbein, A. F., T. Febr, C. Lutz, M. Suter, F. Brombacher, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1999. Control of Early Viral and Bacterial Distribution and Disease by Natural Antibodies. *Science* 286: 2156-2159.

21- Ciurea, A., P. Klenerman, L. Hunziker, E. Horvath, B. Odermatt, A. F. Ochsenbein, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1999. Persistence of lymphocytic choriomeningitis virus at very low levels in immune mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96: 11964-11969.

22- Macpherson, A. J., D. Gatto, E. Sainsbury, G. R. Harriman, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 2000. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science* 288: 2222-2226.

induced autoantibody response to a transgenic viral antigen. *Nature* 344: 68-71.

7- Odermatt, B., M. Eppler, T. P. Leist, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1991. Virus-triggered acquired immunodeficiency by cytotoxic T-cell-dependent destruction of antigen-presenting cells and lymph follicles structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88: 8252-8256.

8- Ohashi, P. S., S. Oeben, K. Buerki, H. P. Pircher, C. T. Ohashi, B. Odermatt, B. Malissen, R. M. Zinkernagel, and H. Hengartner. 1991. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* 65: 505-517.

9- Bachmann, M. F., U. H. Robrer, T. M. Kundig, K. Bürki, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1995. The influence of antigen organization on B cell responsiveness. *Science* 262: 1448-1451.

10- Moskophidis, D., F. Lechner, H. P. Pircher, and R. M. Zinkernagel. 1993. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. *Nature* 362: 758-761.

11- Kagi, D., B. Ledermann, K. Bürki, P. Seiler, B. Odermatt, K. J. Olsen, E. R. Podack, R. M. Zinkernagel, and H. Hengartner. 1994. Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice. *Nature* 369: 51-57.

12- Roost, H.-P., M. F. Bachmann, A. Haag, U. Kalinke, V. Pliška, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1995. Early high-affinity neutralizing antiviral IgG responses without further overall improvements of affinity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 1257-1261.

13- Kundig, T. M., M. F. Bachmann, C. DiPaolo, J. J. Simard, M. Battagay, H. Lother, A. Gessner, K. Kubcke, P. S. Ohashi, and H. Hengartner. 1995. Fibroblasts as efficient antigen-presenting cells in lymphoid organs. *Science* 268: 1545-1547.

14- Karrer, U., A. Althage, B. Odermatt, C. W. M. Roberts, S. J. Korsmeyer, S. Miyawaki, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1997. On the key role of secondary lymphoid organs in antiviral immune responses studies in alymphoplastic (aly/aly) and spleenless (Hox 11(-/-) mutant mice. *J. Exp. Med.* 185:

جَامِعَةُ وَاَرْسُو الزَّرَاعِيَّةُ.

- سَنَةَ ١٩٩٨م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ لَانْفِيَا.

- سَنَةَ ١٩٩٩م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ بَاَزَلْ.

- سَنَةَ ٢٠٠٠م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ أُودِسَا الطَّبِيَّةُ.

- سَنَةَ ٢٠٠٠م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. الْأَكَادِمِيَّةُ الطَّبِيَّةُ فِي جَامِعَةِ وَاَرْسُو.

- سَنَةَ ٢٠٠٠م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ بُونِيَسَ أَيْرُوسَ.

- سَنَةَ ٢٠٠٠م: دُكْتُورَاةٌ فَخْرِيَّةٌ. جَامِعَةُ مُونْتَرِيَاَلْ.

بَعْضُ مَوْلَافِ تَسِينَكْرِنَاجَلْ

1- Zinkernagel, R. M., C. J. Pfau, and A. Althage. 1985. Susceptibility to murine lymphocytic choriomeningitis maps to class I MHC genes: a model for MHC/disease associations. *Nature* 316: 814-817.

2- Zinkernagel, R. M., E. Haenseler, T. Leist, A. Cerny, H. Hengartner, and A. Althage. 1986. T cell-mediated hepatitis in mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Liver cell destruction by H-2 class I-restricted virus-specific cytotoxic T cells as a physiological correlate of the 51 Cr release assay? *J Exp. Med.* 164: 1075-1092.

3- Leist, T. P., E. Rüedi, and R. M. Zinkernagel. 1988. Virus-triggered immune suppression in mice caused by virus-specific cytotoxic T cells. *J Exp. Med.* 167: 1749-1754.

4- Pircher, H. P., K. Bürki, R. Lang, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1989. Tolerance induction in double specific T-cell receptor transgenic mice varies with antigen. *Nature* 342: 559-561.

5- Pircher, H. P., D. Moskophidis, U. Robrer, K. Bürki, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 1990. Viral escape by selection of cytotoxic T cell-resistant virus variants in vivo. *Nature* 346: 629-635.

6- Zinkernagel, R. M., S. Cooper, J. Chambers, R. A. Lazzarini, H. Hengartner, and H. Arnheiter. 1990. Virus-

23- Ochsenbein, A. F., S. Sierro, B. Odermatt, M. Pericin, U. Karrer, Hermans J., S. Hemmi, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 2001. Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T cell induction. *Nature* 411: 1058-1064.

24- Ciurea, A., P. Klenerman, L. Hunziker, E. Horvath, B. M. Senn, A. F. Ochsenbein, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 2000. Viral persistence in vivo through selection of neutralizing antibody-escape variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 2749-2754.

25- Ciurea, A., L. Hunziker, M. M. Martinic, A. Oxenius, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 2001. CD4+ T-cell-epitope escape mutant virus selected in vivo. *Nat. Med.* 7: 795-800.

26- Martinic, M. M., T. Rulicke, A. Althage, B. Odermatt, M. Hochli, A. Lamarre, T. Dumrese, D. E. Speiser, D. Kyburz, H. Hengartner, and R. M. Zinkernagel. 2005. Efficient T cell repertoire selection in tetraparental chimeric mice independent of thymic epithelial MHC. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 1861-1866.