



Newsletter

Silvia Monticelli, Gruppenleiter "Cellular Immunology"

NEWS

Federica Sallusto und Greta Guarda.

TITELAUSGABE von NATURE IMMUNOLOGY L-selectin-negativer CCR7– Effektor- und Memory CD8+ T-Zellen treten in Lymphknoten ein und töten dendritische Zellen Nature Immunology Juni 2007 Nach einem in dieser Woche online in Nature Immunology veröffentlichten Bericht können bewaffnete 'Killerzellen' erneut in Lymphknoten eintreten um dendritische Zellen – ein spezialisierter Typ von Immunzellen – zu zerstören. Ein solches Abtöten antigen-spezifischer T-Zellen reduziert das weitere Priming naiver Immunzellen von ähnlicher Spezifität verhindert damit eine exzessive Immunzellenaktivierung. Die Ergebnisse kehren früher vorherrschende Vorstellungen darüber, dass Lymphknoten restriktive Umgebungen bieten, die den Eintritt aktivierter T-Zellen verhindern, ins Gegenteil um.



Nature Immunology

Zusammen mit seinen Kollegen hat Sallusto gezeigt, wie 'ruhende' Lymphknoten weiter den Eintritt zuvor aktivierter Immun-Killerzellen, auch Effektor-/Memory CD8+ T-Zellen genannt, verhindern. Als Reaktion auf Entzündungssignale, die während einer Infektion auftreten, werden Lymphknoten aktiviert und senden vorübergehend ein chemisches Signal namens CXCL9 und rekrutieren Memory T-Zellen direkt aus der Blutbahn. Diese Memoryzellen senden wiederum einen Rezeptor namens CXCR3 aus, der CXCL9 erkennt. Zusätzlich zur Überprüfung weiterer Immunaktivierung bietet der EXCL9 Eingangspfad eine Möglichkeit zur Bekämpfung von Pathogenen, darunter solchen Viren wie dem

HIV, die sich im Lymphknotengewebe replizieren. Diese Studie sollte also für diejenigen, die auf eine effektivere Impfung und eine Verbesserung der Effektivität hinweisen, lehrreich sein.

Die Arbeit wurde von Greta Guarda ausgeführt, die in der darauf folgenden Woche ihre von Federica Sallusto vom IRB und Prof. Hans Acha-Orbea vom Institut für Biochemie der Universität Lausanne betreute Dissertation unter dem Titel "GENERATION AND FUNCTION OF MOUSE CENTRAL MEMORY AND EFFECTOR MEMORY T CELLS" verteidigt hat.



Federica Sallusto und Greta Guarda

Gates Foundation Grand Challenge.

Vom 4. bis zum 6. Juni trafen sich die Teilnehmer des Gates Grand Challenge 4 in Lugano zu einem Scientific Progress Meeting. IRB-Forscher Markus Manz und sein Team sind Teil dieses renommierten internationalen Teams und hoch motiviert der Gates Foundation Grand Challenge Nr. 4 unter dem Titel: "Verlässliche Testsysteme für neue Impfstoffe entwickeln" zu entsprechen.

Die 65 Teilnehmer der Tagung konnten während einer intensiven, dreitägigen Sitzung in Lugano Ideen und Erfahrungen austauschen. Die nächste Tagung wird in Kapstadt in Südafrika stattfinden. Ziel dieser Tagung ist es, Mitforschende auf den neuesten Stand zu bringen und potentielle, zu lösende Probleme zu identifizieren.

Hintergrund der sog. Großen Herausforderungen: Im Januar 2003 erklärte Bill Gates die Einrichtung einer medizinischen Forschungsinitiative, die sich auf die Identifizierung von Lösungen zu kritischen Problemen in der Weltgesundheit konzentrieren

sollte. Seitdem haben Wissenschaftler und Gesundheitsexperten in aller Welt zusammengearbeitet, um diese "Großen Herausforderungen der Gesundheitspolitik" zu definieren und Vorschläge zu deren Lösung zu entwickeln.

Warum Große Herausforderungen?

Diese Initiative der Großen Herausforderungen in der Gesundheitspolitik zielt darauf hin ab, kreative Geister in allen wissenschaftlichen Disziplinen – darunter auch diejenigen, die traditionell nicht an der Weltgesundheitsforschung teilgenommen haben – in die Arbeit an entscheidenden Problemen miteinzubeziehen, denen normalerweise nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Diese 14 Großen Herausforderungen in der Gesundheitspolitik dienen sieben langfristigen Zielen zur Verbesserung der Gesundheit in den Entwicklungsländern:

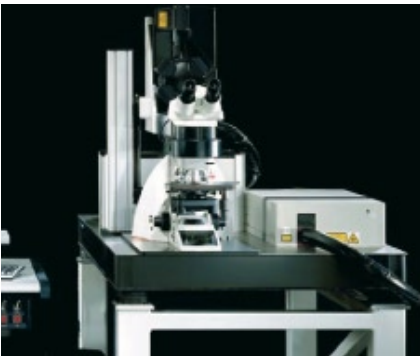
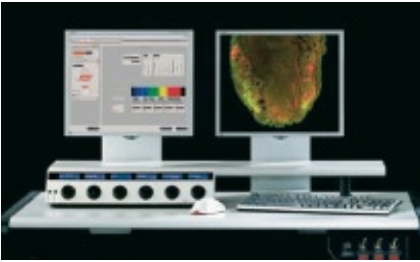
- **Ziel 1** – Verbesserung im Bereich der Impfung in der Kindheit
- **Ziel 2** – Erschaffung von neuen Impfstoffen.
- **Ziel 3** – Kontrolle von Insekten, die Krankheitserreger übertragen
- **Ziel 4** – Verbesserung der Ernährung zur Gesundheitsförderung
- **Ziel 5** – Verbesserung der Medikamententherapie von Infektionskrankheiten
- **Ziel 6** – Heilung latenter und chronischer Infektionen
- **Ziel 7** – Exakte und wirtschaftlich vertretbare Messungen von Gesundheitsstandards in den Entwicklungsländern.

Die Partner dieser Initiative sind die Bill & Melinda Gates-Stiftung, die Canadian Institutes of Health Research, die Foundation for the National Institutes of Health und der Wellcome Trust.

Geldbeschaffung-Ziel erreicht!

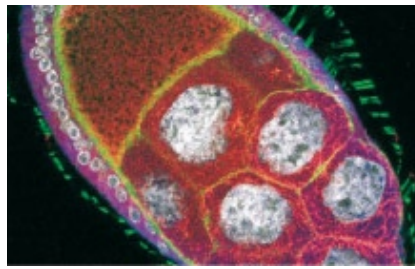
Der Schweizer Nationalfonds hat kürzlich erklärt, die Hälfte der Kosten eines hochentwickelten Mikroskops zu übernehmen. Die Großzügigkeit einer örtlichen Stiftung stellt die Finanzierung der anderen Hälfte der Kosten von 850.000 für das Instrument sicher. Dieser neueste Schritt bei der Verbesserung

der Infrastruktur des IRB unterstreicht die strategische Bedeutung der Verbesserung der den Wissenschaftler des IRB bei ihren ehrgeizigen Programmen zur Verfügung stehenden Instrumente. Im Rahmen seines R'EQUIP Programmes (Ausstattung der Forschung) unterstützt der Schweizer Nationalfonds (SNF) den Kauf, die Entwicklung und Modernisierung (Aufwertung) von Forschungsausstattungen, die für den Start neuer Forschungseinrichtungen von entscheidender Bedeutung sind. Auf vielen Forschungsgebieten hängt der Erfolg vom Vorhandensein qualitativ hochwertiger Ausstattung ab.



In den vergangenen Jahren sind die Investitionen für solche wissenschaftliche Ausstattung auf ein vergleichbar geringes Niveau zurückgegangen. Der SNF hat es sich zum Ziel gesetzt, mit seinem R'EQUIP-Programm diesem Trend entgegenzuwirken, bevor irgendwelche Defizite in der Infrastruktur der nationalen Forschung sichtbar werden. Eine fortschrittliche Darstellungstechnologie ist für die zeitgemäße, konkurrenzfähige biomedizinische Forschung von entscheidender Bedeutung und das Fehlen einer solchen Ausstattung in Ticino hat die Entwicklung zahlreicher Projekte blockiert. Der beim SNF gestellte, erfolgreiche Antrag auf Finanzierung zeigt, wie 6 unabhängige Forschungsprojekte mit Relevanz für die Bereiche Immunologie, Hämatologie, AIDS und Alzheimer, jeder dieser Bereiche aus einer anderen durch den SNF finanzierten Gruppe, durch den Zugang zu dieser neuen Mikroskopausstattung vorangebracht werden. Dabei sind diese Projekte nur "die Spitze des Eisberges", wenn man bedenkt, welches enorme Potential die Nutzung fortgeschrittenster Mikroskopie durch die Forscher des IRB und dessen Partner-instituten realisieren können.

Basiskonzept: Das Prinzip konfokaler Dar-



stellung wurde im Jahre 1957 durch Marvin Minsky patentiert. Bei einem konventionellen (d.h. Vollfeld-) Fluoreszenzmikroskop wird die komplette Probe mit Licht aus einer Lichtquelle geflutet. Im Gegensatz dazu verwendet ein Konfokalmikroskop nur eine punktuelle Beleuchtung und eine Lochblende in einer optisch verbundenen Ebene vor dem Detektor um die nicht im Fokus befindlichen Informationen zu eliminieren. Nur das Licht innerhalb der Fokusebene kann wahrgenommen werden (Feldbilder).

Da bei der Konfokalmikroskopie zu einem bestimmten Zeitpunkt nur ein einzelner Punkt beleuchtet wird, erfordert die 2D- oder 3D-Darstellung das Scannen über ein regelmäßiges Raster (d.h. ein rechteckiges Muster paralleler Scanlinien) in der Probe.

Die Dicke der Fokusebene wird vor allem durch das Quadrat der numerischen Apertur der Objektivlinse und auch durch die optischen Eigenschaften der Probe und den ambienten Index der Refraktion bestimmt.

Menschliche Antikörper gegen die Vogelgrippe.

Antikörper von Überlebenden der Vogelgrippe effektiv bei der Neutralisierung der H5N1-Kette. Nach den Auffassungen eines internationalen Wissenschaftsteams tragen Erwachsene, die sich von der potentiell tödlich verlaufenden H5N1-Kette des Vogelgrippenvirus erholt haben, möglicherweise den Schlüssel zu zukünftigen Behandlungen des Virus in sich. In einer heute in der Open Access-Zeitschrift PLoS Medicine veröffentlichten Studie haben die Forscher nachgewiesen, wie spezifische, aus Vogelgrippeüberlebenden in Vietnam entnommene Antikörper im Labor reproduziert werden können und sich bei der Neutralisierung des Virus sowohl invitro als auch bei Mäusen als effektiv herausgestellt haben. Der H5N1-Grippenvirus hat die Erkrankung und den Tod von Millionen Vögeln auf der ganzen Welt verursacht und ist immer wieder auch auf Menschen übertragen worden.

Mitte März 2007 lagen der Weltgesundheitsorganisation Berichte über 306 bekannte Fälle vor, davon 185 mit tödlichem Verlauf. Durch Antonio Lanzavecchia in Zusammenarbeit mit der Klinik für Tropische Krankheiten in Ho Chi Minh-Stadt, Vietnam, und dem

National Institute of Allergy and Infectious Diseases in Bethesda, USA, erarbeitete Berichte haben gezeigt, dass sich monoklonale Antikörper, die aus dem Blut menschlicher H5N1-Überlebender gebildet wurden, sowohl bei der Verhinderung einer Infektion bei Mäusen als auch der Neutralisierung des Virus bei bereits Infizierten effektiv erwiesen hat.

Diese Forschung war bereits durch die Finanzierung des britischen Wellcome Trust vorangetrieben worden und wird nun auch durch Stipendien des National Institute of Health in den USA und den Schweizer Nationalfonds unterstützt.

Die Wissenschaftler haben herausgefunden, dass die Antikörper Mäusen, die anschließend mit der vietnamesischen H5N1-Kette infiziert wurden, signifikante Immunität geboten haben. Dies reduzierte die in den Lungen angefundene Menge des Virus und verhinderte fast vollständig, dass der Virus das Hirn oder die Milz erreichte. Bei denjenigen Menschen in Vietnam, die an der H5N1-Kette gestorben sind, hatte sich der Virus von den Lungen aus verbreitet; dies war bei den Überlebenden nicht der Fall. "Wir haben nachgewiesen, dass diese Technik zur Verhinderung der Infektion mit dem H5N1-Vogelgrippenvirus bei Mäusen bzw. zu dessen Neutralisierung beitragen kann," sagt Dr Cameron Simmons, ein Wissenschaftler des Wellcome Trust an der Klinischen Forschungseinheit der Universität von Oxford in Vietnam. "Wir sind optimistisch, dass diese Antikörper im Einsatz zur richtigen Zeit und in der richtigen Menge auch für Menschen mit H5N1-Infektionen einen klinischen Vorteil bieten könnten."

"Insbesondere haben wir herausgefunden, dass es möglich war, die Behandlung bis zu 72 Stunden nach der Infektion einzusetzen. Dies ist für uns von besonderer Wichtigkeit, da mit dem Virus infizierte Menschen dazu neigen, ihre örtliche Gesundheitseinrichtung nicht vor Ablauf mehrerer Tage nach Einsetzen der Erkrankung aufzusuchen."

"Wir können nicht mit Sicherheit sagen, dass ein seuchenartig verbreiteter Grippevirus der H5N1-Kette ähneln wird, die wir untersucht haben oder dass die durch unsere Technik erschaffenen monoklonalen Antikörper in der Lage sind, einen solchen Virus zu beherrschen," sagt Professor Lanzavecchia. "Nichtsdestotrotz sind wir durch die breiten Neutralisierungsaktivität dieser Antikörper im Labor und die geringen erforderlichen Dosen ermutigt." Zugefügte Antikörper einzusetzen hat bereits eine lange Tradition. Während der Spanischen H1N1-Grippe im Jahre 1918 gab es vielfache Berichte von Ärzten, die mit der Krankheit infizierte Patienten mit Blut von Überlebenden behandelten. Ein kürzlicher Bericht weist darauf hin, dass diese Behand-

lung mit einer Halbierung der Sterberate einherging. Eine direkte Blutzugabe trägt jedoch ein Infektionsrisiko mit anderen Bluterkrankungen wie Hepatitis C und HIV.

Diese Studien liefern den konzeptuellen Beweis, dass vollständig menschliche mAbs (monoklonale Antikörper) aus dem peripheren Blut konvaleszierender Patienten rasch gewonnen werden können und dass diese mAbs bei der Verhinderung und Behandlung von H5N1-Infektionen in Mausmodellen effektiv sind. Eine Gruppe von neutralisierenden, kreuzreaktiven mAbs könnte sich bei der Prophylaxe oder der Begleittherapie von menschlichen H5N1-Erkrankungen als hilfreich erweisen.

Jahre 1998 mit der Zielsetzung gegründet die wichtigen historischen, künstlerischen und landschaftlichen Zeugnisse der "Collina Alta" von Monte Carasso bei Bellinzona wiederzubeleben. Der "Campus" schließt mehrere Gebäude, ein Restaurant, eine Jugendherberge und Seminarräume ein.

Ein in Monte Carasso am 4. und 5. Juni 2007 stattgefundener Kurs in Signaltransduktion.

Der Ferienort Curzütt oberhalb von Monte Carasso bot den idealen Hintergrund für ein intensives Seminar zur Signaltransduktion.



Curzütt

Der zweitägige Kurs wurde vom IRB angeboten und von Studenten der Universität und dem IRB besucht. Rolf Spirig, Tatjana Petkovic, Nicole Spiegl, Flurina Clement, Svenja Jünger, Kathrin Gollmer, Thusitha Gajanayake, Christina Helbig, Silvia Volpe, Tiziana Apuzzo, Tito Cali, Olivier Urwyler, José Gorrasi, Priska Lochmatter, Annika Quast. Dabei wurden die folgenden Themen diskutiert:

- Kalziumabhängige Signalübertragung, Lipide und Proteinkinasen bei der Zellaktivierung Marcus Thelen (IRB, Bellinzona).
- Hypoxie und zelluläre Reaktionen auf Sauerstoff Christian Frei (Institute of Cell Biology, ETHZ)
- Der mitochondriale Todesweg und dessen Regulierung bei Erkrankungen Hans-Uwe Simon (Institut für Pharmazie, Universität Bern).
- Signalübertragung von Todesrezeptoren und Zytotoxizität Thomi Brunner (Institut für Pathologie, Universität Bern).
- ER-Stress Maurizio Molinari (IRB, Bellinzona).

Am letzten Tag der Konferenz wurden Prüfungen durchgeführt.

Zum Veranstaltungsort: Die Fondazione Curzütt - San Barnard wurde im



Unser besonderer Dank gilt der Helmut Horten Stiftung