



Newsletter

Prof. Markus Thelen, PhD "Signal transduction" Gruppenleiter

NACHRICHTEN

Ruth Jacob besucht IRB.

IRB verlässt sich bei der Durchführung von wichtigen Forschungs- und Bildungsprogrammen auf die Großzügigkeit individueller Geldgeber. Ruth Jacobs und ihr verstorbener Ehemann Gustav waren wichtige Eckpfeiler für die Unterstützung des Internationalen PdD-Programms, welches bereits auf 18 Doktorabschlüsse zurückblicken kann. Das PhD-Programm zieht die hochkarätigsten Wissenschaftler der Welt an, die hier Vorlesungen halten und den PhD-Studenten Journal-Clubs bei IRB anbieten. Dieser intensive und privilegierte Kontakt zu führenden Wissenschaftlern ist eine der wesentlichen Besonderheiten des IRB PhD-Programms.

Frau Horten nahm in Begleitung ihrer Partner an einer Vorlesung von Antonio Lanzavecchia sowie an der Vorlesung von zwei Studenten, Martha Neagu und Dirk Baumjohann, teil.

Molinari erhält Forschungsstipendium.

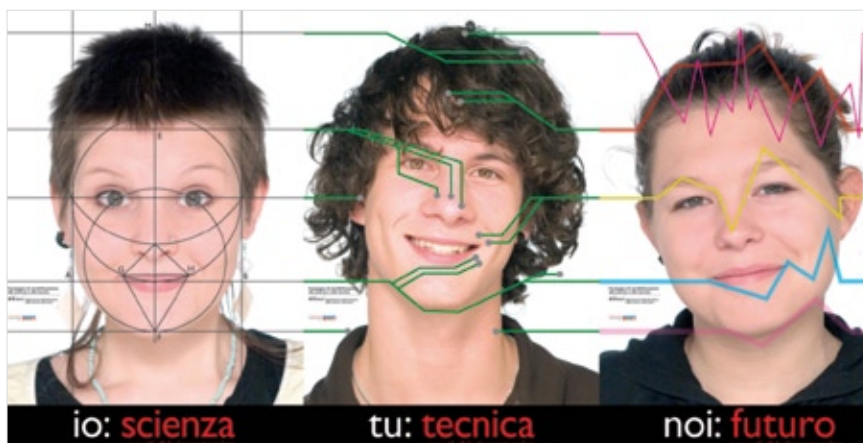
Am 21. März erhielt Maurizio Molinari im Hörsaal der Foundation Louis-Jeantet in Genf ein Forschungsstipendium der AETAS Swiss Foundation for Ageing Research für sein Projekt: "Verwendung von bestimmten Antikörpern und Intrabodies zur Regulierung der Abeta-Produktion".

PROJEKTE

Förderung wissenschaftlicher Karrieren.

Das Bildungsdepartement des Kantons Tessin startete zusammen mit der Faculty of Innovative Technology von SUPSI, dem Swiss National Center for Super Computing und IRB eine gemeinsame Initiative, um junge Menschen zu ermutigen, die Möglichkeiten einer wissenschaftlichen oder technologischen Karriere zu entdecken.

Die Kampagne "Noi: Futuro" (Wir: Zukunft), die sich an Mittelschüler richtet, hofft, eine wissenschaftliche und technologische Karriere interessant zu machen – vor allem auch für Schülerinnen. Die Statistiken belegen, dass



Poster of the campaign

in der Schweiz und in Europa die Anzahl der Studenten, die sich für eine wissenschaftliche oder technologische Karriere entscheiden, kontinuierlich zurückgeht.

Um diesen Trend entgegen zu wirken, wurde eine Arbeitsgruppe eingerichtet, die neue Informationswege finden soll, wie etwa einen Poster-Wettbewerb sowie eine Reihe von Veranstaltungen und Initiativen.

IRB wird an einer Reihe von Labor-Aktivitäten in der Immunologie teilnehmen, bei denen IRB-Wissenschaftler einer Gruppe von Studenten anhand praktischer Erfahrungen den Alltag der Immunologie-Forschung näher bringen. Weitere Themen sind:

- DTI 1: Thema "Roboter"
- DTI 2: Thema "Weltraum"
- DTI 3: Thema "Moderne Materialien"
- DTI 4: Thema "Internet/Web/Multimedia"
- CSCS: Thema "Moderne Visualisierung"

Für weitere Informationen:

- **DTI** (Dipartimento Technologie Innovative della SUPSI), Manno: Giambattista Ravano, Bernardo Zumthor
tel. 058-666.65.11
dti@supsi.ch

- **CSCS** (Centro Nazionale Svizzero di Supercomputing), Manno: Bernardo Zumthor
tel. 079-67.67.302
bernardo.zumthor@supsi.ch

- **IRB** (Istituto di Ricerca in Biomedicina), Bellinzona: Tom Brooks
tel. 091-820.03.27
thomas.brooks@irb.unisi.ch

Auch IRB trägt durch Schulprogramme seinen Teil dazu bei. In diesem Monat bekam IRB Besuch von drei Klassen:

- Am 26. März nahm eine Gruppe des Gymnasiums Lugano 2 unter der Leitung von Prof. Vismara an einer Präsentation und einer Tour von IRB sowie an einer informellen Vorlesung über Immunologie von Fabio Grassi teil.
- Am 28. März präsentierten sich David Jarossay und Marcus Thelen einer Gruppe von Schülern des Gymnasiums Bellinzona.
- Am 29. März präsentierte Maurizio Molinari die Arbeit seines Labors über die Alzheimer-Erkrankung.

These visits are an important opportunity for the IRB to participate in the local community and to expose young students to the world of scientific research.



Eine Gruppe von Studenten wartet auf die Vorlesung von Maurizio Molinari

Diese Besuche sind für IRB eine wichtige Gelegenheit, um an der örtlichen Gemeinschaft teilzunehmen und jungen Studenten die Welt der wissenschaftlichen Forschung näher zu bringen.

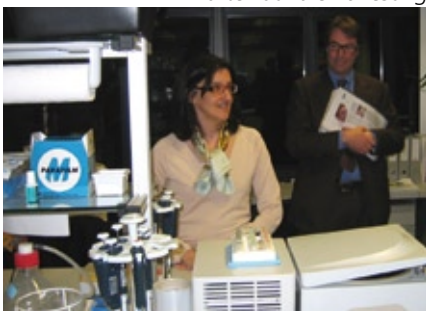
EVENTS

Am 21. März war der Lions Club von Locarno zu Gast bei IRB.

Als Teil der Bestrebungen, das Bewusstsein für IRB in der Öffentlichkeit zu steigern, empfing das Institut 30 Mitglieder des Lions Club von Locarno für eine Vorlesung von Mariagrazia Uggucioni und eine Besichtigung der Labors.



Warten auf die Vorlesung



Besichtigung der Labors



Besichtigung der FACS-Einrichtungen

Fabio Grassi, Markus Manz und Federica Sallusto erhielten eine Finanzierung vom Swiss National Fund.

FABIO GRASSI

Das Immunsystem schützt die Integrität des Organismus, indem es potenziell pathogene Modifizierungen in den unterschiedlichen Gewebeschichten aufspürt und jene Zellen zerstört, die derartige Modifizierungen aufweisen. Das Auftreten von T-Lymphozyten spielt bei der Immunreaktion eine entscheidende Rolle. Die Ausprägung des Prä-T-Zell-Rezeptors (Prä-TCR) in der Plasmamembran einer

unreifen T-Zelle im Thymus bestimmt die Zellausbreitung sowie die Differenzierung der T-Lymphozyten.

Nach Beendigung des Differenzierungsvorgangs migrieren die T-Zellen vom Thymus nach außen und besiedeln die äußeren



Fabio Grassi, MD

Lymphorgane wie Lymphknoten, Milz und Peyer-Plaques im Darm, wo die Immunreaktion ihren Ursprung hat. Eine Besonderheit, die die Prä-TCR von den meisten anderen Rezeptoren in der Zellmembran unterscheidet, ist die Transduktion eines Aktivierungssignals zum Zellinneren, unabhängig von der Interaktion mit einem Liganden. Diese Eigenschaft ist typisch für mutierte Rezeptoren, welche für neoplastische Transformationen, wie etwa Tumore, verantwortlich sind.

Unsere Experimente zielen darauf ab, die Mechanismen zu verstehen, die zu dieser Eigenschaft der Prä-TCR führen. Da Prä-TCR-Signale von einer Verlagerung der damit verbundenen CD3-Signalmodule in besondere Mikrobereiche der Membran, die als "Rafts" bezeichnet werden, sowie von Endosomen innerhalb der Zelle geprägt sind, bringen wir selektiv die CD3-Signalmodule zu diesen Zellbereichen in den Prä-TCR-negativen, unreifen T-Zellen.

Die Studie über die Auswirkungen der selektiven CD3-Verlagerung soll Aufschluss darüber geben, welche Rolle die Rafts und Endosome bei den unterschiedlichen Funktionen des Prä-TCR spielen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in Zusammenhang mit der Prä-TCR-Biologie ist das Onkogen-Potenzial eines solchen Rezeptors, das nach der T-Zellen-Differenzierung eine anormale Ausprägung annimmt. Das Vorliegen einer Prä-TCR-Ausprägung lässt sich dann tatsächlich auch bei einer Vielzahl akuter T-lymphoblastischer Leukämien (T-ALL) beim Menschen feststellen. Deshalb hat die Charakterisierung von Prä-TCR-Signalen mögliche Auswirkungen auf die Pathogenese von Leukämie und Lymphome sowie auf die Regulierung der T-Zellen-Aktivierung.

MARKUS GABRIEL MANZ, M.D

Dendritische Zellen (DCs) stellen eine heterogene Zellpopulation des Immunsystems dar, die ursprünglich durch ihre Fähigkeit definiert wurden, effiziente Abwehrstoffe gegen T-Zellen aufzuweisen. Einfach gesagt, teilen wir hier die DCs in zwei größere Untergruppen: konventionelle DCs (cDCs, z. B. klassische Gewebs-DCs und Langerhanssche Zellen) und plasmazytoide DCs (pDCs, auch natürliche Typ I Interferon produzierende Zellen, IPCs, genannt). DCs sind – mit Ausnahme von follikulären DCs – Teil des hämatopoetischen Systems. Bei Mäusen, und sehr wahrscheinlich auch bei Menschen, weisen In-vivo-cDCs und pDCs eine kurze Turnover-Zeit des In-vivo-Gleichgewichts von vier bzw. vierzehn Tagen auf. Da Gewebs-DCs und -IPCs überwiegend nicht teilbare Zellen sind, müssen sie über Zwischenstadien der hämatopoetischen Stammzellen (HSCs) kontinuierlich erneuert werden; dieser Vorgang bedarf einer empfindlichen Steuerung.



Markus Gabriel Manz, MD

Was sind die kritischen Faktoren, die die Entwicklung von In-vivo-cDC und -pDC bestimmen? Welche nachfolgenden Ereignisse müssen während der Differenzierung auftreten? Welche sind die wesentlichen Zytokine und Chemokine? Entlang welchen hämatopoetischen Verlaufs werden DC-Zwischenentwicklungen abgesondert? In welchen Bereichen tritt die DC-Differenzierung auf? Und welche Mechanismen sind dafür verantwortlich, dass die cDC- und pDC-Erneuerung von Stammzellen zu einem Dauerzustand und einer Entzündung führen? Mit verbesserten Technologien zur Reinigung nur für Minuten funktionsfähiger Zellfraktionen durch FACS, zur Aufspürung von in lebende Organismen übertragenen Zellen und zur Markierung und Zerstörung oder Herbeiführung einer Überexpression potenziell kritischer Gene bei Versuchstieren, mit der Verfügbarkeit von neu kombinierten Zytokinen und mit dem zunehmenden Fachwissen über angeborene Immunrezeptoren und deren Liganden ist es

nun möglich, wesentliche Fortschritte bei der Beantwortung all dieser Fragen zu machen. Es wurde z. B. bewiesen, dass DCs effizient von Stammzellen bzw. Monozyten in Flt3-Liganden oder GM-CSF-ergänzten In-vitro-Kulturen differenziert werden können, während bei lebenden Organismen der Flt3-Ligand in der DC-Differenzierung, jedoch nicht GM-CSF, als nicht redundantes Zytokin fungiert, wie durch eine Zerstörung, Injektion bzw. Überexpression von Zytokin im lebenden Organismus belegt wurde.

Wie andere auch, haben wir vor kurzem nachgewiesen, dass sich DCs von flt3-positiven hämatopoetischen Stammzellen durch einen lymphoiden und myeloiden Entwicklungsverlauf sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen von reifen flt3-positiven Zellen unterscheiden können. cDC- und pDC-Differenzierungen können durch eine Molekular-Interferenz mittels flt3-Signalen gehemmt werden, was wiederum zu einer Hochregulierung von endogen produzierten Flt3-Liganden führt.

Des Weiteren haben wir nachgewiesen, dass ein übermäßiges Auftreten von flt3-Rezeptoren sowohl die cDC- als auch die pDC-Entwicklung in lebenden Organismen sicherstellen wie auch verbessern kann.

Unsere Arbeitshypothese ist jene, dass die DC-Entwicklung, wie z. B. eine Erythropoese- oder Schilddrüsen-Hormonproduktion, durch positive und/oder negative Feedback-Komponenten an der Schnittstelle zum hämatopoetischen Immunsystems reguliert wird, um bei Bedarf im Falle eines Dauerzustands oder einer Entzündung eine adäquate DC-Regeneration sicher zu stellen. Wir schlagen vor, die Regulierung der DC-Differenzierung folgendermaßen anzugehen: a) durch Identifizierung eines frühzeitigen sequentiell-kritischen, dendritischen Zell-Einsatzes bei Hämato-Lymphopoese bei Mäusen und Menschen (Isolierung und vollständige Charakterisierung von potenziellen klonalen, dendritischen Stammzellen, CDPs); b) durch Untersuchung der für die dendritische Zellentwicklung relevanten Ausprägung und Funktion der Zytokin/Zytokin-Rezeptoren in Dauerzuständen sowie durch immunologische Tests an lebenden Mäusen (die Erzeugung und Evaluierung von Flt3-Liganden und GM-CSF-doppelt defizienten Mäusen, Flt-3-Liganden-/GM-CSF-/Mäusen, denen in ihrem hämatopoetischen Bereich zusätzlich M-CSFR fehlt, Erzeugung und Evaluierung von Flt3- und Flt3-Liganden-Reporter-mäusen); c) durch Tests zum Einfluss entzündlicher Immunstimulatoren auf die dendritische In-vitro- und In-vivo-Zell-Entwicklung (Abbildung der Expression pathogener Rezeptoren entlang des dendritischen Zell-Entwicklungsverlaufs und Testen der DC-Entwicklung unter Einfluss von pathogen-assoziierten In-vitro- und In-vivo

-Faktoren); und d) durch pharmakologische Eingriffe in die dendritische Zellentwicklung und Evaluierung der daraus resultierenden Auswirkungen auf die In-vivo- Immunreaktionen (Impfung, experimentelle Autoimmun-Enzephalitis und Graft-versus-Host Erkrankung).

Das Verständnis der DC-Erneuerung gibt nicht nur Aufschluss darüber, wie diese seltenen aber wichtigen Regulatoren des Immunsystems im Dauerzustand und bei Entzündungen produziert werden, sondern gibt auch wichtige Informationen darüber, wie gespeicherte Signale von eindringenden Krankheitserregern in eine frühe Hämatopoese integriert werden, um für eine effiziente Immunreaktion zu sorgen.

Des Weiteren wird das Wissen über die physiologische Neubildung von DCs wertvoll für die Entwicklung von neuen Strategien sein, um in diesen Prozess einzugreifen, um DC-gelenkte Immunreaktionen entweder zu steigern oder zu verbessern, z. B. bei Zuständen mangelnder Immunität, bei Autoimmunität oder bei allogenen Organtransplantationen und Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen.

FEDERICA SALLUSTO

Dieses Projekt ist die Fortsetzung einer andauernden Forschung über die Zellbasis von T-Zellen-Speicher und vor allem über die Zusammenhänge zwischen der Migrationsfähigkeit und der Effektor-Funktion.

Allgemeines Ziel ist die Identifizierung von Untergruppen von Speicher-T-Zellen, deren Rolle in der Immunreaktion sowie der Stimulatoren, deren Differenzierung von harmlosen T-Zellen stammt. Zurzeit konzentrieren wir uns auf fünf Hauptfragen, die sich in erster Linie auf das menschliche System und nötigenfalls auch auf das System von Mäusen beziehen.

- Das erste Ziel ist die Identifizierung von menschlichen Th17-Speicher-T-Zellen durch Oberflächen-Marker, um die Regulierung von IL-17 und die Expression anderer Zytokin-Gene in dieser Untergruppe zu verstehen, und um die Auslöser zu identifizieren, die die Th17-Differenzierung beim Menschen bewirken.
- Das zweite Ziel ist die Entwicklung eines Verfahrens, um mit hoch effizienten Kleinproben menschlicher Speicher-T-Zellen auf eine Vielzahl von Antigenen zu prüfen.
- Das dritte Ziel ist die Charakterisierung einer Population von selbst reagierenden T-Zellen, die, wie wir herausgefunden haben, bei Autoimmun-Patienten vermehrt vorhanden sind.

Des Weiteren werden wir anhand eines Maus-Modells die mögliche Rolle dieser T-Zellen bei der Erhöhung von Immun- und Autoimmunreaktionen untersuchen. Das vierte Ziel ist es,



Federica Sallusto, MD

anhand von in vivo-Versuchen zu verstehen, welches bei Mäusen die Basisbedingungen sind, die zu einer Differenzierung zwischen Central Memory- und Effector Memory-T-Zellen führen. Das fünfte Ziel ist die Untersuchung der Rolle von Effector- und Effector Memory-T-Zellen bei der Immunreaktion, besonders die Auswirkungen von deren Migration zu entzündeten Lymphknoten und ihre dortige Interaktion mit Abwehrstoff aufweisenden dendritischen Zellen. Diese Studien sollen die Kenntnisse über menschliche T-Zellen in normalem und erkranktem Zustand erweitern und wichtige Informationen für die Entwicklung wirkungsvoller Impfstoffe liefern, die in der Lage sind, eine adäquate Immunreaktion herbeizuführen.

VERANSTALTUNGSKALENDER

Donnerstag, 4. April 2007

Eric Prossnitz: "Östrogen-vermittelte Signaltransduktion durch GPR30".

Zellbiologie & Physiologie, Universität New Mexico, Albuquerque, Mexico

Freitag, 13. April, 2007

Angewandte Biosysteme: "Gen-Expression und Genotypen".

Applera Europe B.V., Rotkreuz Branch, Rotkreuz, Schweiz

Samstag, 21. April 2007

Marisa Jaconi: "Menschliche Embryonen-Stammzellen, Herz-Differenzierung und –Therapien: Befinden wir uns bereits in der Zukunft?"

Pathologie-Abteilung und Immunologie-Fakultät, Universität Genf, Schweiz

Donnerstag, 24. April, 2007

Cameron Simmons: "Erkrankungs-Pathogenese: Dengue-Fieber und H5N1-Grippe in Vietnam".

Universität Oxford, Abteilung Klinische Forschung, Krankenhaus für tropische Krankheiten, HCMC, Vietnam



Unser besonderer Dank gilt der Helmut Horten Stiftung