

Diss. ETH Nr. 7629

IDIOTYPEN UND ANTI-IDIOTYPEN IM RT1-ALLOANTIGEN-SYSTEM

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von

Silvio Hemmi

Dipl. Natw. ETH

geboren am 9. August 1955

von Churwalden (Kt. Graubünden)

Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. K.H. Winterhalter, Referent

Prof. Dr. J. Lindenmann, Korreferent

1984

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 16 monoklonale Antikörper mit Spezifität für Antigene des Ratten-Haupthistokompatibilitätskomplexes produziert. Vierzehn davon sind spezifisch für Produkte des a-Haplotyps, wovon sechs Klasse II-Antigene erkennen und acht Klasse I-Antigene. Zwei monoklonale Antikörper sind spezifisch für Genprodukte des l-Haplotyps, je einer für Klasse I- und Klasse II-Antigene. Mit Hilfe dieser Antikörper wurden vier unabhängige "Cluster" von antigenen Determinanten auf den Klasse I-Antigenen des a-Haplotyps, und drei unabhängige "Cluster" auf Klasse II-Antigenen des a-Haplotyps charakterisiert. Die drei antigenen Determinanten der Klasse II-Antigene liegen auf demselben Heterodimer. Die beschriebenen Antikörper wurden punkto Ig-Klasse und Subklasse, pI und Komplement-Aktivierung charakterisiert. Gegen neun dieser RT1-Antigen-spezifischen Antikörper wurden in syngeneischen, allogeneischen und xenogeneischen Tieren polyklonale, anti-idiotypische Antikörper induziert. Diese anti-idiotypischen Antikörper zeigten, unabhängig davon, ob sie in syngeneischen, allogeneischen oder xenogeneischen Tieren produziert worden waren -nach adäquater Absorption-, eine ausschliessliche Spezifität für den monoklonalen Antikörper, der zur Immunisierung verwendet worden war. Das heisst, es wurde keine Kreuzreaktivität mit anderen RT1-Antigen-spezifischen Antikörpern festgestellt, selbst wenn diese gegen den gleichen "Antigencluster" gerichtet sind. Gegen vier der RT1-Antigen-spezifischen Antikörper konnten insgesamt 16 monoklonale, anti-idiotypische Antikörper produziert werden. Letztere Antikörper waren mittels eines Inhibitionstestes gefunden

worden. Drei monoklonale, anti-idiotypische Antikörper (110-3, 112-89 und 133-4) erkennen den Antikörper 3-8C2, drei (178-60, 181-14 und 184-38) erkennen den Antikörper 11/23/5, und drei (144-3, 144-33 und 146-31) sind gegen den Antikörper 1-5A4 gerichtet. Ein monoklonaler Antikörper ist gegen den Antikörper 1-8D2 gerichtet und weitere sechs Antikörper (CE1-3, CE2-1, CE7-2, CE8-46, CE9-35 und CE10-2) erkennen den Antikörper 3-12A1. Die monoklonalen, anti-idiotypischen Antikörper zeigten, wie bereits die polyklonalen, anti-idiotypischen Antikörper, ausschliessliche Spezifität für den zur Induktion verwendeten monoklonalen RT1-Antigen-spezifischen Antikörper.

6. SUMMARY

Sixteen monoclonal antibodies against antigens encoded by the RTI-histocompatibility complex of the rat have been produced. 14 are specific for the a-haplotype, whereby six recognize class II- and 8 class I-antigens. Two are specific for the l-haplotype reacting each with class I- or class II-antigens. Using these monoclonal antibodies four independent clusters of antigens concerning class I-antigens of the a-haplotype and three concerning class II-antigens could be defined. The three antigenic sites of class II-antigens lie on the same heterodimer. The monoclonals described here are characterized with regard to Ig-class and subclass, pI and complement activation. Polyclonal anti-idiotypic antibodies against nine monoclonal RTI-antigen specific antibodies were induced in syngeneic, allogeneic and xenogeneic hosts. The anti-idiotypic antibodies, independent whether they were induced in syngeneic, allogeneic or xenogeneic hosts (after proper absorption), showed an exquisite specificity for the monoclonal antibody used for the induction. No crossreactivity with other monoclonals could be observed. Sixteen monoclonal anti-idiotypic antibodies were prepared against four RTI-antigen specific monoclonal antibodies using an inhibition assay. Three monoclonal anti-idiotypic antibodies (110-3, 112-89 and 133-4) were produced against antibody 3-8C2, three (178-60, 181-14 and 184-38) against antibody 11/23/5 and three (144-3, 144-33 and 146-31) against antibody 1-5A4. One monoclonal anti-idiotypic antibody (21-39) was directed against antibody 1-8D2 and six (CE1-3, CE2-1, CE7-2, CE8-46, CE9-35 and CE10-2) against antibody 3-12A1. The anti-

idiotypic antibodies are highly specific for the monoclonal antibody used for the induction of the anti-idiotypic and do not crossreact with other monoclonals.