

Schierati con il sistema immunitario

Linfociti, vaccini, anticorpi, memoria immunitaria. Anche a seguito del coronavirus, il vocabolario comune si è arricchito di termini che hanno la loro origine nell'immunologia, la scienza che studia il sistema immunitario: fondamentale per la difesa dell'organismo da virus, batteri, ma anche per controllare patologie infiammatorie e autoimmuni, reazioni allergiche e cellule tumorali. All'avanguardia nella ricerca di base, l'Irb di Bellinzona.

Volendo usare una similitudine esplicativa, il sistema immunitario potrebbe essere definito l'esercito del nostro organismo, costituito da cellule (soldati) con funzioni diverse, come quelle che pattugliano il corpo alla ricerca di virus e batteri (nemici). Alcune di esse sono in grado di produrre potenti 'armi', come gli anticorpi che neutralizzano i patogeni. Già prima della pandemia, lo studio della risposta immunitaria contro le malattie infettive era un'area di ricerca identitaria per l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellin-

zona (Irb): influenza, ebola, malaria, per citarne alcune. Scoperte in questo ambito hanno anche portato alla creazione di una spin-off, la Humabs Biomed, sempre a Bellinzona. «Ma l'immunologia è ben più della risposta a virus e batteri. Il sistema immunitario è difatti fondamentale nelle reazioni allergiche e in patologie importanti come quelle infiammatorie e

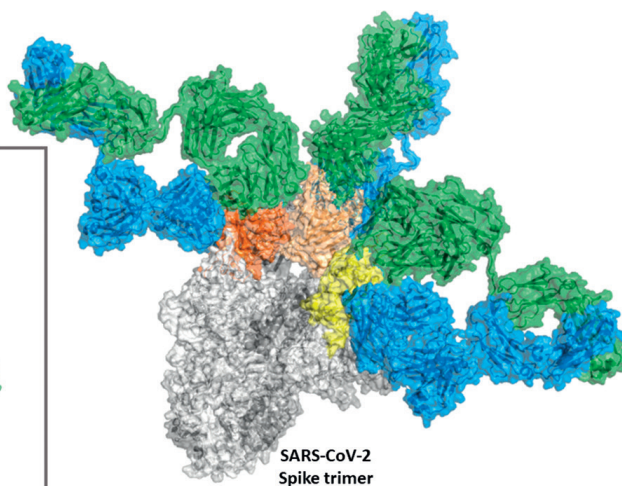
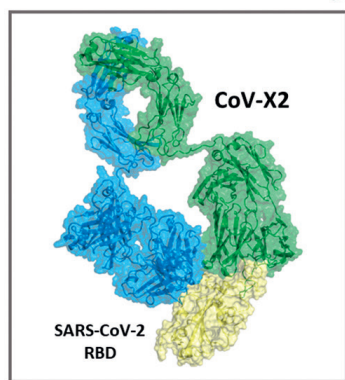
autoimmuni, che sono pure oggetto di studi all'Irb. Non solo: un tema emergente è la capacità del sistema immunitario di riconoscere e distruggere cellule tumorali, aspetto questo di cui si occupa anche l'Istituto Oncologico di Ricerca (Ior). Insomma, l'immunologia permea molti ambiti della biomedicina ed è una disciplina con notevole potenziale per lo sviluppo di nuovi medicinali», osserva Davide Robbiani, direttore dell'Irb.

Immunologia e malattie infettive. In

particolare il suo Laboratorio all'Irb si focalizza sui linfociti B, cruciali per il sistema di difesa contro virus e batteri per due ragioni: la prima è che producono gli anticorpi, una delle più potenti 'armi' del sistema immunitario contro le malattie infettive. La seconda, è che queste cellule posseggono memoria, sono in grado di ricordare come è fatto il nemico e capaci di riattivarsi e combattere l'agente infettivo in maniera più rapida ed efficace qualora lo si re-incontri. «Sono pertanto fondamentali per mediare l'efficacia dei vaccini, che sono uno strumento per insegnare al nostro sistema di difesa come è fatto il nemico per saperlo riconoscere e combattere prontamente in futuro. Qui cerchiamo di capire aspetti fondamentali del loro funzionamento e studiamo le proprietà degli anticorpi che producono.

Questo in particolare nel contesto di malattie infettive emergenti, come quelle trasmesse da zanzare e zecche, per esempio Zika che, anche a seguito dei cambiamenti climatici, si stanno espandendo a nuove aree del pianeta, incluse le nostre», commenta Davide Robbiani.

Queste ricerche che hanno il potenziale di portare allo sviluppo di nuovi medicinali, come per esempio gli anticorpi monoclonali o vaccini più efficaci, sono condotti in collaborazione con i laboratori di Luca Varani e di Andrea Cavalli, sempre all'Irb, creando sinergie tra competenze complementari, nonché in rete con centri di ricerca internazionali. «Collaborazione e interdisciplinarietà sono sempre più elementi importanti per la ri-



Sopra, il primo anticorpo bispecifico umano contro il Covid-19, sviluppato dal Laboratorio del Dr. Varani dell'Irb con i fondi del consorzio europeo Atac. A differenza di altre molecole sul mercato, attacca contemporaneamente due siti del virus, il che gli conferisce estrema efficacia e capacità di resistere alle mutazioni più recenti.

zona (Irb): influenza, ebola, malaria, per citarne alcune. Scoperte in questo ambito hanno anche portato alla creazione di una spin-off, la Humabs Biomed, sempre a Bellinzona. «Ma l'immunologia è ben più della risposta a virus e batteri. Il sistema immunitario è difatti fondamentale nelle reazioni allergiche e in patologie importanti come quelle infiammatorie e

cerca competitiva nel nostro campo, come dimostrato dagli studi tuttora in corso all'Irb sul coronavirus che coinvolgono medici e ospedali della Svizzera italiana, ricercatori in Europa e negli Stati Uniti. Il coronavirus lo si sarebbe potuto anticipare, nel senso che il virus, o virus molto simili, erano già noti e avevano causato piccole epidemie in passato. La ricerca biomedica può e deve giocare d'anticipo, individuando sul nascere nuovi patogeni e sviluppando le contromisure mediche che potranno divenire utili in futuro», sottolinea il Direttore dell'Irb, che proprio in tale ottica ha aderito da qualche mese all'United World Antiviral Research Network, l'organizzazione che riunisce ricercatori delle principali istituzioni di diversi Paesi del mondo per individuare e affrontare i virus pandemici emergenti.

Immunologia cellulare. Il Laboratorio guidato da Federica Sallusto studia invece la risposta immunitaria nell'uomo attraverso un'analisi delle cellule del sistema immunitario, in particolare i linfociti T, utilizzando tecniche tra cui il sequenziamento del Dna di ultima generazione. «Con i nostri studi stiamo definendo i segnali attraverso cui le cellule del sistema immunitario innato determinano la differenziazione, la proliferazione e il mantenimento a lungo termine dei linfociti T che, insieme ai linfociti B, costituiscono il sistema immunitario adattativo. L'obiettivo è fornire risposte a domande fondamentali relative ai meccanismi con cui il sistema immunitario ci difende dai diversi patogeni microbici e anche informazioni utili per la messa a punto di nuove e più efficienti strategie vaccinali», spiega Federica Sallusto. Proprio presso il Centro di immunologia medica che ha stabilito all'Irb nel 2016, si è svolto uno studio, pubblicato su *Science*, che ha fornito una descrizione dettagliata della risposta immunitaria dei linfociti T al coronavirus.

In questo laboratorio si stanno inoltre conducendo studi per capire il motivo per cui, in pazienti con infezioni croniche o disseminate, compresi bambini con immunodeficienze primarie rare causate da malattie genetiche, il sistema immunitario non riesca a svolgere la sua funzione protettiva. «Cerchiamo di capire come mai alcuni individui abbiano risposte immunitarie contro antigeni ambientali non nocivi o auto-antigeni che sono alla base delle allergie e delle malattie autoimmuni», conclude Federica Sallusto,



Sopra, a sinistra, Davide Robbiani, direttore dell'Irb e capogruppo del Laboratorio di Immunologia e malattie infettive. A destra, Federica Sallusto, capogruppo del Laboratorio di immunologia cellulare e direttrice del Centro di immunologia medica. A fianco, Luca Varani, capogruppo del Laboratorio di Biologia strutturale.

Professore di Immunologia Medica presso l'Eth di Zurigo e prossimo Presidente della Federazione Europea delle Società di Immunologia.

Infezione e immunità. All'interazione tra patogeno e ospite si dedica il Laboratorio del Dr. Santiago F. González, che studia la risposta infiammatoria a infezioni respiratorie come l'influenza, lo pneumococco o il coronavirus. «Cerchiamo di stabilire cosa succede in ciascuna fase dello scontro tra il virus e le nostre difese, come possiamo supportarle e minimizzare i danni», spiega il Dr. González. Tuttavia, ogni patogeno può sviluppare diverse strategie per evitare di essere rilevato, quindi l'analisi del processo è molto complessa. «Questo è il motivo per cui è molto difficile trovare una cura che sia efficace per tutti i tipi di virus respiratori. Pertanto, ci stiamo concentrando su due diverse strategie nella lotta contro il virus respiratorio: da un lato studiamo la combinazione di diversi trattamenti per ridurre al minimo l'infiammazione

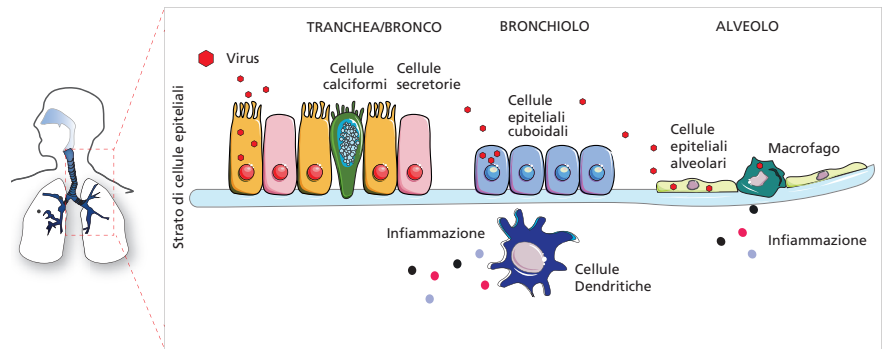
che il virus causa nei polmoni, e dall'altro testiamo l'efficacia di altre molecole, chiamate lectine, per neutralizzare diversi tipi di virus. Queste molecole prodotte dal nostro corpo potrebbero servire come terapia alternativa alla vaccinazione, soprattutto in quei casi in cui quest'ultima non è pienamente efficace», sottolinea Santiago González.

Trasduzione del segnale. L'interesse del Prof. Marcus Thelen si concentra invece sui rapporti tra infiammazione e chemochine, una tematica con cui ha iniziato a confrontarsi quando si è unito al gruppo di Marco Baggiolini presso l'Istituto Theodor-Kocher, con il quale successivamente, a fine anni '90, ha partecipato alla creazione dell'Irb trasferendosi in Ticino. «Una domanda importante all'epoca era come facciamo le cellule del sangue a sapere dove si trova un'infezione e a raggiungere il sito della lesione. Indagare su questa questione chiave ha portato il gruppo diretto da Baggiolini a scoprire le chemochine», ricorda Marcus Thelen.

Da allora la ricerca sulle chemochine e i loro recettori si è notevolmente ampliata. «Oltre a orchestrare il sistema immunitario, le chemochine giocano un ruolo critico nella crescita tumorale e nelle metastasi. Quando sono prodotte localmente



La risposta immunitaria ai virus respiratori



Santiago F. González, capogruppo del Laboratorio Infezione e immunità che studia la risposta infiammatoria a virus respiratori come l'influenza, allo pneumococco o al coronavirus.

in eccesso, possono offuscare l'attrazione delle cellule, essenzialmente confondendo le cellule con concentrazioni esuberanti. Per controllarle, la natura ha sviluppato recettori *scavenger*: quelli scoperti più di recente aumentano la complessità del sistema delle chemochine nella regolazione immunitaria, che può inoltre governare la

funzione delle cellule immunitarie pro e anti-tumorali», spiega il Prof. Thelen. **Immunologia molecolare.** Il Laboratorio di Silvia Monticelli è legato allo studio di meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica nell'attivazione e nelle funzioni di cellule del sistema immunitario. Per esempio, si interessa alla comprensione dell'effetto di modificazioni del Dna. «Si è scoperto che alcune delle quattro basi azotate che lo compongono - adenina, timina, citosina e guanina - esistono anche in forme modificate chimicamente. Questo nuovo campo di

studio, affascinante, si chiama epigenetica ed è importante per lo sviluppo ma anche per la regolazione del sistema immunitario. Un'altra area di nostro interesse sono i micro-Rna, piccole molecole in grado di regolare in maniera importante l'espressione genica che possono svolgere una funzione chiave anche in certe malattie, come quelle infettive, autoimmuni o allergiche», osserva la Dr.ssa Silvia Monticelli. **Meccanismi del sistema immunitario.** Insignita l'anno scorso del Friedrich-Miescher-Award per il suo lavoro che combina metodi biochimici, genetici, moleco-

Un occhio di riguardo per le malattie rare



Fondata nell'ottobre 2016, la Piattaforma Malattie Rare Svizzera italiana riunisce tutti gli attori della regione toccati direttamente dal tema, con l'obiettivo di permettere ai pazienti e alle loro famiglie di usufruire dell'adeguato sostegno, sia medico sia sociale, sul territorio e di favorire l'implementazione della

politica federale anche nelle regioni periferiche.

Sovente ci si scontra ancora con la mancanza di cure mirate o, se esistono delle terapie per le persone colpite, non di rado non sono omologate e inserite nel catalogo dei medicinali che le assicurazioni malattia possono rimborsare. Inoltre spesso, a causa della mancanza di conoscenze scientifiche e mediche sulle singole patologie rare, trascorrono anni prima di una diagnosi. Il Prof. Maurizio Molinari dell'Irb (in foto) è stato uno dei promotori della Piattaforma, che vede l'Istituto bellinzonese tra i soci fondatori. La Piattaforma ha operato per garantire la nascita del Centro Malattie Rare

della Svizzera italiana (Cmrsl), appena riconosciuto a livello nazionale come uno dei 9 centri che operano in Svizzera. Il Cmrsl rappresenterà un punto di riferimento importante per i pazienti italo-foni e coordinerà le competenze degli esperti che operano sul territorio organizzando corsi di formazione e partecipando alla ricerca.

Dal 2000 Maurizio Molinari dirige il Laboratorio di Controllo della produzione proteica dell'Irb, che studia i meccanismi fondamentali utilizzati dalle cellule del nostro corpo per produrre le proteine. «Il mal funzionamento di questi meccanismi è all'origine di svariate malattie rare, spesso derivanti da mutazioni nel Dna, che colpiscono principalmente i bambini e possono compromettere l'attività di organi quali polmoni, muscoli, ossa, fegato», spiega il ricercatore. In questo ambito, Maurizio Molinari dirige un progetto finanziato da un'associazione di pazienti americana, la Alpha-1 Foundation, che studia la deficienza dell'enzima alpha-1-antitripsina, e in particolare il difetto che provoca la formazione di depositi nelle cellule del fegato che sono la principale causa di trapianto epatico infantile. «Inoltre con ricercatori di Barcellona e Marsiglia e in collaborazione con Gain Therapeutics, azienda ticinese con sede a Lugano, stiamo contribuendo allo sviluppo di medicinali per la cura di malattie rare lisosomiali, ad esempio il Parkinson ereditario», sottolinea il Prof. Molinari.

lari e modelli traslazionali, Greta Guarda si sta occupando con il suo team di geni poco conosciuti. «Per esempio, ne stiamo studiando uno che agisce come ‘freno’ dei linfociti: può essere negativo per la nostra risposta immunitaria, ma allo stesso tempo prevenire l’insorgenza di tumori d’origine linfoide o malattie autoimmuni. Abbiamo anche delineato il ruolo di un altro gene che permette al sistema immunitario di ispezionare, ma anche di riconoscere ed eliminare cellule che potrebbero essere pericolose», spiega Greta Guarda, da quest’anno Vice Decano alla ricerca dell’Usi, dove è anche stata nominata Professoressa straordinaria presso la Facoltà di Scienze biomediche.

Il primo anticorpo bispecifico contro il Covid-19. Per concludere un Laboratorio che, negli ultimi mesi, è assurto agli onori della cronaca avendo sviluppato il primo anticorpo bispecifico umano contro il Covid-19. A differenza delle altre molecole sul mercato, attacca contemporaneamente due siti del virus. «In questo modo protegge con estrema efficacia, superiore o pari a tutti gli altri anticorpi attualmente in clinica. Abbiamo anche dimostrato che è in grado di sconfiggere le varianti più recenti (inglese, brasiliana, sudafricana) e di resistere alle mutazioni virali», commenta Luca Varani.

Più in generale, il suo Laboratorio di Biologia strutturale cerca di capire quali proprietà molecolari permettano a un anticorpo di neutralizzare un patogeno. Gli anticorpi sono importanti come agente terapeutico, per il funzionamento dei vaccini e nell’ambito delle biotecnologie. Oltre alla ricerca di base, hanno un mercato annuale di circa 120 miliardi di dollari con un tasso di crescita attorno al 15%, a dipendenza di particolari sotto settori.

«Se ipotizziamo che un patogeno sia come un’automobile, un anticorpo efficace dovrà legarsi alle ruote o al motore per arrestarne la corsa, mentre legandosi al tetto non riuscirà a fermarla. Il nostro gruppo cerca di capire quali siano motore e ruota di un patogeno e con quale meccanismo ‘neutralizzarli’. Usiamo poi questa informazione per ingegnerizzare razionalmente anticorpi esistenti, modificandone la funzione e migliorandoli», spiega Varani. Il suo gruppo lavora principalmente su malattie ‘orfane’ e rare, come il virus Dengue, le malattie prioniche (come la mucca pazza degli anni ‘90) o il virus Zika che ha portato a pubblicazioni di alto



Sopra, da sinistra, Marcus Thelen, capogruppo del Laboratorio di Trasduzione del segnale, e Silvia Monticelli, capogruppo del Laboratorio di Immunologia molecolare. A fianco, Greta Guarda, capogruppo del Laboratorio Meccanismi del sistema immunitario.



impatto. «Il nostro approccio è altamente multidisciplinare, usando qualsiasi cosa ci serva per rispondere alla domanda biologica che ci incuriosisce. Variamo dalla struttura atomica delle proteine agli esperimenti cellulari, dal microscopio alle simulazioni al supercomputer; dalla caratterizzazione biofisica alla produzione di proteine e anticorpi. Siamo uno dei pochi laboratori al mondo, e probabilmente l’unico in Svizzera, con pubblicazioni di altro impatto sugli anticorpi studiati tramite una combinazione di simulazioni al computer ed esperimenti di laboratorio», sottolinea il capogruppo del Laboratorio di Biologia strutturale.

Lo studio che ha reso nota la creazione dell’anticorpo bispecifico contro il Covid-19, pubblicato su *Nature*, ha ricevuto ampia copertura scientifica e mediatica. A testimoniare l’aspetto collaborativo e internazionale della scienza, fondamentale è stata la collaborazione con la Rockefeller University di New York e l’Accademia delle Scienze della Repubblica Ceca, oltre

all’ospedale San Matteo di Pavia. Ora che ha superato brillantemente la fase preclinica, la sfida è portarlo nell’uomo. «Produzione industriale, aspetti regolatori e costi impediscono a un istituto di ricerca di procedere da solo. Siamo perciò alla ricerca di supporto finanziario e industriale», precisa il Dr. Varani.

L’obiettivo non è competere in velocità con big pharma come Regeneron, Eli Lilly o Gsk che hanno già anticorpi sul mercato, ma di differenziarsi proponendo soluzioni che richiedano più ingegno rispetto agli approcci standard, cercando di dare valore aggiunto con approcci molecolari all’avanguardia. «Siamo inoltre interessati a distribuire la molecola nei Paesi in via di sviluppo e, in generale, a basso costo. Le elevate spese di produzione e distribuzione sono, infatti, uno dei maggiori ostacoli alla diffusione degli anticorpi come farmaco. Nuove tecnologie, simili a quelle usate per i vaccini Covid-19, promettono di cambiare la situazione nei prossimi anni facendo scendere il prezzo sotto i 100 dollari a dose dai 3-4000 dollari attuali. Il nostro gruppo sta aprendo una nuova linea di ricerca pluriennale in questa direzione», conclude il Dr. Luca Varani.

Susanna Cattaneo