L'Istituto di ricerca in biomedicina

Antonio Lanzavecchia, Direttore IRB

Una breve storia

In Ticino esistono da tempo diversi laboratori attivi nel campo della ricerca biomedica, in particolare nel campo dell'oncologia, della microbiologia e della patologia. L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) è stato fondato allo scopo di potenziare ulteriormente la competitività del nostro cantone in questo settore strategico e di favorirne una più ampia integrazione nel contesto scientifico nazionale e internazionale. Annovera tra i fondatori personalità di spicco del cantone nel campo scientifico, medico, politico e finanziario ed è sostenuto dalla città di Bellinzona, dal Cantone Ticino, dalla Confederazione Svizzera e da fondazioni private. La Fondazione Helmut Horten è lo sponsor principale e il suo contributo iniziale ha permesso l'acquisto di gran parte delle attrezzature e permette di coprire una parte significativa delle spese di gestione per i primi cinque anni di attività. L'istituto é ospitato nello stabile Fabrizia, un edificio in vetro e acciaio disegnato dall'architetto Luigi Snozzi, che offre 1.400 metri quadrati suddivisi tra laboratori, locali tecnici, stabulario, uffici, sala seminari e biblioteca (v. foto di fianco).

La missione dell'IRB è di dare un contributo originale alla ricerca biomedica nel campo dell'immunologia e della biologia cellulare e di formare ricercatori a livello *graduate* e *postgraduate*. Inoltre l'IRB vuole fungere da incubatore per idee innovative e, grazie alla sua posizione geografica, costituire un *trait d'union* tra il nord della Svizzera e l'Italia.

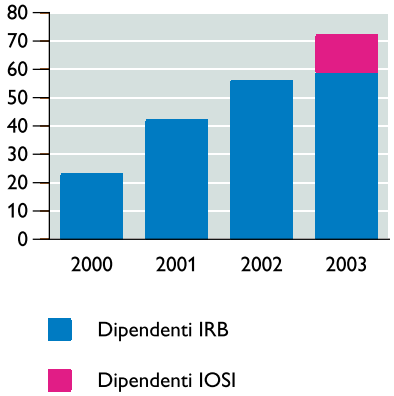
L'IRB offre un esteso supporto tecnico e logistico con laboratori attrezzati, un servizio di citofluorimetria e *cell sorting*, un laboratorio di sicurezza di livello 3 per la manipolazione di agenti patogeni, uno stabulario e un efficiente servizio informatico.

Dopo soli tre anni dalla costituzione dell'IRB, possiamo già tracciare un bilancio positivo. L' IRB è cresciuto non solo come dimensione (da 6 a 10 gruppi di ricerca, per un totale di 59 collaboratori provenienti da 15 nazioni differenti) (v. figg. A e B e lo schema a pag. 96) ma soprattutto in produttività ed ha già acquisito visibilità a livello internazionale. Lo testimoniano le ben 91 pubblicazioni su riviste internazionali ad elevato "impact factor" (vedi la lista delle pubblicazioni a pag. 98).

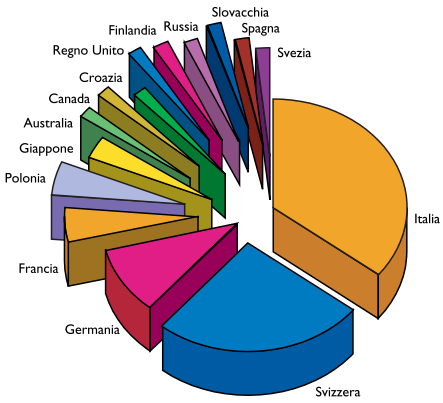
Lo stabile Fabrizia che ospita l'IRB

«L'IRB è cresciuto non solo come dimensione, ma soprattutto in produttività, ed ha acquistato visibilità a livello internazionale.»

A Dipendenti attivi all'IRB, dal 2000



B Dipendenti all'IRB, per nazionalità, nel 2003



I temi di ricerca

Le ricerche svolte all'IRB mirano a meglio comprendere i meccanismi di difesa dell'organismo nei confronti di agenti infettivi, cellule tumorali e processi degenerativi. Per questo motivo, le scoperte che ne derivano sono particolarmente vicine all'applicazione clinica. Di seguito sono elencati alcuni esempi.

La trascrizione dei geni

L'identità e la funzione delle diverse cellule del nostro organismo dipendono dalla utilizzazione selettiva (trascrizione) di alcuni tra i circa 30.000 geni che compongono il nostro patrimonio genetico. Il gruppo di Gioacchino Natoli ha dimostrato che la trascrizione di alcuni geni coinvolti nella risposta infiammatoria è regolata dalla struttura della cromatina, cioè delle proteine intorno alle quali è avvolto il DNA. In risposta a certi stimoli infiammatori, le cellule del sistema immunitario "aprono" la cromatina associata a questi geni aumentandone l'accessibilità e permettendone quindi la trascrizione. Il gruppo di Klaus Karjalainen ha identificato due geni unicamente trascritti nel timo, l'organo deputato alla produzione dei linfociti T responsabili dell'immunità cellula-mediata. La funzione di questi geni è studiata mediante tecniche di attivazione genica. L'IRB è attrezzato per analizzare la sequenza degli acidi nucleici, e l'espressione dei geni mediante tecniche di PCR quantitativa e di *microarray*.

Struttura e funzione delle proteine

La sintesi delle proteine necessita di un rigoroso "controllo di qualità" per evitare l'accumulo di proteine non funzionali e potenzialmente tossiche (v. fig. C). Il gruppo di Maurizio Molinari ha recentemente chiarito il ruolo di EDEM nel ciclo che controlla la qualità delle proteine di nuova sintesi e promuove la degradazione di quelle non funzionali. Un difetto nel controllo di qualità delle proteine è alla base non solo di rare malattie genetiche, ma anche di gravi malattie degenerative come l'Alzheimer. Tre gruppi di ricerca, guidati da Marcus Thelen, Mariagrazia Uguccioni e Basil Gerber, studiano l'interazione tra le chemochine e i loro recettori ed hanno decodificato la specificità di queste interazioni (Fig. D). Le chemochine sono proteine che guidano la migrazione di leucociti nei tessuti infiammati, e svolgono un ruolo essenziale per il corretto funzionamento del sistema immunitario. I ricercatori dell'IRB hanno sviluppato inoltre metodiche per produrre proteine di membrana in forma solubile mediante tecniche di ingegneria genetica ed espressione in cellule di drosofila.

Cellule dendritiche e cellule staminali

Le cellule dendritiche sono le sentinelle del sistema immunitario, in quanto sono in grado di riconoscere prodotti batterici e virali e di stimolare la risposta dei linfociti T. Il gruppo di Federica Sallusto ha caratterizzato l'origine e la differenziazione delle cellule dendritiche umane a partire dai monociti e ne ha chiarito i meccanismi di maturazione e di interazione con i linfociti T. Questi studi forniscono una base razionale per l'uso delle cellule dendritiche come adiuvanti nelle terapie anti tumorali.

Le cellule staminali sono cellule pluripotenti in grado di generare continuamente cellule differenziate e al tempo stesso di automantenersi (v. fig. E). Il gruppo di Markus Manz ha dimostrato che cellule staminali ematopoietiche umane sono in grado di ricostituire un sistema immunitario umano se iniettate in topi immunodeficienti. Queste chimere possono essere utilizzate per studiare malattie infettive o degenerative umane in un modello murino.

L'IRB in cifre

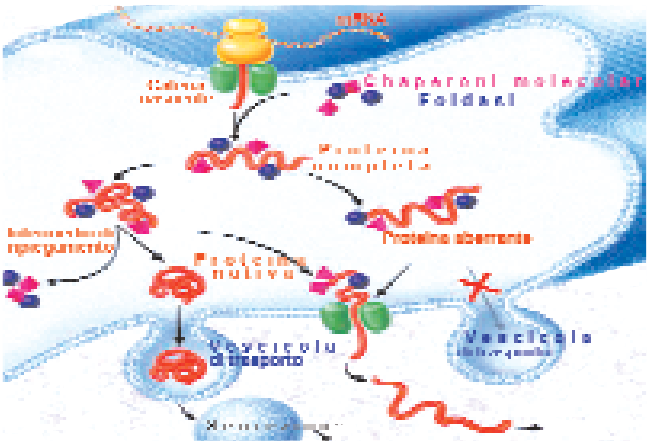
10 direttori di ricerca
Basil Gerber
Fabio Grassi
Klaus Karjalainen
Antonio Lanzavecchia
Markus Manz
Maurizio Molinari
Gioacchino Natoli
Federica Sallusto
Marcus Thelen
Mariagrazia Uguccioni

49 collaboratori
20 studenti di dottorato
19 postdoc
6 tecnici di laboratorio
3 collaboratori amministrativi
1 addetto al servizio tecnico

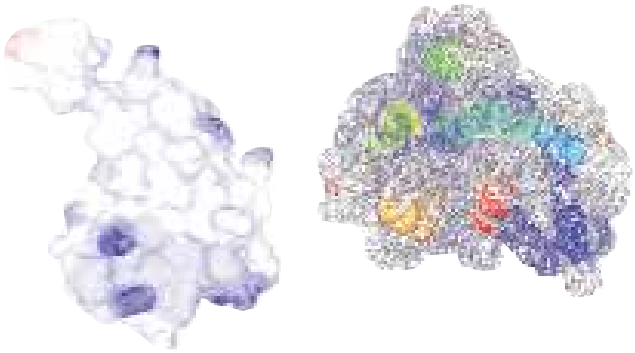
40 progetti di ricerca
Rapporto annuale 2002
(http://www.irb.unisi.ch/main.asp?page=news)

Collegamenti utili
http://www.irb.unisi.ch
http://www.helmut-horten-stiftung.org

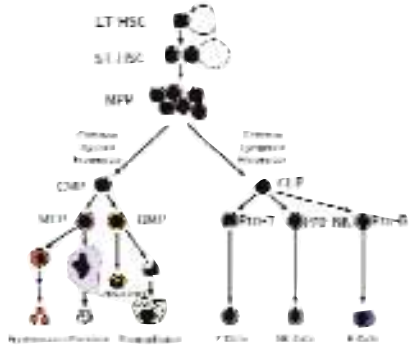
La sintesi delle proteine



D Modello tridimensionale della struttura di una chemochina e di un recettore per chemochine



Le cellule staminali ematopoietiche



Vaccinazione e memoria immunologica

La vaccinazione induce l'espansione e la differenziazione dei linfociti T e B specifici per un certo antigene che persistono per tutta la vita come linfociti della memoria. Queste cellule conferiscono un'immediata protezione nonché la capacità di generare risposte secondarie in seguito ad un nuovo incontro con lo stesso antigene. I gruppi di Federica Sallusto e Antonio Lanzavecchia hanno identificato diversi tipi di linfociti della memoria con diversa funzione. I linfociti T e B della memoria si comportano come le cellule staminali in quanto sono in grado di automantenersi generando al tempo stesso cellule terminalmente differenziate che svolgono attività protettiva. Questi studi hanno un risvolto pratico siccome permettono di valutare la qualità della risposta immunitaria indotta e di trovare quindi più efficaci procedure di vaccinazione.

Immunità e tumori

Dalla primavera del 2003 l'IRB ospita l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI). I ricercatori dello IOSI sono impegnati in indagini molecolari e farmacologiche, in particolare nel campo dei linfomi. La loro presenza all'IRB permette di sviluppare sinergie nell'ambito della ricerca sui meccanismi di linfomagenesi e di immunoterapia dei tumori. Particolarmente attivi all'IRB sono i gruppi di Fabio Grassi, che studia il ruolo di un recettore caratteristico dei timociti e presente in alcune leucemie, e di Mariagrazia Uguccioni, che studia il ruolo delle chemochine nei linfomi.

Organizzazione e finanziamento

L'IRB è retto da un Consiglio di Fondazione che determina le linee guida e approva il bilancio. Il Direttore è responsabile della conduzione scientifica e della pianificazione delle attività. Il Consiglio di Fondazione e il Direttore sono affiancati da un Consiglio scientifico, composto da scienziati di fama internazionale, che garantisce che vengano rispettati elevati standard qualitativi sia nella selezione del personale che nella conduzione dei lavori di ricerca (v. riquadro a pag. 98).

L'IRB riceve finanziamenti dalla Fondazione Helmut Horten, dalla Città di Bellinzona, dal Cantone Ticino e dalla Confederazione, nonché da numerosi donatori privati. Una quota crescente del budget è coperta da mandati di ricerca o borse di studio di agenzie come il Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca, la Lega Svizzera contro il Cancro, l'Unione Europea, il National Institute of Health americano, e le Fondazioni Max Cloetta e San Salvatore.

Attività didattica e collaborazioni scientifiche

Dal momento che non vi è una facoltà di scienze biomediche in Ticino, l'IRB ha stabilito accordi con università svizzere ed estere per il conseguimento del titolo di dottore in biologia. Attualmente venti studenti svolgono un programma di dottorato presso l'IRB. Dopo aver selezionato il mentore accademico più appropriato per ciascuno studente, il lavoro sperimentale viene condotto interamente all'IRB, sotto la supervisione diretta di

Consiglio di fondazione dell'IRB

Prof. Giorgio Noseda, *Presidente*, Primario Cardiologia, Ospedale Civico, Lugano
Avv. Paolo Augustoni, *Vice Presidente*, Sindaco della Città di Bellinzona
Prof. Jean-Claude Piffaretti, *Segretario*, Vice Direttore dell'Istituto Cantonale di Microbiologia, Bellinzona
Dr. Gianni Aprile, Direttore della Banca della Svizzera Italiana, Lugano
Prof. Marco Baggiolini, Presidente dell'Università della Svizzera Italiana, Lugano
Prof. Franco Cavalli, Primario Oncologia e Direttore IOSI, Ospedale San Giovanni, Bellinzona
Dr. Carlo Maggini, Direttore dell'Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona
Prof. Claudio Marone, Primario Medicina, Ospedale San Giovanni, Bellinzona
Prof. Mauro Martinoni, Capo ufficio degli studi universitari, Dipartimento dell'educazione, della cultura e dello sport, Bellinzona
Avv. Dick Marty, Consigliere agli Stati
Dr. Romano Mellini, Già Direttore della Banca Stato, Bellinzona
Dr. Alberto Togni, Vice Presidente del Consiglio di Amministrazione dell'Unione di Banche Svizzere, Zurigo

Dottorati di ricerca

Venti studenti stanno attualmente svolgendo, presso l'IRB, il loro lavoro sperimentale per l'ottenimento del Dottorato di Ricerca. Dall'inizio delle attività all'IRB, quattro hanno già ottenuto il titolo di dottore:

Anja Langenkamp
"The critical role of dendritic cells for T cell priming and differentiation", Università di Witten/Herdecke (Germania)

Elisabetta Traggiai
"Studio della reattività T alla proteina basica della mielina nei pazienti affetti da schlerosi multipla", Università di Firenze (Italia)

Mara Messi
"Regulation of cytokine gene expression in human effector and memory T lymphocytes", Università di Berna

Nadia Bernasconi
"Selective response of human memory B cells to policlonal activators: a mechanism maintaining serological memory", Università di Friun direttore di laboratorio. Il programma di dottorato include seminari, lezioni, corsi estivi e ritiri annuali con dottorandi affiliati ad altre università svizzere (v. riquadro).

L'IRB organizza seminari, incontri scientifici e workshops. Dalla sua apertura ha ospitato 132 seminari tenuti da ricercatori di fama internazionale provenienti da tutto il mondo. Inoltre l'IRB ha organizzato il congresso Annuale della Società Svizzera di Immunologia ed Allergologia tenutosi a Lugano nel marzo 2002 e un *workshop* dal titolo "Immunological memory and vaccination" tenutosi al Monte Verità lo scorso luglio.

Come partner attivo nella rete della ricerca scientifica, l'IRB ha instaurato delle cooperazioni con altri istituti di ricerca nazionali ed internazionali e con aziende biotecnologiche e farmaceutiche. Inoltre i ricercatori dell'IRB svolgono attività didattiche presso diverse Università svizzere ed estere.

Biopolo Ticino

L'IRB partecipa come membro fondatore dell'Associazione Biopolo Ticino, di cui ne ospita gli uffici (v. l'articolo a p. 105). L'obiettivo di questa associazione è di catalizzare e sostenere il processo d'integrazione (attività di ricerca di base, industriale e finanziaria) nel settore delle scienze della vita in Ticino, e di promuovere le competenze ticinesi al di fuori del cantone.

Concludendo, l'IRB, oltre alla produzione scientifica già apprezzata a livello internazionale, sta svolgendo un ruolo significativo nella formazione del personale scientifico e tecnico, creando quel tessuto necessario per attività imprenditoriali legate alle biotecnologie. Queste ultime rappresentano un'opportunità strategica per proiettare il cantone Ticino in un contesto internazionale.

Pubblicazioni

Pubblicazioni selezionate tra quelle dell'anno scorso e di quest'anno. Per un elenco completo: http://www.irb.unisi.ch/main.asp?page=publications

p38-dependent marking of inflammatory genes for increased NF-KB recruitment, Saccani S, Pantano S, Natoli G, Nature Immunology 2002; 3:69-75

Analyzing co-translational protein folding and disulfide-formation by diagonal SDS polycrylamide gel electrophoresis, Molinari M, Helenius A, Method Enzymology 2002; 348:35-42

Role of molecular chaperones in viral glycoprotein folding, Molinari M, Helenius A, In Intracellular and persistent infections, Nobel Symposium 2002; 106, Elsevier, 1-10

T cell priming by dendritic cells: thresholds for proliferation, differentiation and death and intraclonal functional diversification, Langenkamp A, Casorati G, Garavaglia C, Dellabona P, Lanzavecchia A, Sallusto F, European Journal of Immunology 2002; 32:2046-2054

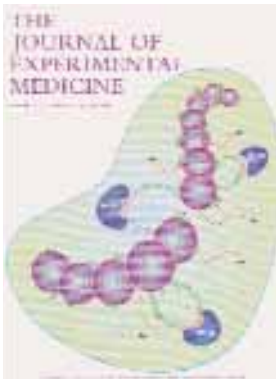
Quantifying the energetics of cooperativity in a ternary protein complex Andersen PS, Schuck P, Sundberg EJ, Geisler C, Karjalainen K, Mariuzza RA, Biochemistry 2002; 41:5177-84

Structures of two streptococcal superantigens bound to TCR beta chains reveal diversity in the architecture of T cell signaling complexes, Sundberg EJ, Li H, Llera AS, McCormick JK, Tormo J, Schlievert PM, Karjalainen K, Mariuzza RA, Structure 2002; 10:687-99

Folding of viral glycoproteins in the endoplasmic reticulum, Molinari M, Virus Research 2002; 82:83-86

Sequential assistance of molecular chaperones and transient formation of covalent complexes during protein degradation from the ER, Molinari M, Galli C, Piccaluga V, Pieren M, Paganetti P, Journal of Cell Biology 2002; 158:247-257

«Dalla sua apertura l'IRB ha ospitato 132 seminari tenuti da ricercatori di fama internazionale.»



Dynamic changes in histone H3 lysine 9 methylation occurring at tightly regulated inducible inflammatory genes, Saccani S, Natoli G, Genes and Development 2002; 16:2219-2224

Early post-natal death and motor disorders in mice congenitally deficient in calnexin expression, Denzel A, Molinari M, Martin JE, Velmurgan S, Brown S, Stamp G, Owen MJ, Molecular Cellular Biology 2002; 22:7398-7404

Effects of the adjuvant cholera toxin on dendritic cells: stimulatory and inhibitory signals that result in the amplification of immune responses, Gagliardi MC, Sallusto F, Marinaro M, Vendetti S, Riccomi A, De Magistris MT, International Journal of Medical Microbiology 2002;291:571-575

Optimizing anti-CD3 affinity for effective T cell targeting against tumor cells, Bortoletto N, Scotet E, Myamoto Y, D'Oro U, Lanzavecchia A, European Journal of Immunology 2002; 32:3102-3107

Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitos, Manz MG, Miyamoto T, Akashi K, Weissman IL Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2002;99:11872

Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions, Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, Peters W, Charo I, Weissman IL, Cyster JG, Engleman EG, Nature Immunology 2002; 3:1135-1141

Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells, Bernasconi N, Traggiai E, Lanzavecchia A, Science 2002; 298:2199-2202

A temporal and spatial summation model for T-cell activation: signal integration and antigen decoding, Rachmilewitz J, Lanzavecchia A, Trends in Immunology 2002; 23:592-595. Review.

Progressive differentiation and selection of the fittest in the immune response, Lanzavecchia A, Sallusto F, Nature Reviews Immunology 2002; 2:982-987. Review.

Expression of B cell attracting chemokine-1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma, Smith JR, Braziel RM, Paoletti S, Lipp M, Uguccioni M, Rosenbaum JT, Blood 2003; 101:815-821

Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human TH1 and TH2 lymphocytes, Messi M, Giacchetto I, Nagata K, Lanzavecchia A, Natoli G, Sallusto F, Nature Immunology 2003; 4:78-86

Kinetics and expression patterns of chemokine receptors in human CD4+ T lymphocytes primed by myeloid or plasmacytoid dendritic cells, Langenkamp A, Nagata K, Murphy K, Wu L, Lanzavecchia A, Sallusto F, European Journal of Immunology 2003; 33:474-482

A role for Toll-like receptors in acquired immunity: upregulation of TLR9 by BCR triggering in naïve B cells and constitutive expression in memory B cells, Bernasconi NL, Onai N, Lanzavecchia A, Blood 2003; 101:4500-4504

Proliferation and differentiation potential of human CD8+ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines, Geginat J, Lanzavecchia A, Sallusto F, Blood 2003; 101:4260-4266

T cell fitness determined by signal strength, Gett AV, Sallusto F, Lanzavecchia A, Geginat J, Nature Immunology 2003; 4:355-360

Role of EDEM in the release of misfolded glycoproteins from the calnexin cycle, Molinari M, Calanca V, Galli C, Lucca P, Paganetti P, Science 2003; 299:1397-1400

Eotaxin-3 is a natural antagonist for CCR2 and exerts a repulsive effect on human monocytes, Ogilvie P, Paoletti S, Clark-Lewis I, Uguccioni M, Blood 2003; 102:789-794

Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application, Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, Shizuro JA, Weissman IL, Annual Review of Immunology 2003; 21:759-806

Improved thymopoietic potential in aviremic HIV-infected individuals treated with HAART by intermittent IL-2 administration, Porcellini S, Vallanti G, Nozza S, Poli G, Lazzarin A, Tambussi G, Siccardi AG, Grassi F, AIDS 2003; 17:1621-1630

Mitotic and stress-induced phosphorylation of HsPI3K-C2a targets the protein for degradation, Didichenko SA, Fragoso CM, Thelen M, Journal of Biological Chemistry 2003; 278:26055-26064

Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels, Traggiai E, Puzone R, Lanzavecchia A, Vaccine 2003; 21 Suppl 2:S35-37

Regulation of dendritic cell migration to the draining lymph node: impact on T lymphocyte traffic and priming, Martin-Fontecha A, Sebastiani S, Hopken UE, Uguccioni M, Lipp M, Lanzavecchia A, Sallusto F, Journal of Experimental Medicine 2003; 198:615-621 ■