

Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C

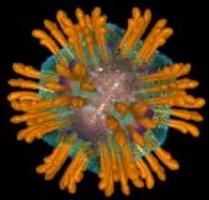
*Manuel Ramos Casals
Laboratorio de EAS “Josep Font”, IDIBAPS
Servicio de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Clínic, Barcelona*

Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C

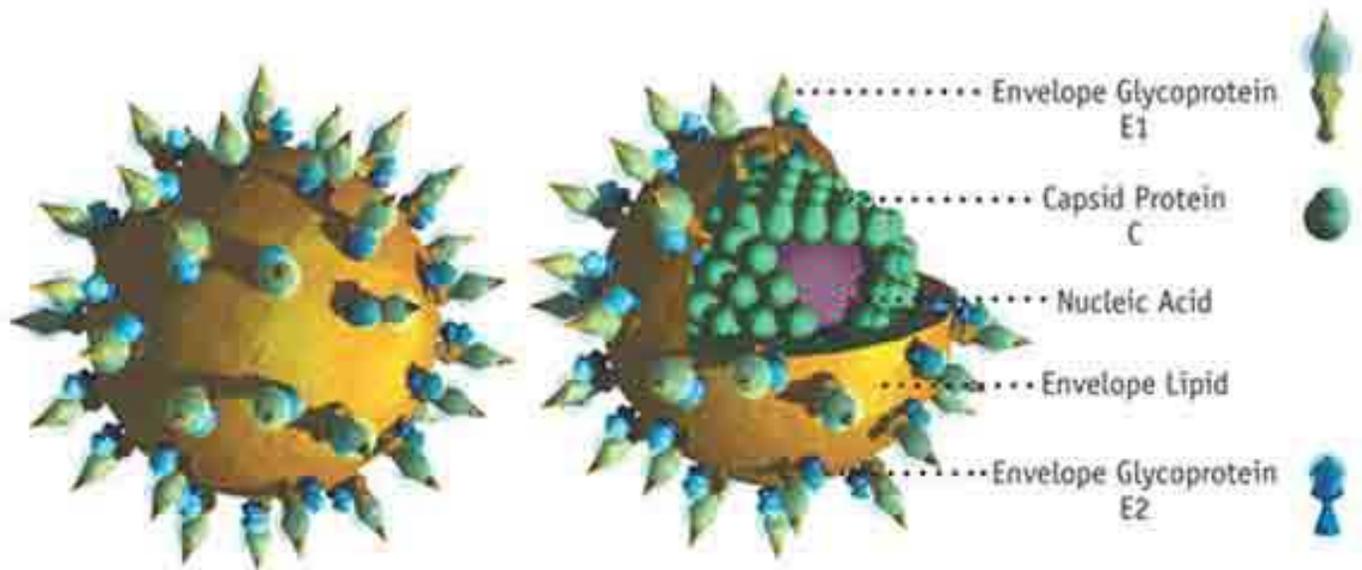
- 1. ¿Por qué el VHC se asocia a procesos autoinmunes?*
- 2. ¿Cuáles son estas manifestaciones?*
- 3. ¿Cómo se presentan las EAS en el paciente VHC?*
- 4. ¿Cómo tratar estos pacientes?*

Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C

- 1. ¿Por qué el VHC se asocia a procesos autoinmunes?*
- 2. ¿Cuáles son estas manifestaciones?*
- 3. ¿Cómo se presentan las EAS en el paciente VHC?*
- 4. ¿Cómo tratar estos pacientes?*



MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.

Published in The PRN Notebook, Volume 6, Number 1, March 2001 and The PRN Notebook Online at www.prn.org
Illustration by John Henderson, PhD based on HCV models by L.E. Henderson, PhD, Frederick Cancer Research Center.

- El VHC es un virus RNA de cadena única, de 40 nm de diámetro.
- Fue identificado en 1989 como la principal causa de hepatitis “noA noB”.
- La prevalencia de infección por VHC en países desarrollados es del 1-2%.
- Su elevada heterogeneidad genómica confiere al virus una gran capacidad para eludir constantemente al sistema inmune.

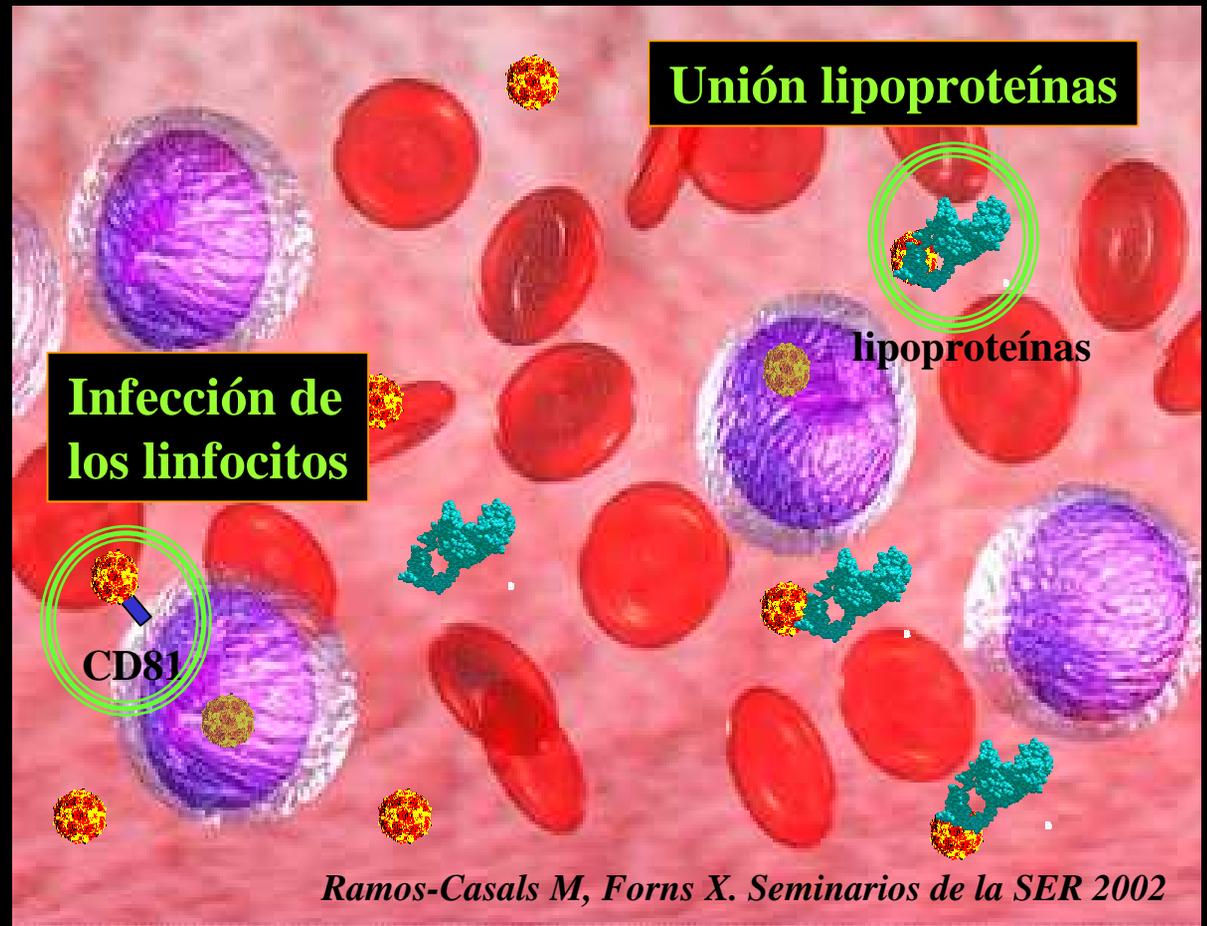
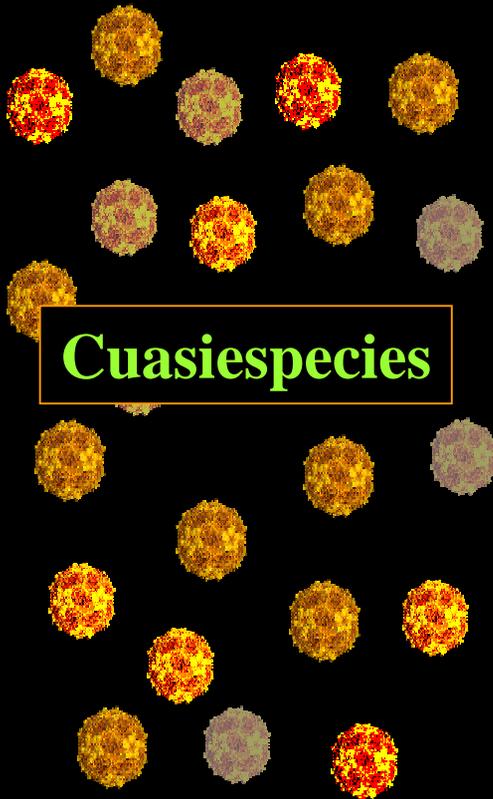


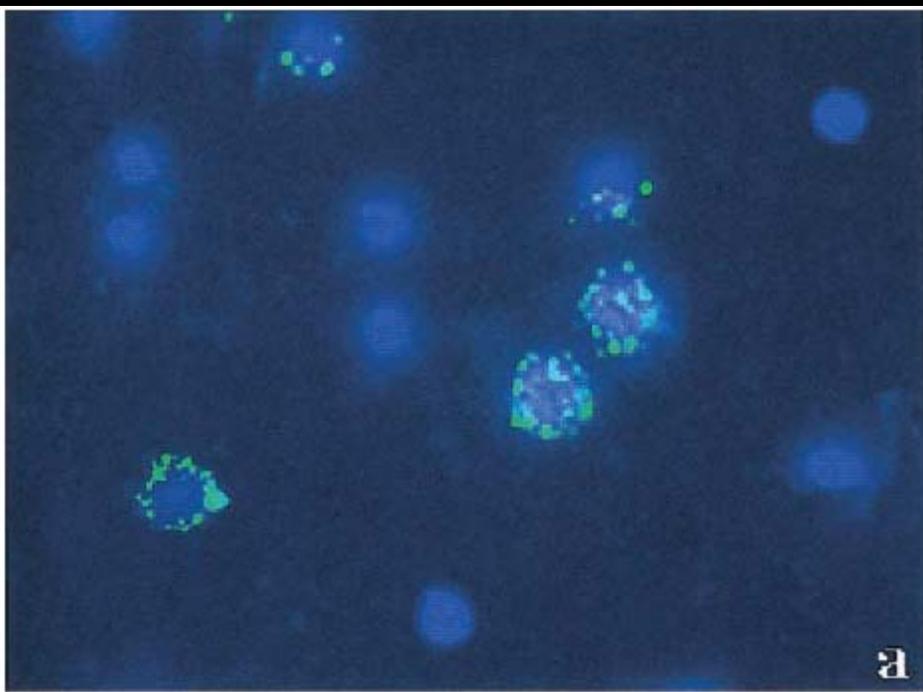
Consigue "escapar" constantemente de la vigilancia del sistema inmune



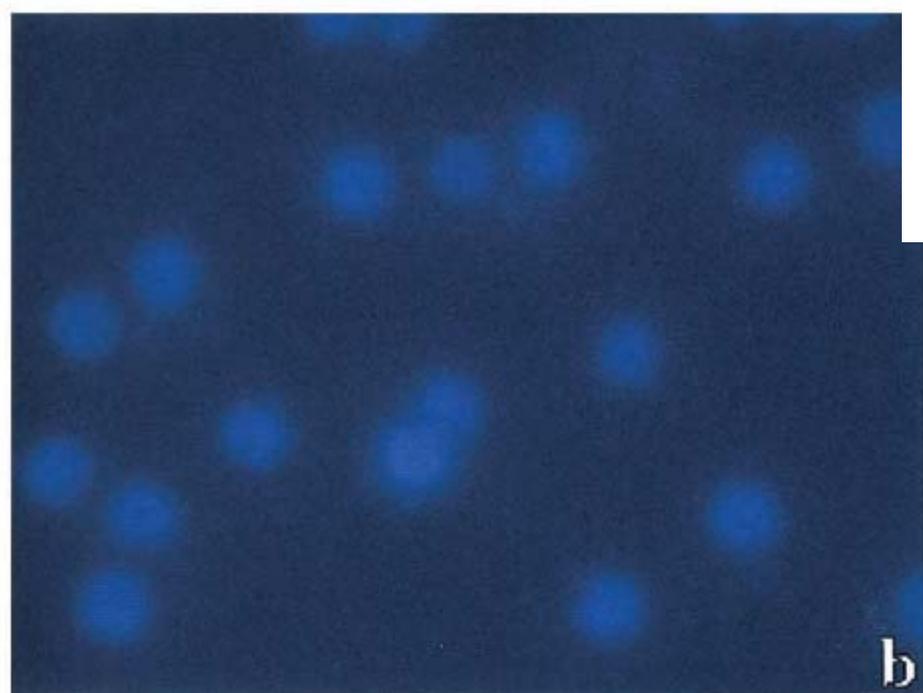
Los virus circulantes se "esconden"

Muchas variantes distintas dentro de un mismo individuo





a



b

Figure 2. Fluorescent in situ hybridization of the hepatitis C virus (HCV) RNA of positive polarity, in peripheral-blood mononuclear cells from a patient with occult HCV infection (*a*) and from a patient without occult HCV RNA (*b*). Both groups of cells were counterstained with 4–6 diamidino-2-phenylindole. Original magnification, $\times 1000$.

Extrahepatic HCV replication

Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, et al. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol.* 2001;158:259-64.

HCV infects and replicates in epithelial cells from salivary glands of patients with SS or chronic sialadenitis

Toussirot E, Le Huede G, Mougin C, Balblanc JC, Bettinger D, Wendling D. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2002;29:2382-5.

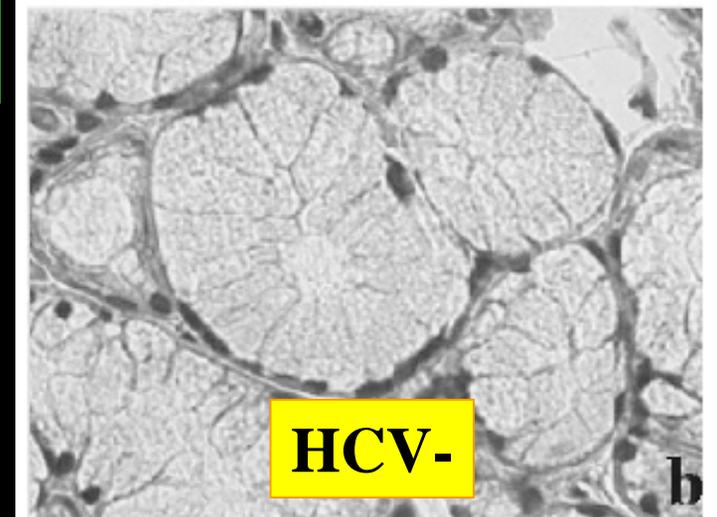
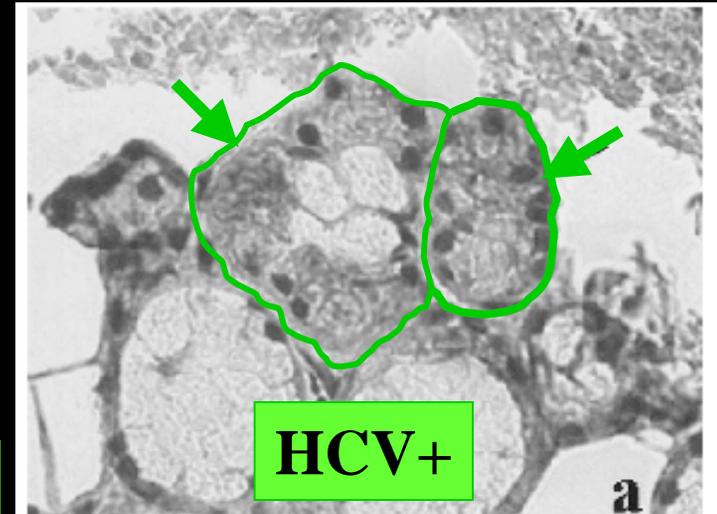
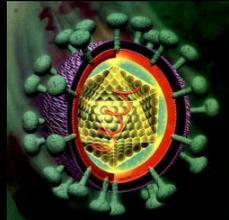
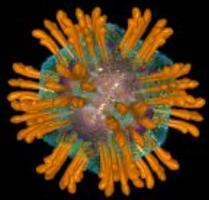


Figure 5. Immunological detection of HCV core antigen in salivary gland biopsies from a HCV-RNA-positive (a) and -negative (b) patients. **Arrows** show the positive acini for the HCV core protein.

Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C

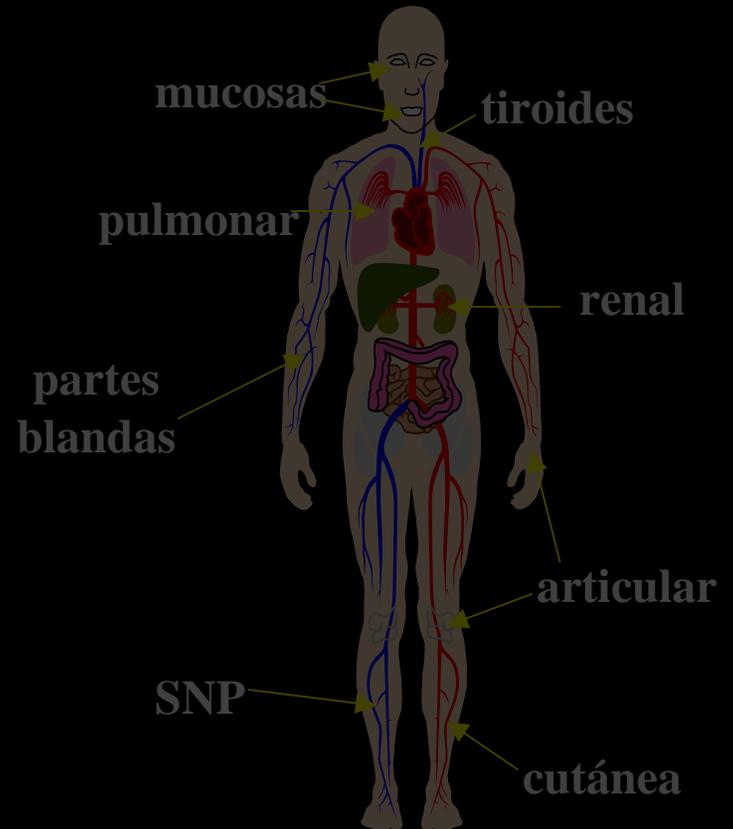
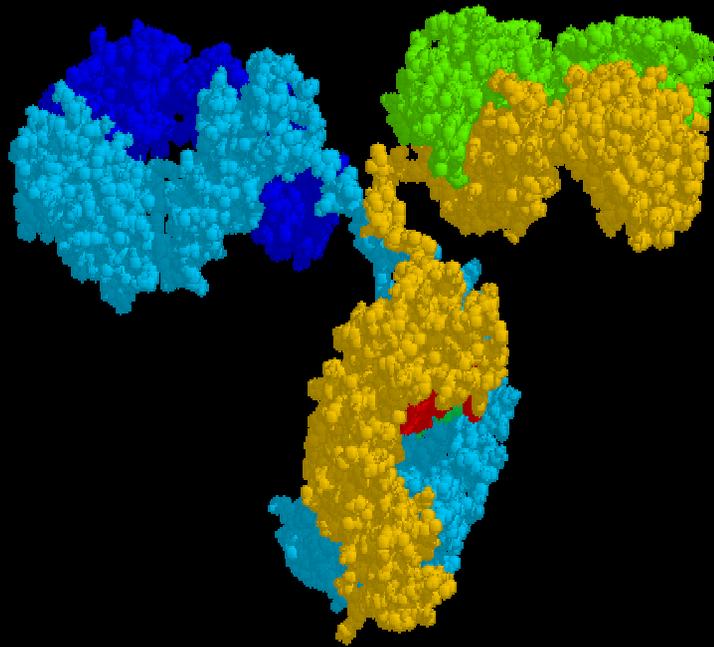
- 1. ¿Por qué el VHC se asocia a procesos autoinmunes?*
- 2. ¿Cuáles son estas manifestaciones?*
- 3. ¿Cómo se presentan las EAS en el paciente VHC?*
- 4. ¿Cómo tratar estos pacientes?*



Manifestaciones autoinmunes del paciente VHC

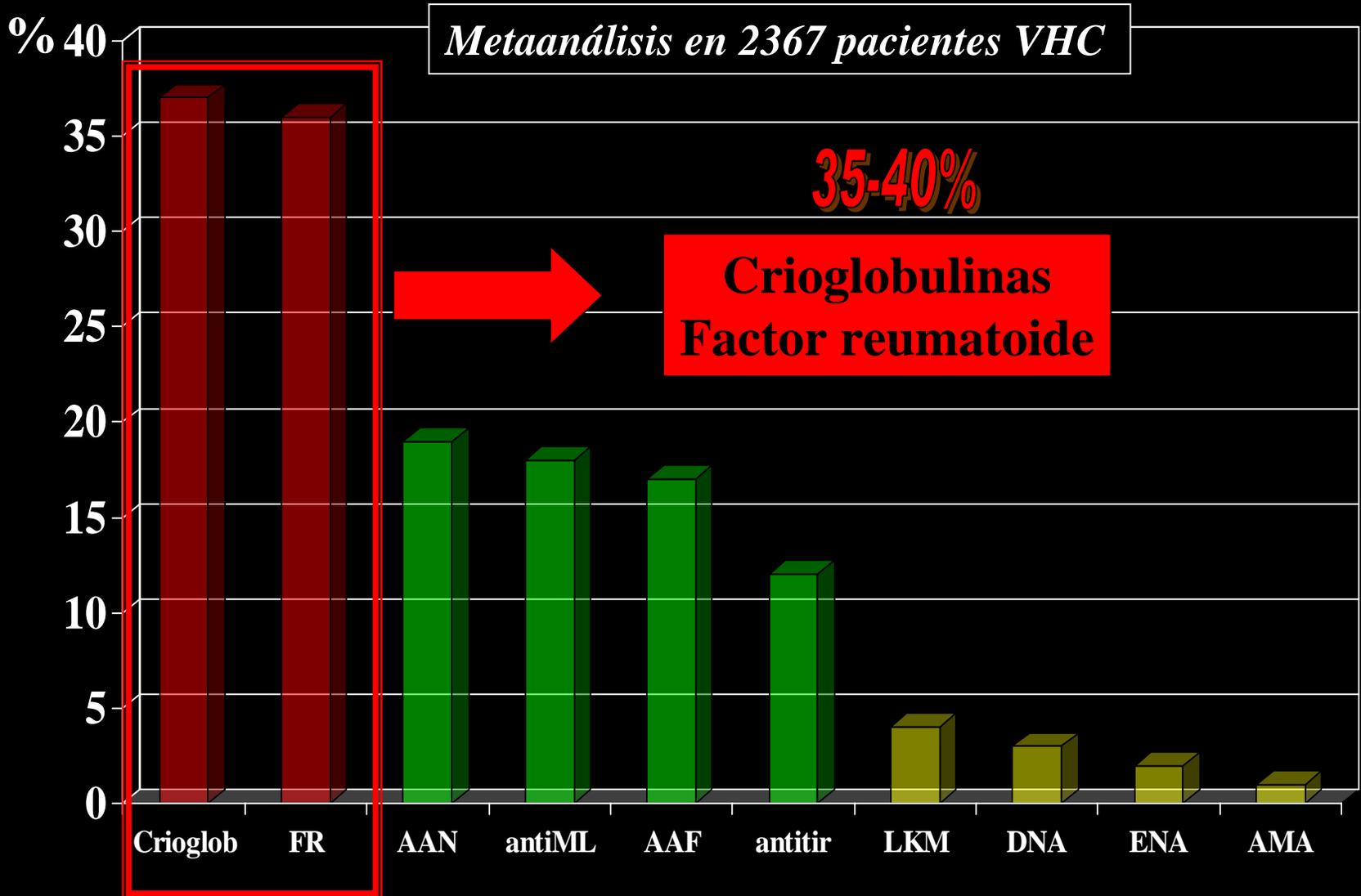
**AUTOANTICUERPOS
CIRCULANTES**

**MANIFESTACIONES
CLÍNICAS**



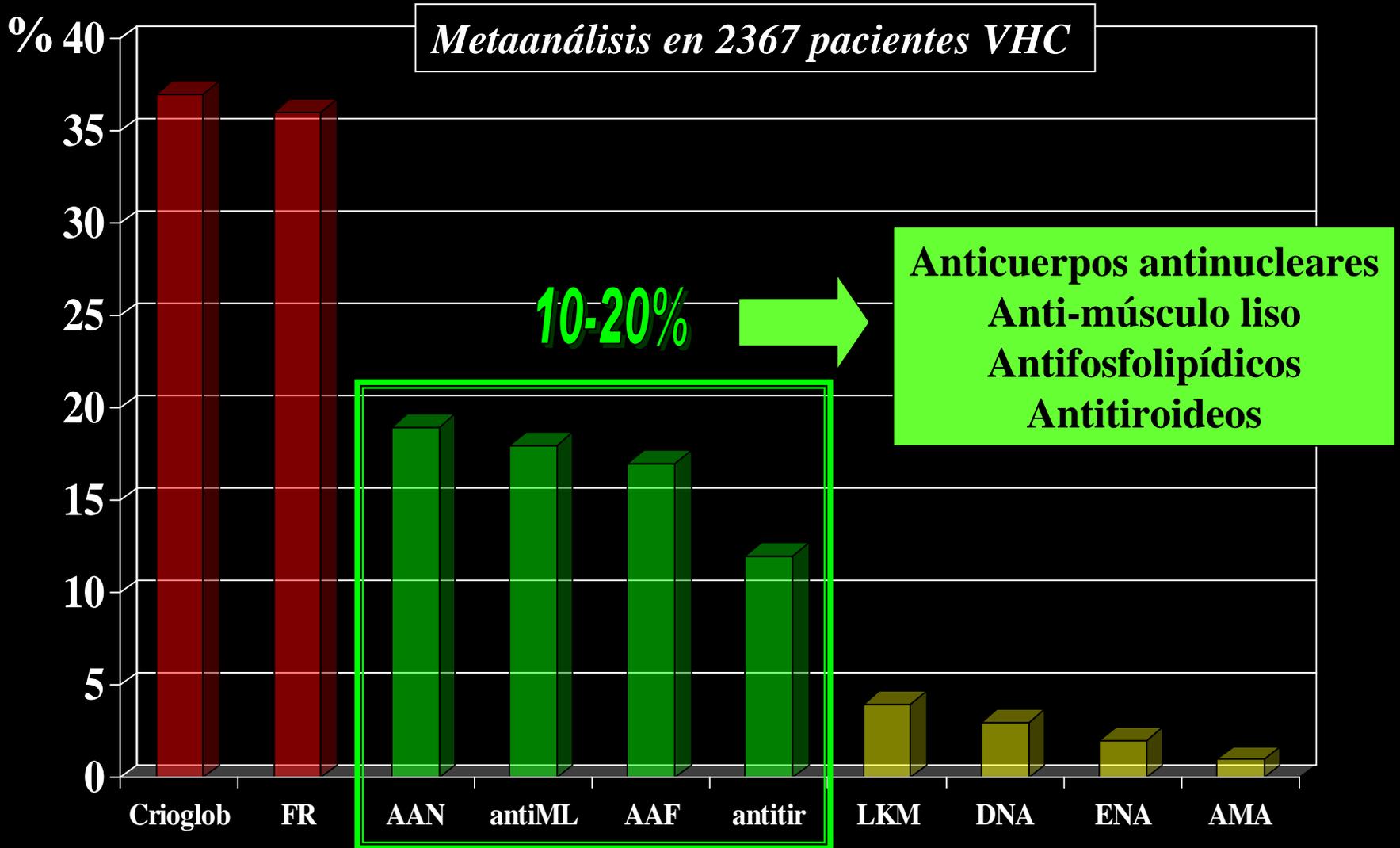


Autoanticuerpos en pacientes VHC+



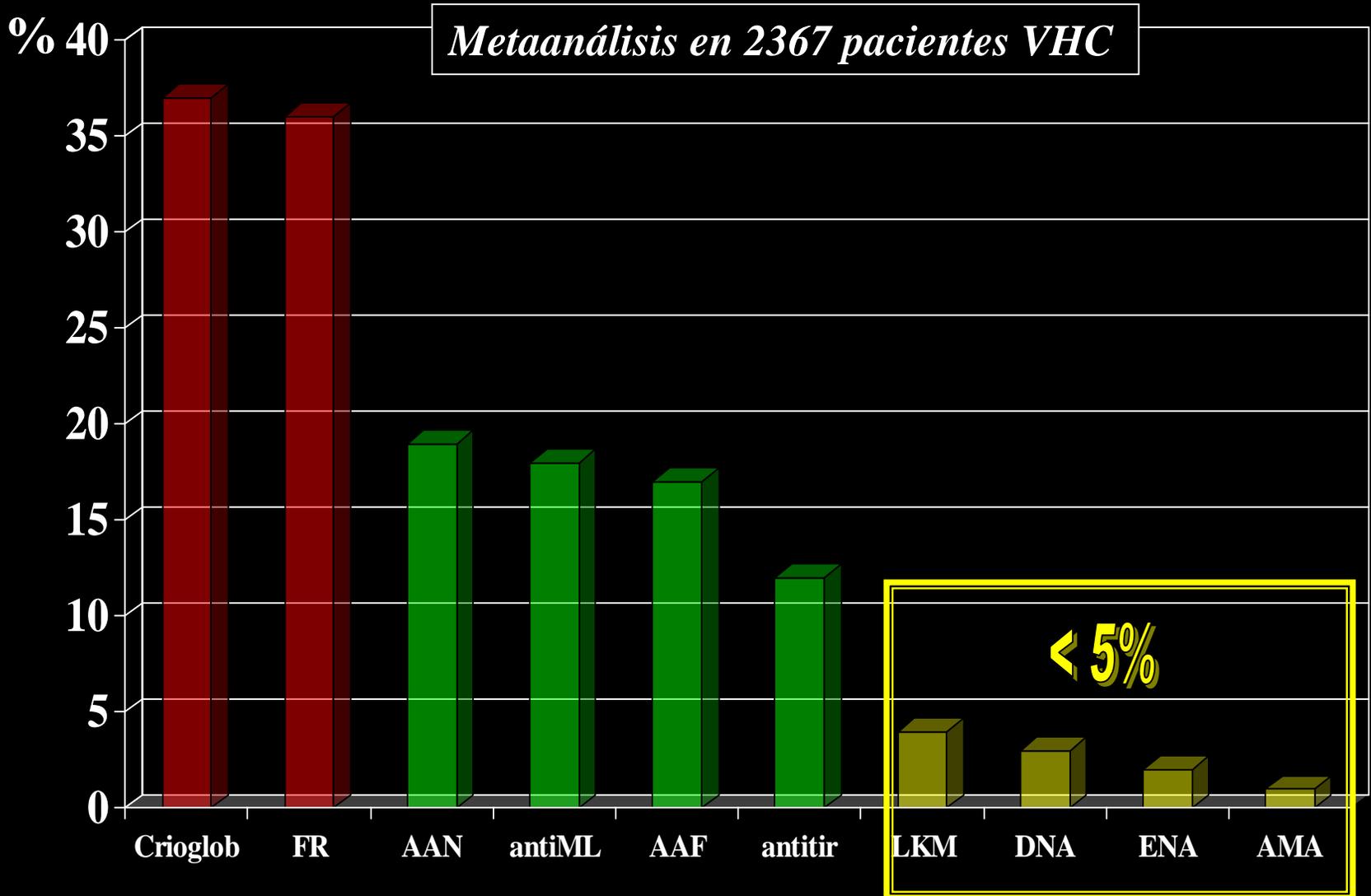


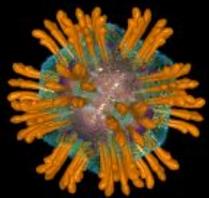
Autoanticuerpos en pacientes VHC+





Autoanticuerpos en pacientes VHC+

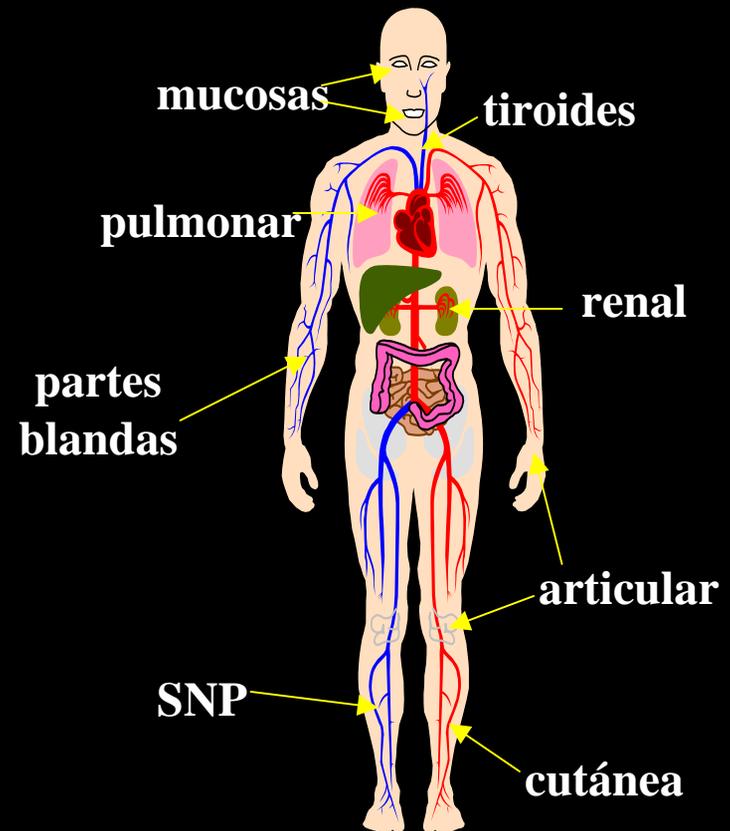
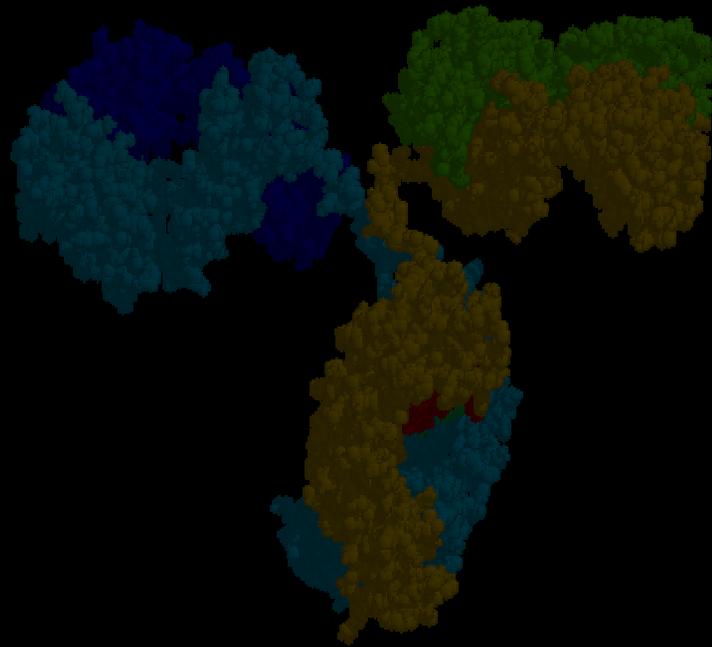


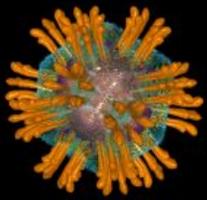


Manifestaciones autoinmunes del paciente VHC

*AUTOANTICUERPOS
CIRCULANTES*

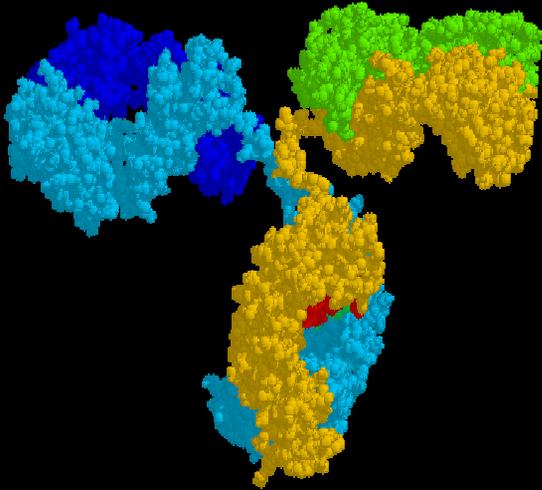
*MANIFESTACIONES
CLÍNICAS*



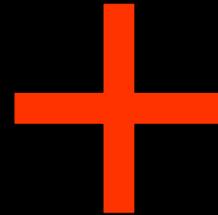
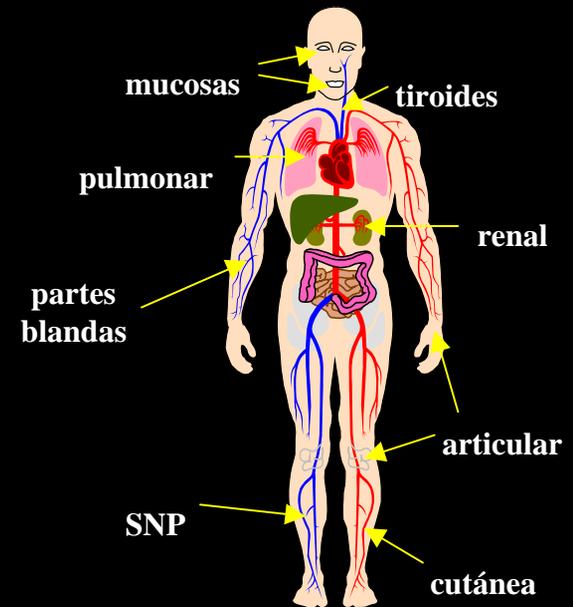


Manifestaciones autoinmunes del paciente VHC

**AUTOANTICUERPOS
CIRCULANTES**



**MANIFESTACIONES
CLÍNICAS**



Enfermedad autoinmune sistémica

Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C

- 1. ¿Por qué el VHC se asocia a procesos autoinmunes?*
- 2. ¿Cuáles son estas manifestaciones?*
- 3. ¿Cómo se presentan las EAS en el paciente VHC?***
- 4. ¿Cómo tratar estos pacientes?*

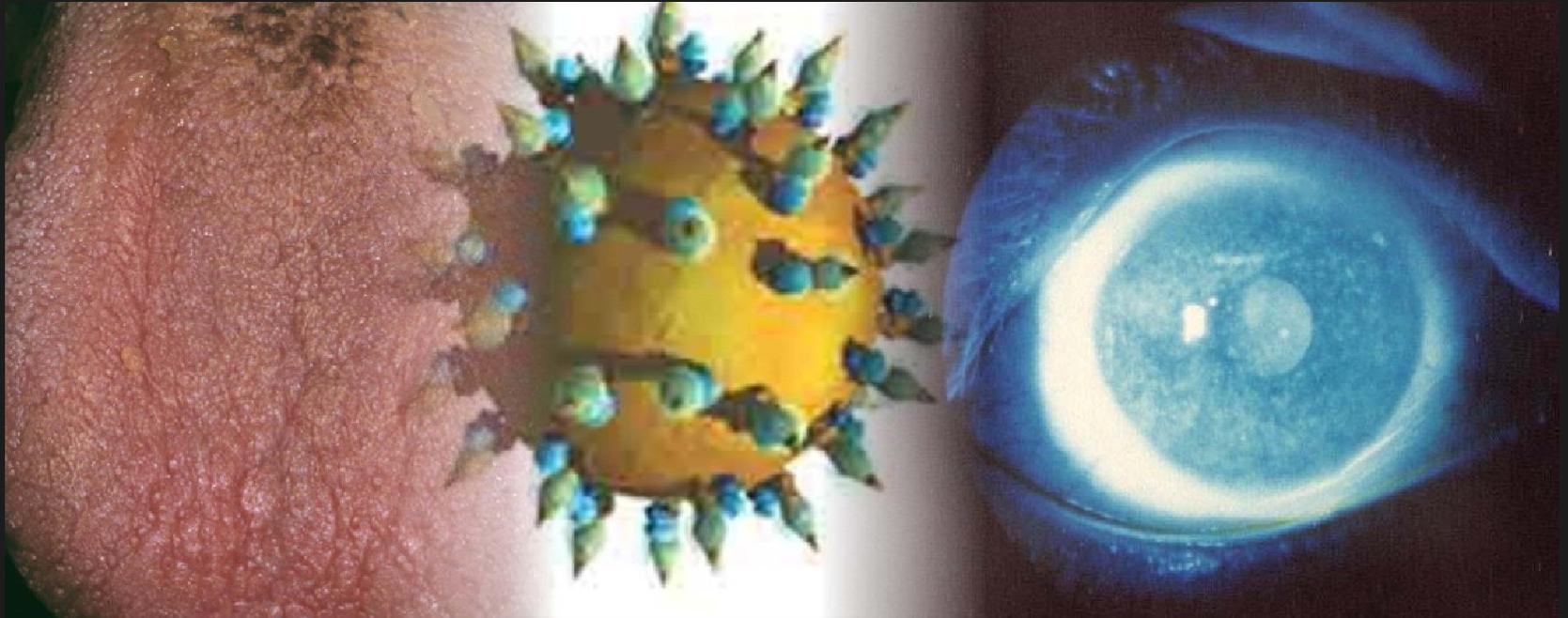
Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases

M. RAMOS-CASALS¹, L.-J. JARA², F. MEDINA³, J. ROSAS⁴, J. CALVO-ALEN⁵, J. MAÑÁ⁶, J.-M. ANAYA⁷ & J. FONT¹ FOR THE HISPAMEC STUDY GROUP*

Table 1 Systemic autoimmune diseases (SAD) in 180 patients with chronic HCV infection

SAD associated with HCV	No. patients	Sex ratio F : M	Mean age at protocol (years)
Sjögren's syndrome	77	3 : 1	65
Systemic lupus erythematosus	43	5 : 1	50
Rheumatoid arthritis	14	5 : 2	57
Antiphospholipid syndrome	14	1 : 1	43
Polyarteritis nodosa	8	3 : 5	51
Sarcoidosis	7	4 : 3	48
Systemic sclerosis	7	6 : 1	62
Ankylosing spondylitis	3	1 : 2	53
Inflammatory myopathy	2	1 : 1	58
Wegener granulomatosis	2	2 : 0	53
Giant cell arteritis	1	0 : 1	75
Henoch-Schönlein purpura	1	0 : 1	59
Polymyalgia rheumatica	1	1 : 0	81
Total HCV-SAD	180	3 : 1	57

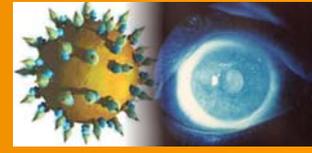
Síndrome de Sjögren



Virus de la hepatitis C

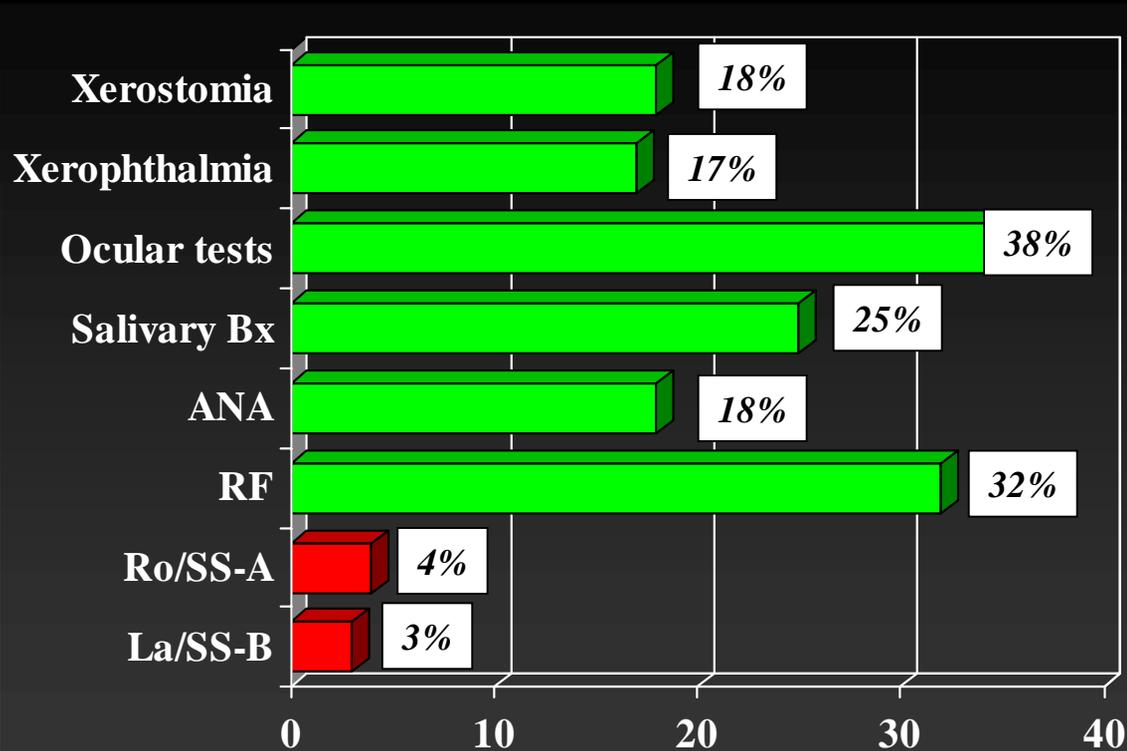


Evidence from Clinical Studies



Solapamiento significativo en 4 de los 6 criterios clasificatorios

% de positividad de criterios 2002 en pacientes VHC+



CRITERIA

Present/
HCV patients

1. Xerostomia	158/859
2. Xerophthalmia	129/769
3. Ocular tests(+)	83/216
4. Scintigraphy	no data
5. Salivary Bx(+)	64/251
6. Immunology	
- ANA+	481/2641
- RF+	357/1117
- Ro+	30/765
- La+	27/765

Sjögren Syndrome Associated With Hepatitis C Virus

A Multicenter Analysis of 137 Cases

*Manuel Ramos-Casals, Veronique Loustaud-Ratti, Salvatore De Vita, Margit Zeher,
Jose-Angel Bosch, Eric Toussirot, Francisco Medina, Jose Rosas, Juan-Manuel Anaya,
Josep Font and the SS-HCV Study Group**

Medicine • Volume 84, Number 2, March 2005

Los siguientes 10 datos caracterizan al SS asociado a la infección crónica por VHC frente al SS primario

Epidemiológicos

1. ↓ Relación mujer:hombre
2. ↑ Edad diagnóstico SS

Clínicos

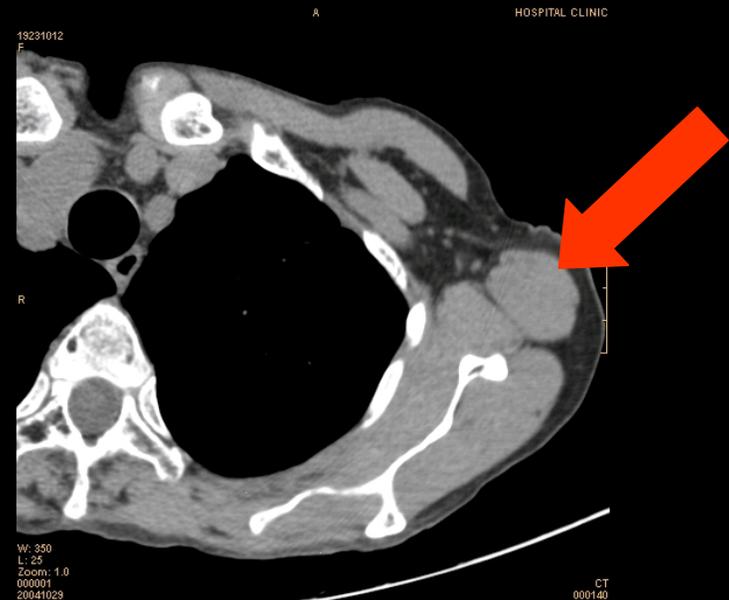
3. Vasculitis cutánea
4. Neuropatía periférica
5. Hepatopatía
6. Neoplasia (hem/hep)

Inmunológicos

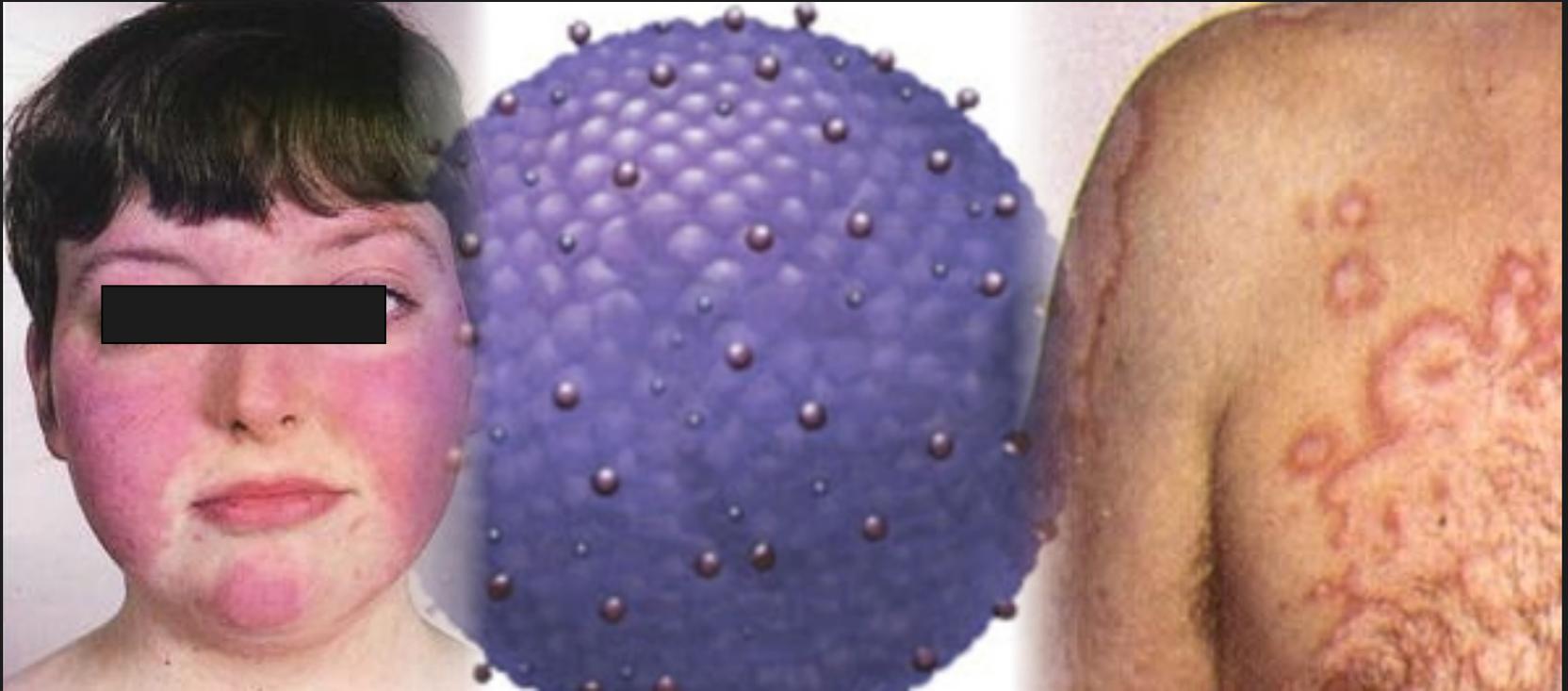
7. Crioglobulinas
8. Factor reumatoide
9. Hipocomplementemia
10. Ro/La negativos

Characterization of B Cell Lymphoma in Patients With Sjögren's Syndrome and Hepatitis C Virus Infection

MANUEL RAMOS-CASALS,¹ LUCA LA CIVITA,² SALVATORE DE VITA,³ ROSER SOLANS,⁴
MARIO LUPPI,⁵ FRANCISCO MEDINA,⁶ PAOLA CARAMASCHI,⁷ PATRIZIA FADDA,²
GINEVRA DE MARCHI,³ ARMANDO LOPEZ-GUILLERMO,¹ JOSEP FONT,[†] AND THE SS-HCV STUDY GROUP



Lupus eritematoso sistémico

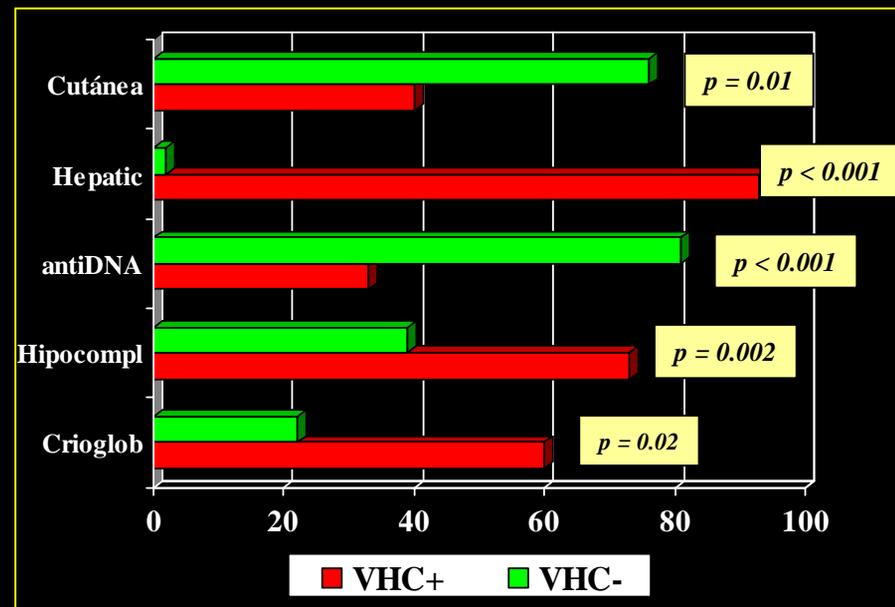
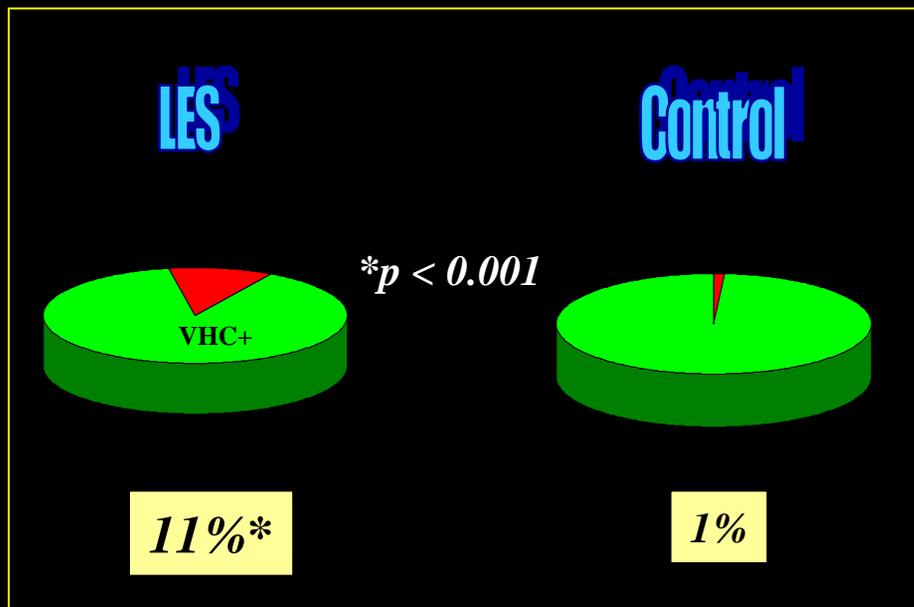


Virus de la hepatitis C

HEPATITIS C VIRUS INFECTION MIMICKING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Study of Hepatitis C Virus Infection in a Series of 134 Spanish Patients with
Systemic Lupus Erythematosus

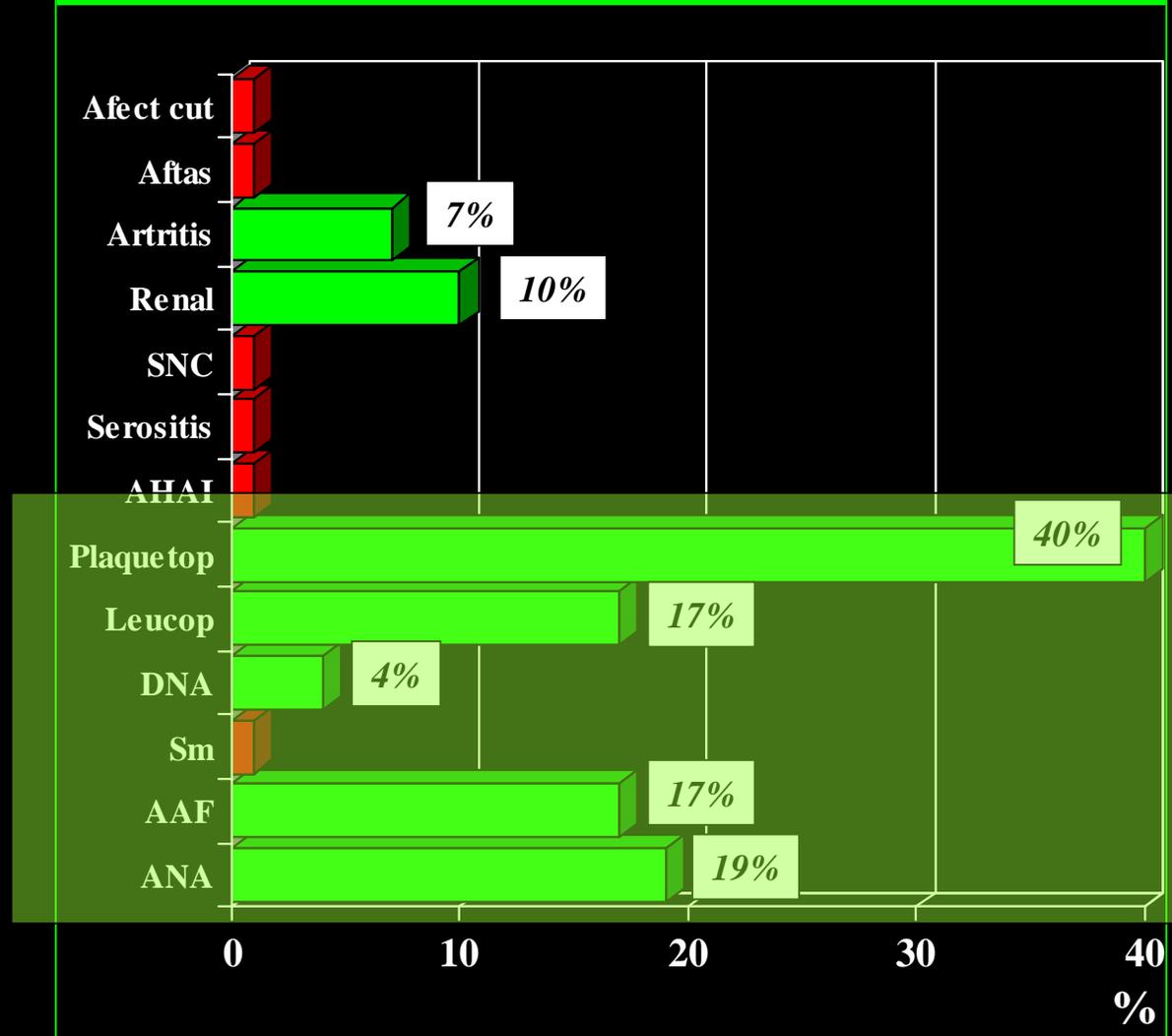
MANUEL RAMOS-CASALS, JOSEP FONT, MARIO GARCÍA-CARRASCO,
RICARD CERVERA, SÒNIA JIMÉNEZ, OLGA TREJO, GLORIA DE LA RED,
JOSÉ M^a SÁNCHEZ-TAPIAS, and MIGUEL INGELMO



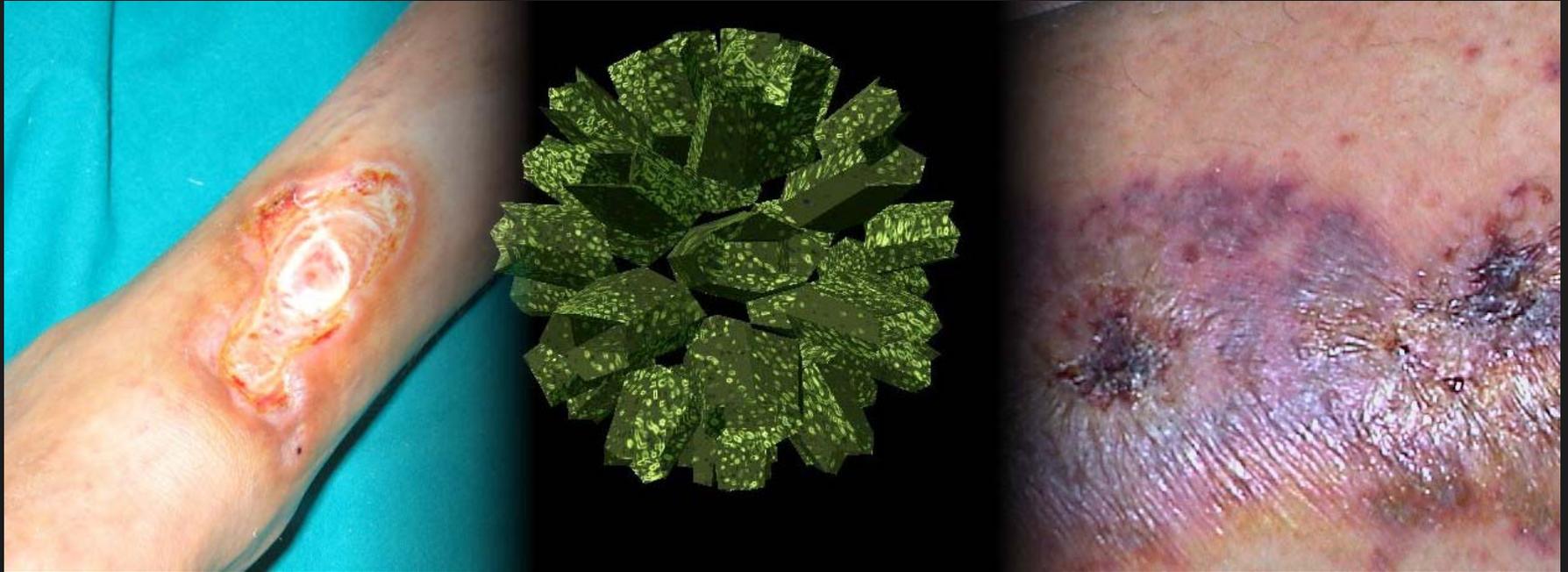
Solapamiento significativo en 5 de los 11 criterios clasificatorios

Criterios	Prevalencia en VHC+
1. Eritema malar	No descrito
2. Lupus discoide	No descrito
3. Fotosensibilidad	No descrito
4. Aftas orales	Casos aislados
5. Artritis no erosiva	7%
6. Afección renal	10%
7. Convulsiones/psicosis	Casos aislados
8. Afección serosas	Casos aislados
9. Alteración hematológica	
I. Anemia hemol	Casos aislados
II. Plaquetopenia	29-41%
III. Leucopenia	17%
IV. Linfopenia	No descrito
10. Autoanticuerpos	
V. AntiDNA	3-4%
VI. AntiSm	No descrito
VII. AAF	17%
11. ANA	19%

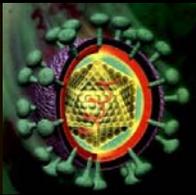
% de criterios positivos de LES en pacientes VHC+



Poliarteritis nodosa



Virus de la hepatitis C



Poliarteritis nodosa y VHC

Historia

1r caso

HISPAMEC Registry
34 casos

Clin Exp Rheumatol. 1991 May-Jun;9(3):253-7.

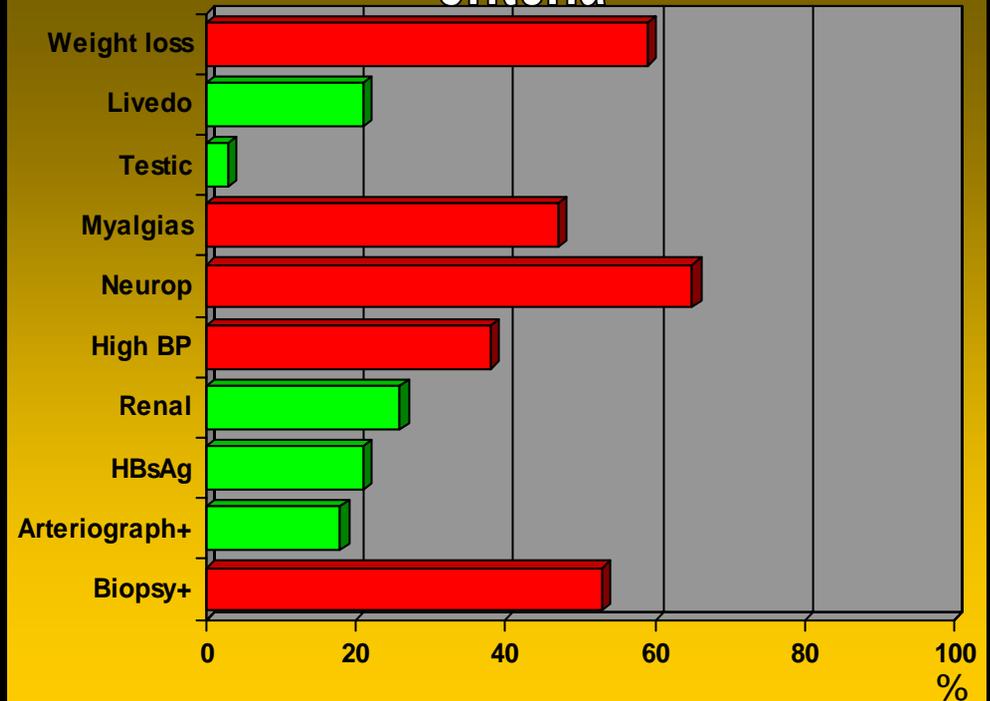
[Related Articles, Links](#)

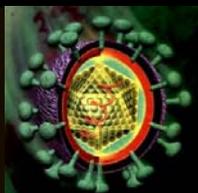
Hepatitis C virus in patients with polyarteritis nodosa. Prevalence in 38 patients.

Quint L, Deny P, Guillevin L, Granger B, Jarrousse B, Lhote F, Scavizzi M.

Department of Internal Medicine, University Paris-Nord, Bobigny, France.

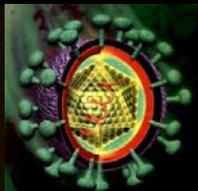
Criteria





Poliarteritis nodosa y VHC

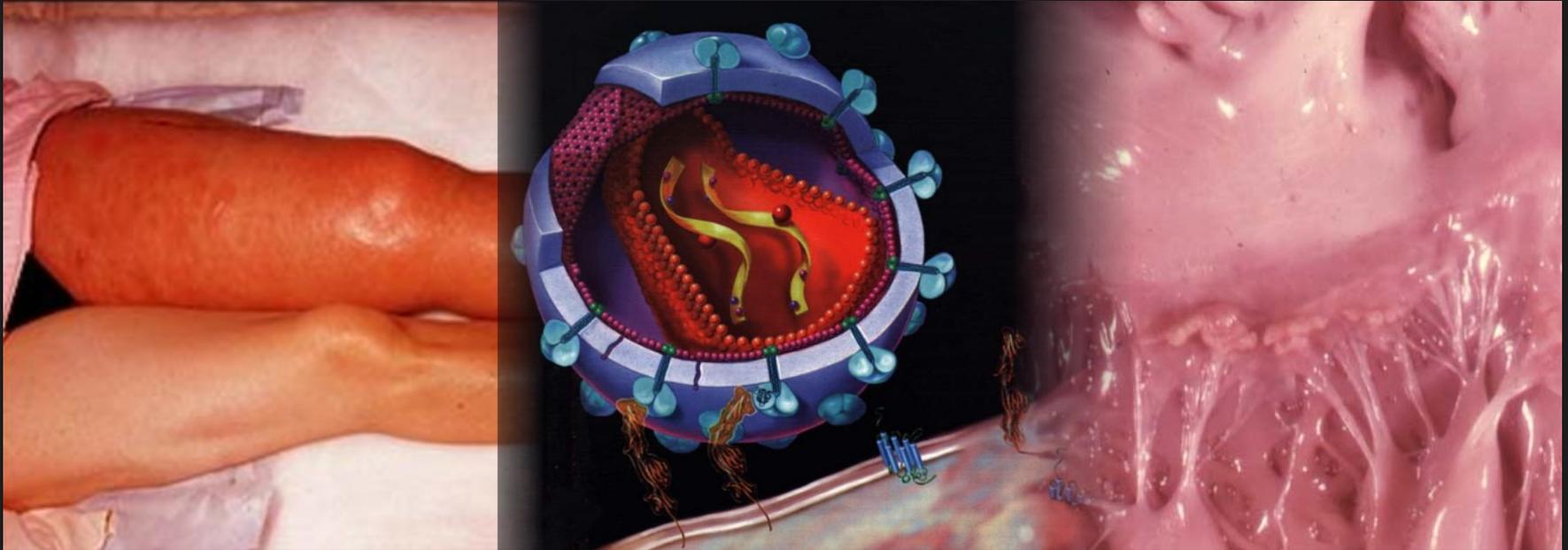




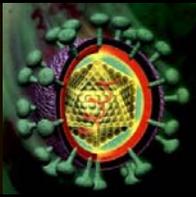
Poliarteritis nodosa y VHC



Síndrome antifosfolipídico



Virus de la hepatitis C



Síndrome antifosfolipídico y VHC

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

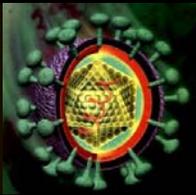
Clinical Features Related to Antiphospholipid Syndrome in Patients with Chronic Viral Infections (Hepatitis C Virus/HIV Infection): Description of 82 Cases

Manuel Ramos-Casals,¹ Ricard Cervera,¹ Mariana Lagrutta,¹ Francisco Medina,² Mario García-Carrasco,¹ Gloria de la Red,¹ Albert Bové,¹ Miguel Ingelmo,¹ and Josep Font,¹ for the Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC)^a

¹Department of Autoimmune Diseases, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, School of Medicine, University of Barcelona, Spain; and ²Department of Rheumatology, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexico DF, Mexico

Clinical Infectious Diseases 2004;38:1009–16

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America.



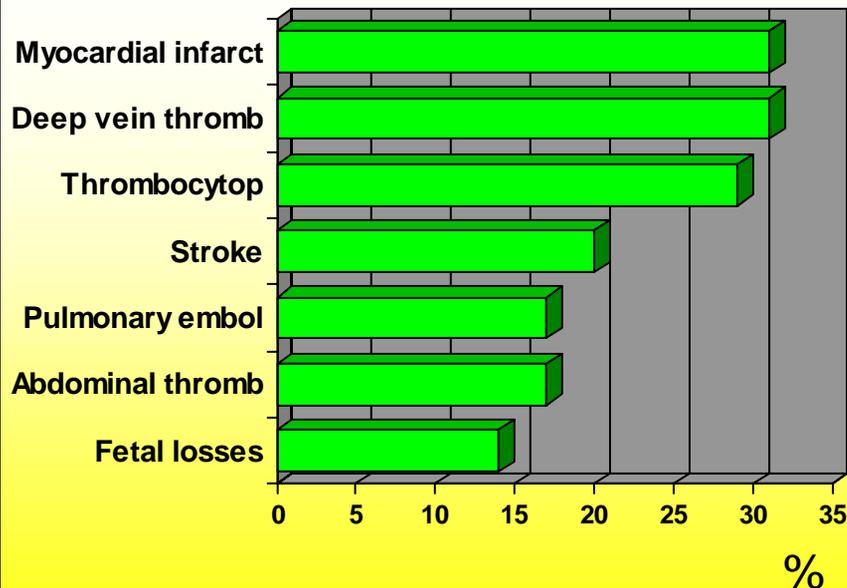
Síndrome antifosfolípídico y VHC

HISPAMEC Registry: **46 casos** (30 literatura + 16 propios)

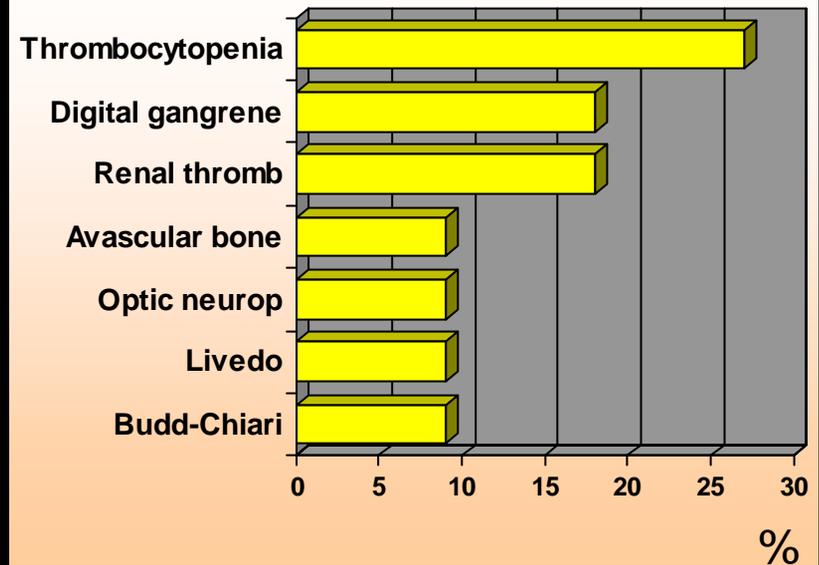
APS
35 pacientes

APS-like
11 pacientes

CLINICAL FEATURES



CLINICAL FEATURES



Sarcoidosis



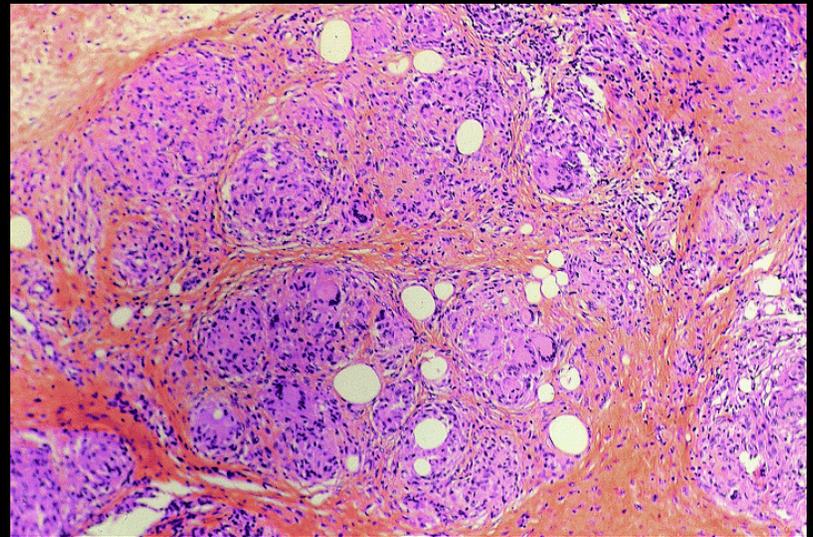
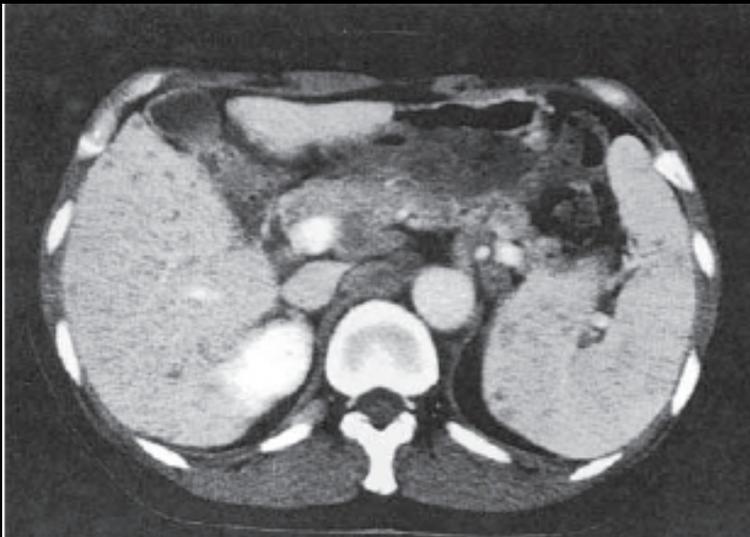
Virus de la hepatitis C

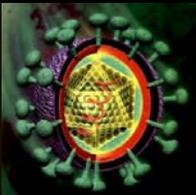
Sarcoidosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection

Analysis of 68 Cases

*Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Juan Mañá, MD, PhD, Norma Nardi, MD, Pilar Brito-Zerón, MD, Antoni Xaubet, MD, PhD, José Maria Sánchez-Tapias, MD, PhD, Ricard Cervera, MD, PhD, and Josep Font, MD, PhD, for the HISPAMEC Study Group**

Medicine • Volume 84, Number 2, March 2005





Sarcoidosis y VHC

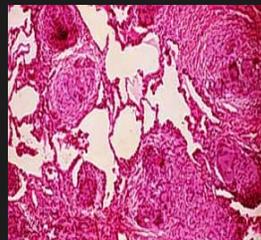
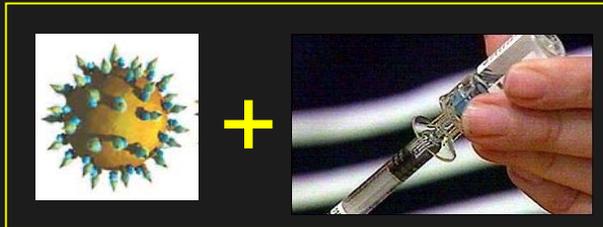
HISPAMEC Registry:

68 casos (56 literatura + 12 propios)

**Sarcoidosis
inducida por INF**

**Coexistencia
sarcoidosis + VHC**

50 pacientes

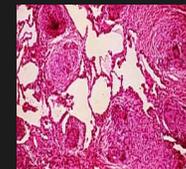


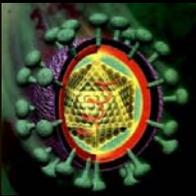
18 pacientes



7 pacientes

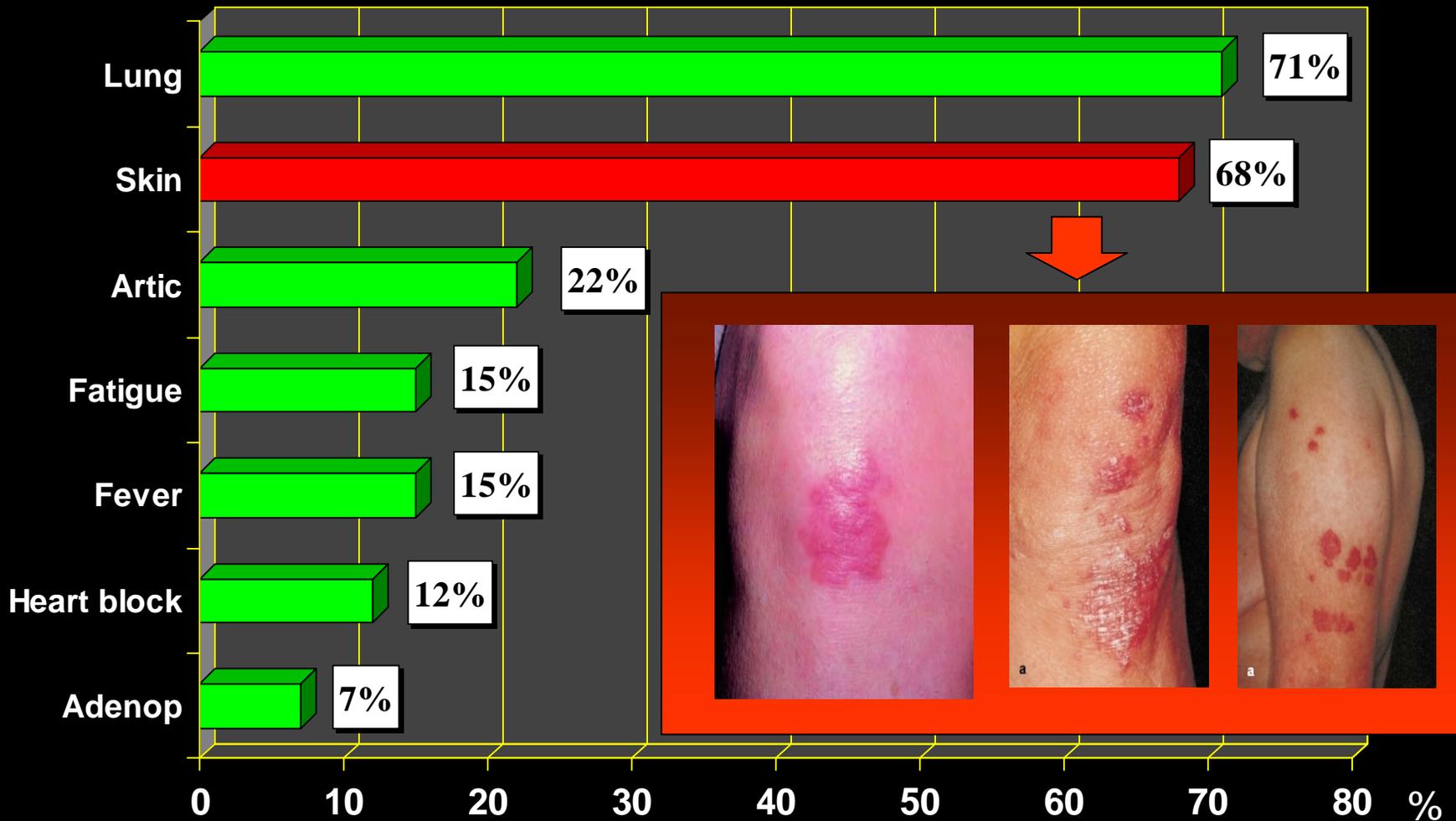
**Reactivación
sarcoidosis por INF**





Sarcoidosis y VHC

Sarcoidosis inducida por INF



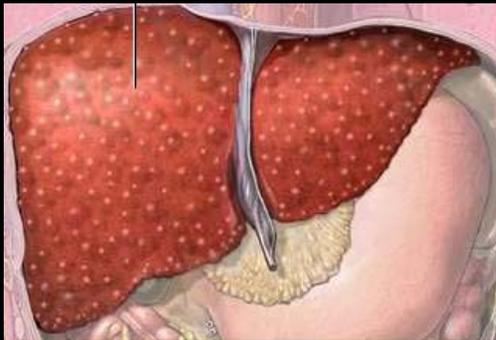
Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C

- 1. ¿Por qué el VHC se asocia a procesos autoinmunes?*
- 2. ¿Cuáles son estas manifestaciones?*
- 3. ¿Cómo se presentan las EAS en el paciente VHC?*
- 4. ¿Cómo tratar estos pacientes?***

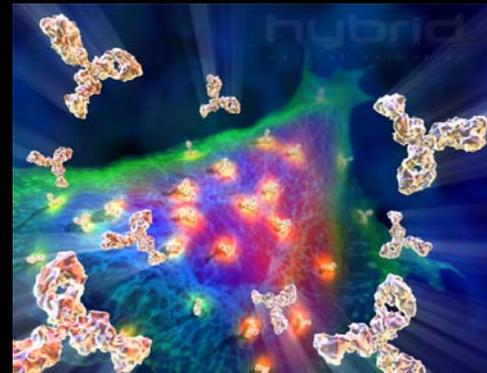
INTRODUCCIÓN

El manejo de las manifestaciones extrahepáticas autoinmunes en el paciente VHC+ constituye un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica

Afectación hepática



Afectación autoinmune



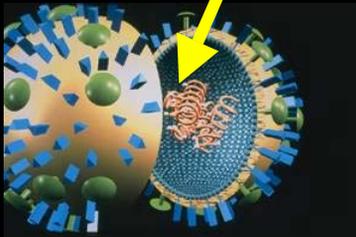
OPCIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento del paciente VHC con manifestaciones autoinmunes puede abordarse desde tres frentes:

Anti-VHC

Antiviricos

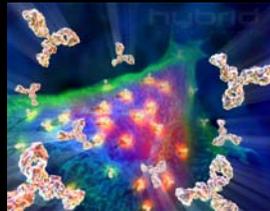
Eliminar el VHC o carga viral



Inmunosupresión

Corticoides

Manifestaciones autoinmunes



Inmunosupr.

Dosis corticoides
Casos graves



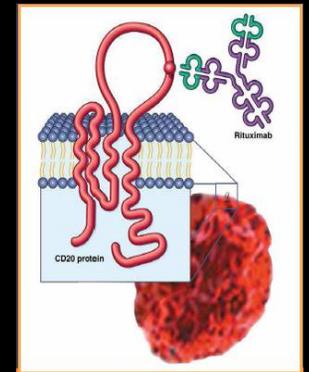
Recambio plasmático

Eliminar inmunocomplejos

Anti-linfo B

Rituximab

Eliminar vs controlar la proliferación B





¿Antivíricos o rituximab?

Rheumatology 2006;45:783–784
doi:10.1093/rheumatology/kel134
Advance Access publication 5 May 2006

Treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia—anti-viral therapy *vs* rituximab

SIR, Quartuccio *et al.* [1] reported a case series of five patients with HCV-associated mixed cryoglobulinaemic vasculitis.

The authors suggest that rituximab could be used as a first-line therapy in this condition. We strongly question this recommendation based on our own experience with anti-viral therapy.

ANNETTE BRUCHFELD^{1,2}, DAVID SAADOUN³, PATRICE CACOUB³

¹*The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore-LIJHS, 350 Community Drive, Manhasset, NY 11030, USA,* ²*Division of Renal Medicine, Karolinska University Hospital/Huddinge, Karolinska Institutet, S-141 86 Stockholm, Sweden and* ³*Department of Internal Medicine and CNRS UMR 7087, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 83, Boulevard de l'Hôpital, 75651 Cedex 13 Paris, France*

¿Antivíricos o rituximab?



Rheumatology 2006;45:784–785
doi:10.1093/rheumatology/kel135
Advance Access publication 5 May 2006

Rituximab as possible first-line therapy for glomerulonephritis in HCV-related mixed cryoglobulinaemia

SIR, Bruchfeld and colleagues either misunderstood or ignored the key message of our report [1], and reiterate their position statement on the role of anti-viral therapy in glomerulonephritis associated with hepatitis C virus (HCV) infection-related mixed cryoglobulinaemia (MC) syndrome [2], as already done with a previous Italian report in which less enthusiastic conclusions on this topic were reported [3]. The colleagues state that anti-viral therapy will and should remain the first-line therapy for HCV-related MC syndrome with nephritis.

In our opinion this systematic confrontational debate is not the best way to approach such a complex issue, and we hope to better compare and discuss the results and study approaches in future cooperative research.

SALVATORE DE VITA, LUCA QUARTUCCIO

Rheumatology Clinic, DPMSC, University of Udine, Italy

¿Antivíricos o rituximab?



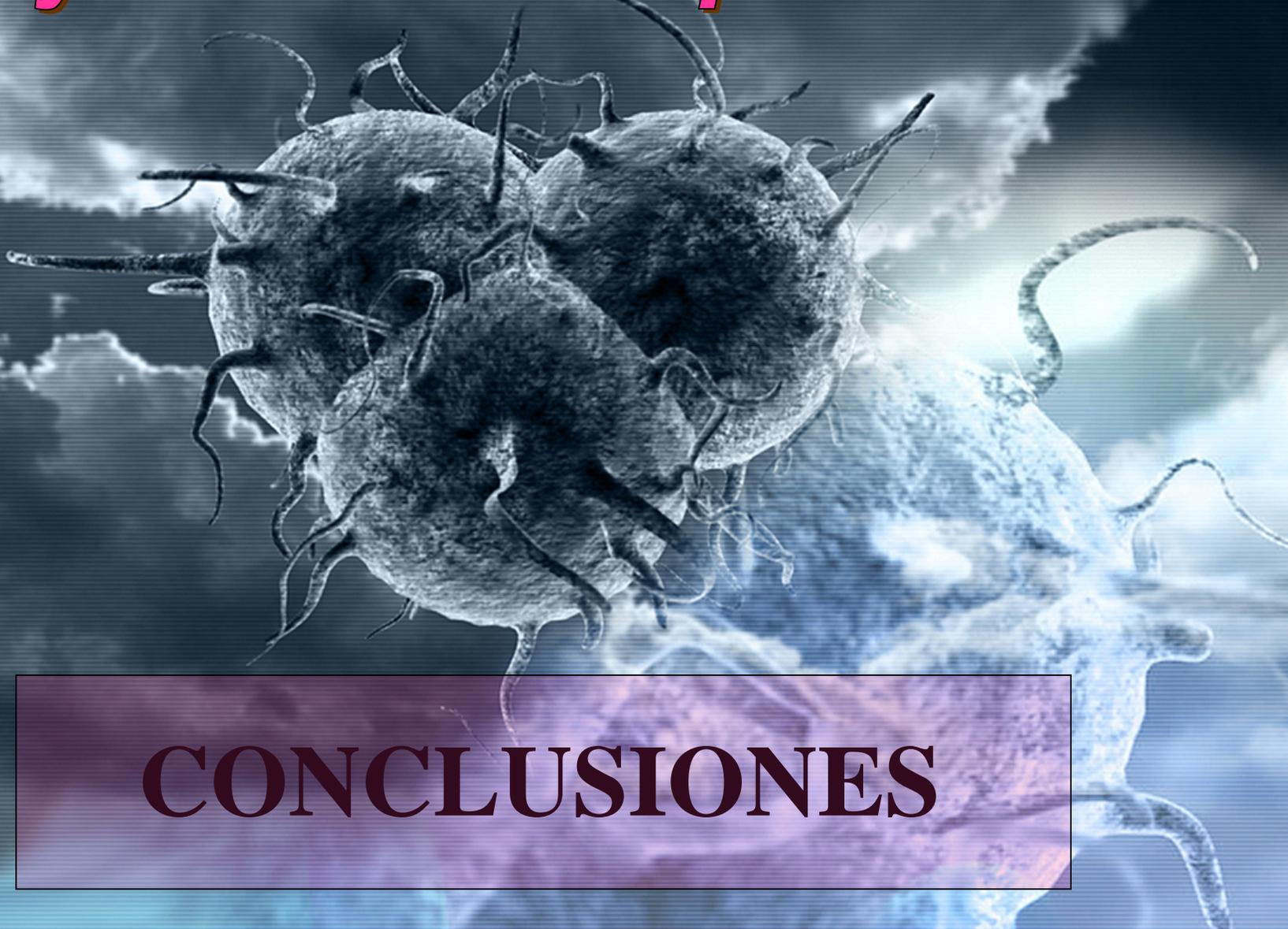
¿Antivíricos o rituximab?



1

1

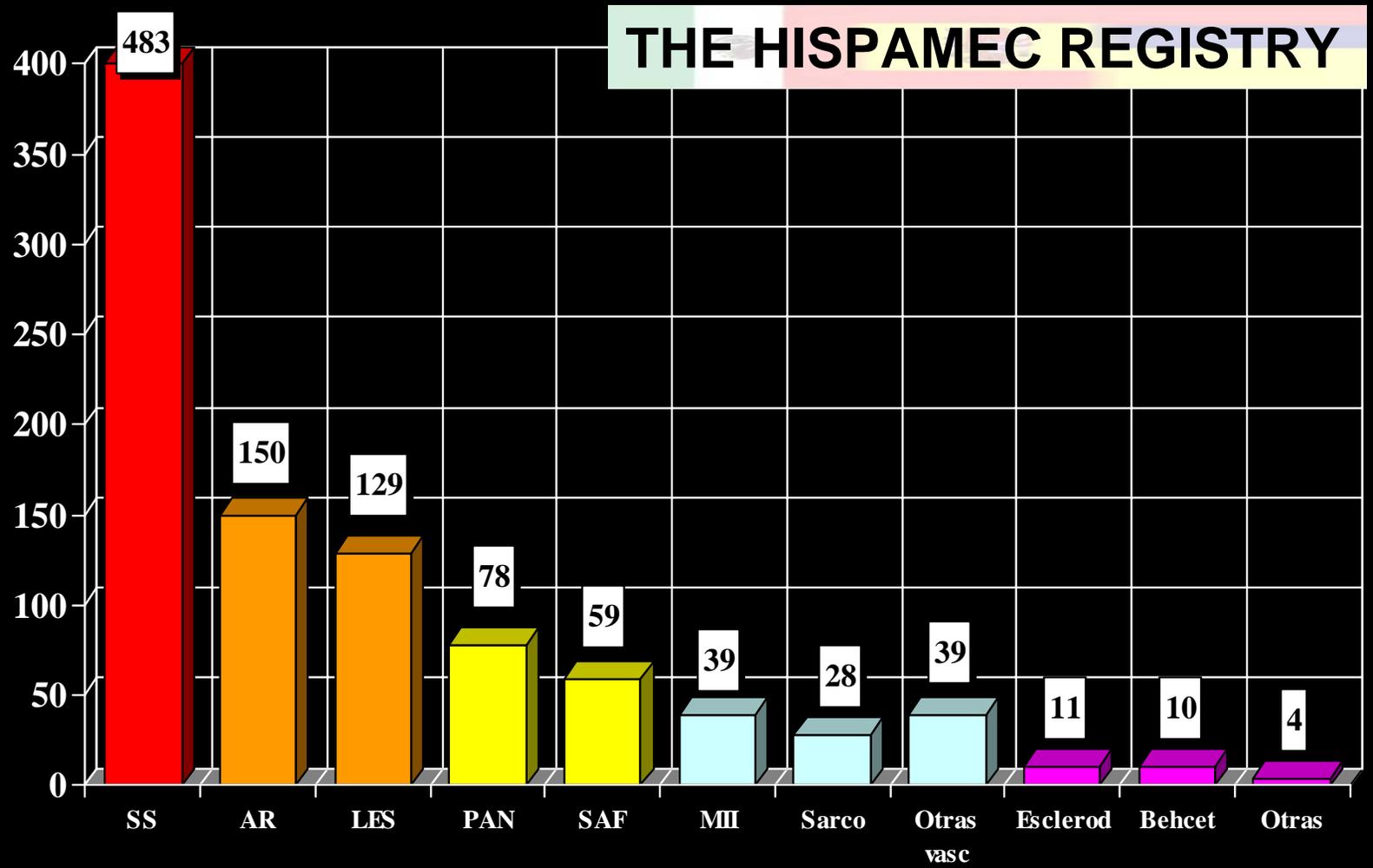
Enfermedades autoinmunes y virus de la hepatitis C



CONCLUSIONES

1. EAS y VHC: una asociación frecuente en la práctica clínica

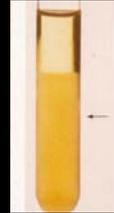
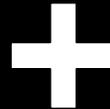
Nº de pacientes VHC+EAS → **1020** (Diciembre 2006)



2. EAS y VHC: solapamiento significativo en los criterios



Infección VHC



Crioglobulinemia

LES

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Aftas orales
5. Artritis no erosiva
6. Afección renal
7. Convulsiones/psicosis
8. Afección serosas
9. Alteración hematológica
 - Anemia hemol
 - Plaquetopenia
 - Leucopenia
 - Linfopenia
10. Autoanticuerpos
 - AntiDNA
 - AntiSm
 - AAF
11. AAN

SS

1. Xerostomía
2. Xeroftalmía
3. Pruebas oculares
 - Schirmer
 - Rosa de Bengala
4. Gammagrafía
5. Bx salival grados 3-4
6. Inmunología
 - AAN
 - FR
 - Ro/SS-A
 - La/SS-B

PAN

1. Pérdida de peso
2. Livedo reticularis
3. Dolor/inflamación testic
4. Mialgias, debilidad
5. Afectación SNP
6. HTA
7. Elevación creatinina
8. Presencia HBsAg
9. Arteriografía alterada
10. Infiltración PMN en Bx

AR

1. Rigidez matutina
2. Artritis > 3 artic
3. Artritis manos
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoideos
6. Factor reumatoide +
7. Erosiones radiología

2. EAS y VHC: solapamiento significativo en los criterios



Infeción VHC

LES

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Aftas orales
5. **Artritis no erosiva**
6. Afección renal
7. Convulsiones/psicosis
8. **Afección serosas**
9. **Alteración hematológica**
 - Anemia hemol
 - Plaquetopenia
 - Leucopenia
 - Linfopenia
10. Autoanticuerpos
 - AntiDNA
 - AntiSm
 - AAF
11. **AAN**

SS

1. **Xerostomía**
2. **Xeroftalmía**
3. **Pruebas oculares**
 - Schirmer
 - Rosa de Bengala
4. Gammagrafía
5. **Bx salival grados 3-4**
6. Inmunología
 - AAN
 - FR
 - Ro/SS-A
 - La/SS-B

PAN

1. Pérdida de peso
2. Livedo reticularis
3. Dolor/inflamación testic
4. **Mialgias, debilidad**
5. Afectación SNP
6. HTA
7. **Elevación creatinina**
8. **Presencia HBsAg**
9. Arteriografía alterada
10. Infiltración PMN en Bx

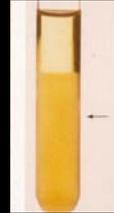
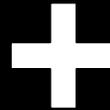
AR

1. Rigidez matutina
2. Artritis > 3 artic
3. Artritis manos
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoideos
6. **Factor reumatoide +**
7. Erosiones radiología

2. EAS y VHC: solapamiento significativo en los criterios



Infeción VHC



Crioglobulinemia

LES

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Aftas orales
5. Artritis no erosiva
6. Afeción renal
7. Convulsiones/psicosis
8. Afeción serosas
9. Alteración hematológica
 - Anemia hemol
 - Plaquetopenia
 - Leucopenia
 - Linfopenia
10. Autoanticuerpos
 - AntiDNA
 - AntiSm
 - AAF
11. AAN

SS

1. Xerostomía
2. Xeroftalmía
3. Pruebas oculares
 - Schirmer
 - Rosa de Bengala
4. Gammagrafía
5. Bx salival grados 3-4
6. Inmunología
 - AAN
 - FR
 - Ro/SS-A
 - La/SS-B

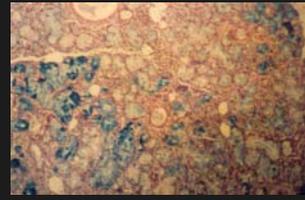
PAN

1. Pérdida de peso
2. Livedo reticularis
3. Dolor/inflamación testic
4. Mialgias, debilidad
5. Afectación SNP
6. HTA
7. Elevación creatinina
8. Presencia HBsAg
9. Arteriografía alterada
10. Infiltración PMN en Bx

AR

1. Rigidez matutina
2. Artritis > 3 artic
3. Artritis manos
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoideos
6. Factor reumatoide +
7. Erosiones radiología

3. EAS y VHC: aspectos etiopatogénicos distintos según EAS



Agente etiopatogénico en un subgrupo de pacientes con SS



Solapamiento con los criterios clasificatorios si sdr crioglobulinémico



Solapamiento con los criterios clasificatorios si sdr crioglobulinémico

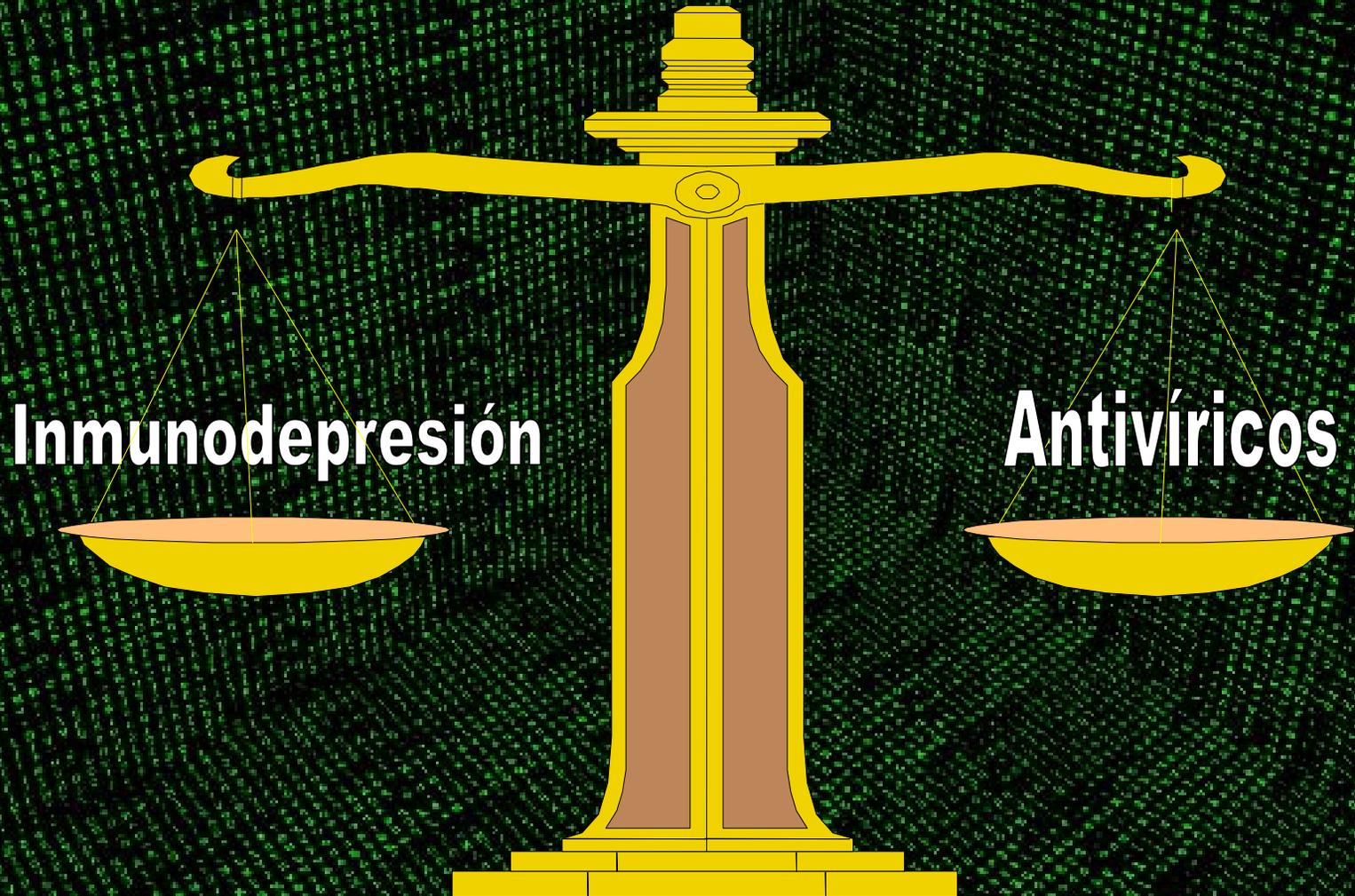


Asociación infrecuente, con presentación clínica atípica.



Asociación con trat con INFa, con predominio afect cutánea.

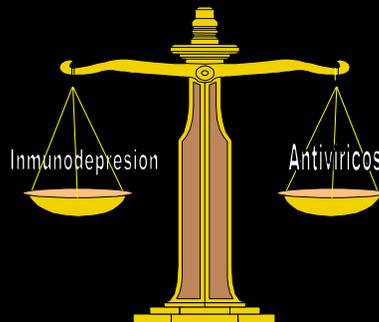
4. EAS y VHC: enfoque terapéutico complejo, difícil equilibrio



5. EAS y VHC: complicaciones relacionadas con el tratamiento

- a) Efectos secundarios de los **antivíricos**, incluso exacerbación o desencadenamiento fenómenos autoinmunes
- b) Efectos adversos de **corticoides** en hepatopatía crónica y de la **inmunodepresión** prolongada en el paciente VHC+

Valoración “exquisita” del balance terapéutico riesgo/beneficio



HOT TOPICS 07: Epidemiología

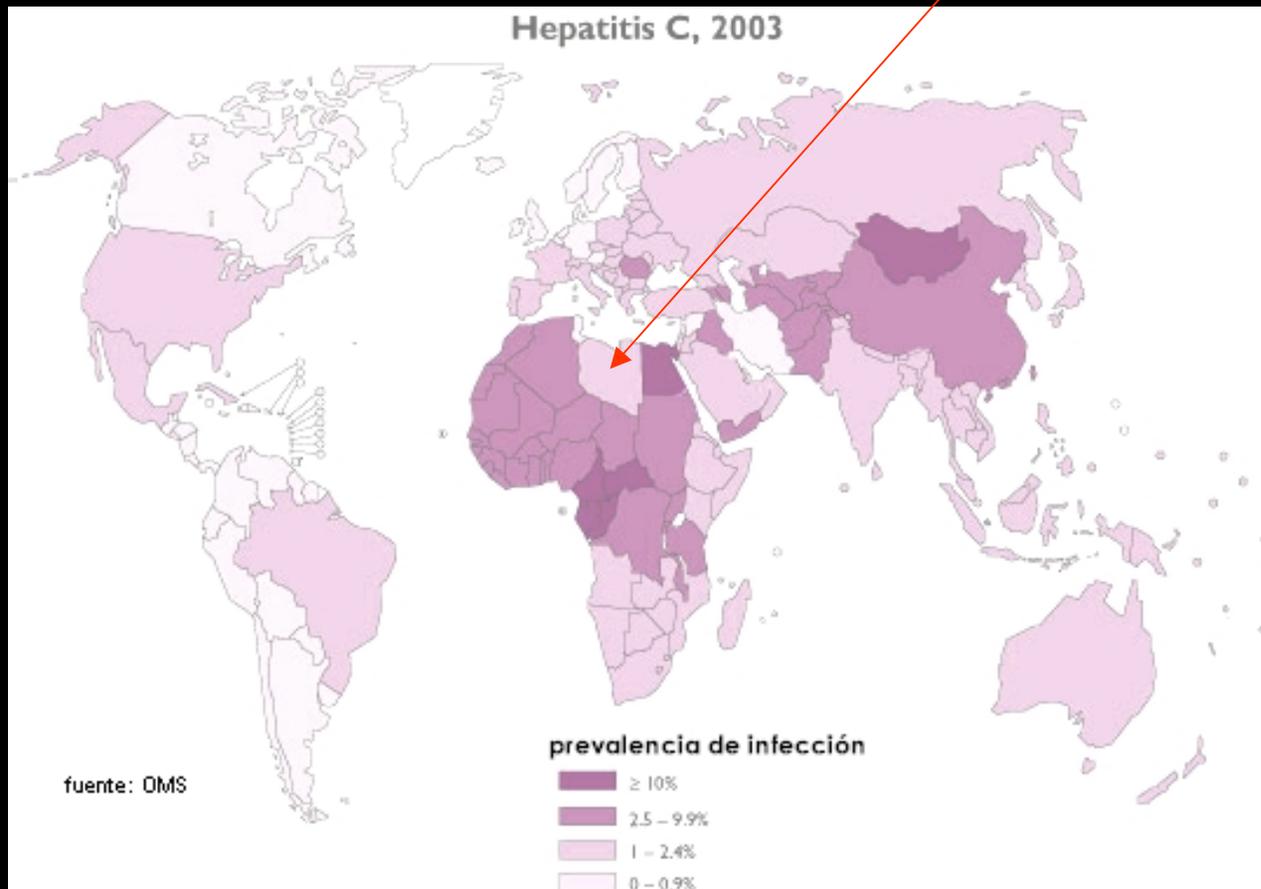


BRIEF COMMUNICATIONS

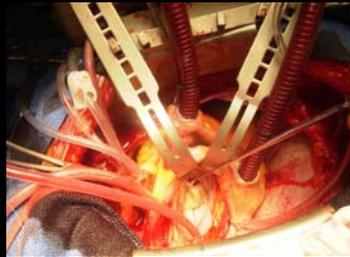
NATURE|Vol 444|14 December 2006

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY

HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak



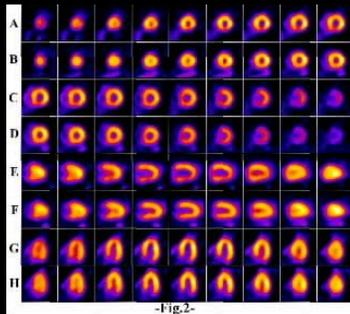
HOT TOPICS 07: Epidemiología



Prevalence of Hepatitis C Infection in Adult Patients Who Underwent Congenital Heart Surgery Prior to Screening in 1992

Alicia Wang, MD^{a,b,*}, Wendy M. Book, MD^c, Michael McConnell, MD^{a,b}, Teresa Lyle, CPNP^c, Katherine Rodby^{a,b}, and William T. Mahle, MD^{a,b}

(Am J Cardiol 2007;100:1307–1309)



JAMA, October 25, 2006—Vol 296, No. 16

Hepatitis C Virus Infections From a Contaminated Radiopharmaceutical Used in Myocardial Perfusion Studies



ARTICLE IN PRESS



ELSEVIER

Journal of Hepatology xxx (2007) xxx–xxx

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain[☆]

Eva Martínez-Bauer¹, Xavier Forns^{1,*}, Mercé Armelles², Ramon Planas³, Ricard Solà⁴, Mercé Vergara⁵, Silvia Fàbregas⁶, Roser Vega⁶, Javier Salmerón⁷, Moisés Diago⁸, Jose María Sánchez-Tapias¹, Miquel Bruguera¹, The Spanish Acute HCV Study Group[†]

HOT TOPICS 07: Etiopatogenia

VOLUME 13 | NUMBER 11 | NOVEMBER 2007 NATURE MEDICINE

nature
medicine

Extralymphatic virus sanctuaries as a consequence of potent T-cell activation

Mike Recher^{1,10}, Karl S Lang^{1,10}, Alexander Navarini^{1,10}, Lukas Hunziker^{1,2,10}, Philipp A Lang¹, Katja Fink¹, Stefan Freigang¹, Panco Georgiev³, Lars Hangartner¹, Raphael Zellweger¹, Andreas Bergthaler¹, Ahmed N Hegazy^{1,4}, Bruno Eschli¹, Alexandre Theodorides⁵, Lukas T Jeker⁶, Doron Merkler^{1,7}, Bernhard Odermatt⁸, Martin Hersberger⁹, Hans Hengartner¹ & Rolf M Zinkernagel¹

