

### ***Drei Studenten des IRB haben ihre Dissertationen erfolgreich abgeschlossen***

**Dr. Mara Messi** studierte Molekularbiologie an der Universität Zürich und hat sich im April 2000 in das Doktorandenprogramm des IRB in der Arbeitsgruppe von Frau Dr. Federica Sallusto eingeschrieben. Im Juli dieses Jahres hat sie ihre Dissertation über 'Regulation of cytokine gene expression in human effector and memory T lymphocytes' an der Universität Bern erfolgreich abgeschlossen.



Mara Messi hat die Stabilität und Flexibilität der Zytokinexpression in menschlichen T helper (Th) Zellen untersucht. Sie konnte zeigen, dass in sogenannten 'effector memory' Th1 and Th2 Zellen *in vivo* jeweils die promotorassoziierten Histone der zelltypspezifischen Zytokine, IFN $\gamma$  (Th1) und IL-4 (Th2) azetyliert sind. Diese epigenetische Modifikation determiniert und hält möglicherweise die selektive Zytokinexpression auch bei der Zellteilung aufrecht. Sie fand ausserdem heraus, dass menschliche T Zellen im Gegensatz zu T Zellen der Maus eine höhere Flexibilität in ihrem Zytokinexpressionsmuster aufweisen. Ihre Resultate wurden in *Nat. Immunol. (2003) 4:78-86* publiziert.

In einem anderem Projekt hat sie die Regulation der Zytokinexpression in aktivierten T Zellen, die in chronische Entzündungen *in vivo* (rheumatoide Arthritis und Neurodermitis) involviert sind, untersucht. Die Studie bestätigte frühere Befunde und führte zu neuen Erkenntnissen über T-zellabhängige Immunkrankheiten.

**Dr. Elisabetta Traggiai** studierte an der Universität von Pisa Biologie und begann mit ihrer Dissertation im April 2000 an der neurologischen Abteilung der Universität von Florenz, wo sie im Juni 2003 ihre Arbeit über 'Characterization and regulation of T and B autoreactivity to myelin basic protein (MBP) in Multiple Sclerosis' vorstellte.

Im November 2001 kam Elisabetta Traggiai an das IRB in die Arbeitsgruppe von Prof. Antonio Lanzavecchia. Dort untersuchte sie die Mechanismen sekundärer Antikörperreaktionen und die Aufrechthaltung der Antigenerkennung im Serum. Sie ging der Frage nach, ob 'memory' im Gegensatz zu naiven B Zellen, durch Stimulierung mit polyklonalen Agenzien, z.B. 'bystander' T Zell Hilfe oder Agonisten der 'Toll Like' Rezeptoren (TLR), kontinuierlich proliferieren und zu Plasmazellen differenzieren und dadurch einen konstanten Antikörperspiegel in Abwesenheit von spezifischem Antigen aufrecht erhalten. Die Resultate wurden in *Science (2003) 298: 2199-2202* veröffentlicht.

Sie stellte eine quantitative Untersuchung der sekundären Immunantwort auf thymusabhängige Antigene an, um den relativen Beitrag antigeninduzierter kurzlebiger und langlebiger Plasmazellen gegenüber polyklonalaktivierter 'memory' B Zellen zu definieren. Antigenauffrischung führt kurzfristig zu einer hohen Antikörperkonzentration im Serum, während eine polyklonale Aktivierung zu einer langanhaltenden Produktion schützender Antikörper führt [*Vaccine (2003) S235-S237*].



**Dr. Nadia Bernasconi** studierte Biochemie und Molekularbiologie an der Universität von Californien in Los Angeles und begann im August 2000 mit ihrer Dissertation am IRB in der Arbeitsgruppe von Prof. Antonio Lanzavecchia. Im Juli 2003 hat sie ihre Doktorarbeit über 'Selective response of human memory B cells to polyclonal activators: a mechanism maintaining serological memory' an der Universität Freiburg (CH) erfolgreich verteidigt.



Nadia Bernasconi untersuchte die Voraussetzungen für Proliferation und Differenzierung von menschlichen naiven IgM<sup>+</sup> 'memory' und 'switch memory' B Zellen. Sie konnte zeigen, dass im Gegensatz zu naiven B Zellen, die von der Aktivierung des B-Zellrezeptors abhängig sind, 'memory' B Zellen selektiv durch polyklonale Stimuli, z.B. CpG (TLR-Liganden) oder T Zellhilfe, in Abwesenheit von spezifischem Antigen aktiviert werden. Mit ihren Ergebnissen

gelangte sie zu dem Schluss, dass eine kontinuierliche polyklonale Stimulierung der 'memory' B Zellen ausreichend sein könnte, um einen Spiegel der Plasmazellen zu erhalten und damit eine konstante Antikörperproduktion, die eine langanhaltende Immunität bewirkt. Die Ergebnisse wurden in *Science* (2002) 298:2199-2202 veröffentlicht.

Ein weiteres Projekt ihrer Doktorarbeit befasste sich mit der Funktion der 'Toll like' Rezeptoren (TLRs) bei der Aktivierung menschlicher B Zellen. Sie konnte zeigen, dass in humanen naiven B Zellen TLR kaum nachweisbar sind, nach Aktivierung des B-Zellrezeptors ist aber die Expression von TLR9 und TLR10 deutlich aufreguliert. Dagegen exprimieren 'memory' B Zellen konstitutiv verschiedene TLR. Da in naiven B Zellen die Expression von TLR von der Aktivierung des B Zellrezeptors abhängig ist, werden diese Zellen nicht durch eine polyklonale Stimulierung bei einer primären Immunantwort angeregt, d.h. es werden nur antigenspezifische Zellen aktiviert. Die konstitutive Expression der TLR in 'memory' B Zellen ermöglicht eine polyklonale Stimulierung aller Zellen. Daraus konnte abgeleitet werden, dass in humanen B Zellen die TLR durch B Zellrezeptoren gesteuert werden und dass sie wichtig sind für eine primäre und sekundäre Immunantwort. Die Ergebnisse wurden in *Blood* 2003:101:4500-4504 veröffentlicht.

### ***Zwei Doktoranden des IRB wurden mit dem ASIRB-ROCHE Forschungspreis 2002 ausgezeichnet.***

Am 14. März 2003 erhielten Nadia Bernasconi und Elisabetta Traggiai den Forschungspreis 2002 von ASIRB (Associazione della Svizzera italiana per la Ricerca Biomedica) und Roche-Diagnostics für ihre Arbeiten über 'Polyclonal activation of human memory B cells and maintenance of serological memory'. Der Preis würdigt hervorragende Leistungen junger Forscher in der Schweiz mit dem Ziel die wissenschaftlichen Aktivitäten im Tessin zu fördern. Die ausgezeichnete Studie von Nadia Bernasconi und Elisabetta Traggiai sind Teil ihrer Promotionsarbeiten.