

Università
della
Svizzera
italiana

Institute for
Research in
Biomedicine



Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine

Fondazione IRB
Rapporto **2011**
IRB Foundation
*Report **2011***

Sommario

Index

2

Prefazione
Foreword

10

Gruppi di Ricerca
Research Groups

26

La Fondazione
The Foundation

29

Dati Finanziari 2011
Financial Data 2011

32

Programma Internazionale di Dottorato
International PhD Programme

33

Pubblicazioni 2011
Publications 2011

L'IRB pubblica anche un
rapporto scientifico dettagliato.
Una copia dell'edizione 2011 è
disponibile su richiesta.

*The IRB publishes a Scientific
Report and copies of the edition
2011 are available upon request.*

Prefazione *Foreword*

Giorgio Nosedà

Il 29 marzo 2012, i membri del Consiglio scientifico dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina, Prof. Anne O'Garra, Londra, Adriano Aguzzi, Zurigo, Alberto Mantovani, Milano, Cesare Montecucco, Padova si sono incontrati a Bellinzona per valutare i risultati delle attività di ricerca conseguiti nel 2011. Il loro rapporto al Consiglio di Fondazione afferma: "L'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona (IRB) deve essere raccomandato per l'eccellente successo e la produttività in aree di ricerca di grande impatto. Il successo della sua attività di ricerca è certificato da pubblicazioni in riviste di alto profilo nel campo della ricerca biomedica (312 pubblicazioni dalla fondazione dell'IRB; 74 pubblicazioni e la redazione di 3 capitoli di libri dal gennaio 2010). Il fattore di impatto medio di tutte queste pubblicazioni è eccezionale (11,2), senza contare le ultime due appena accettate in *Nature* e *Molecular Cell*. In aggiunta a questa attività prolifica di pubblicazioni di alta qualità, la notorietà dell'Istituto è testimoniata da editoriali e commenti apparsi sul *New England Journal of Medicine* e su *Nature Reviews of Immunology*, e *Faculty 1000*. Inoltre molti ricercatori, compresi F. Sallusto, A. Lanzavecchia e M. Molinari vengono costantemente invitati come oratori a conferenze internazionali e scuole, rappresentando la città di Bellinzona, che ora è conosciuta per essere la sede di un centro internazionale di ricerca immunologica e tecnologica". Le loro parole testimoniano il fatto che l'IRB continua ad essere tra i centri di ricerca di alto livello in immunologia a livello internazionale.

Vorrei citare in particolare la pubblicazione di Davide Corti, Antonio Lanzavecchia e colleghi: "A neutralizing Antibody Selected from Plasma Cells That Binds to Group 1 and Group 2 Influenza A Hemagglutinins" apparsa su *Science* (18 agosto 2011 - Volume 333, pp 850 - 856).

Si apre la prospettiva che l'anticorpo monoclonale scoperto possa in futuro essere usato per la protezione passiva e contribuire a disegnare un vaccino universale contro l'influenza in conseguenza della sua ampia specificità e della sua potenza neutralizzante.

L'articolo ha avuto il grande onore di un editoriale sul *New England Journal of Medicine* (Ch. J. Russell: "Stalking Diversity with a Universal Antibody" (20 ottobre 2011 - Volume 365; 16, pp 1541 - 1542), che ha sottolineato come la scoperta di un anticorpo universale è un primo e monumentale passo avanti per ottenere un vaccino universale ("Although the task of obtaining a universal vaccine is daunting, the discovery of a universal antibody is a monumental first step").

L'eccellenza della ricerca scientifica dell'IRB è regolarmente premiata con la concessione, ai suoi ricercatori, di parecchi "grants" altamente competitivi (in modo particolare Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica e Comunità Europea).

Nel 2011 i fondi competitivi hanno raggiunto la somma di CHF 6,5 milioni. Ad essi si sono aggiunti due nuovi "grants" e un Doctoral Programme (ProDoc) del FNS, per un totale di CHF 895.000.- e 4 "grants" della Comunità Europea (ADITEC, TIMER, IDAMS, ABIRISK) per un totale di EURO 1.933.000.-

Siamo quindi molto grati ai nostri ricercatori, che grazie alle loro valide richieste di fondi alle agenzie nazionali e internazionali, contribuiscono per il 49% al budget annuo dell'Istituto.

Un particolare ringraziamento va inoltre alle Fondazioni Horten, Jacob e Mäxi, che da anni sostengono l'IRB, e ai numerosi sponsor e donatori privati.

Continuano con impegno i corsi regolari, talvolta anche a scadenze settimanali o bisettimanali, dell' "International PhD Program in Immunology, Cell Biology and Biochemistry" con docenti provenienti da Svizzera, Europa e Stati Uniti, che permettono di completare la formazione "post - graduate" dei nostri ricercatori e dei PhD Students. Nel 2011, 30 PhD students hanno svolto la loro attività all'IRB e 6 di loro ottenuto il dottorato.

Da rilevare inoltre che l'IRB, con i suoi circa 80 collaboratori, è il di nucleo di aggregazione per altri istituti di ricerca ospitati nei suoi spazi in Via Vela e Via Murate. Oltre che al laboratorio di ricerca dello IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana), il quale ha ora la nuova denominazione IOR (Istituto Oncologico di Ricerca), con circa 30 collaboratori, sono stati concessi locali al Laboratorio di ricerca del Neurocentro della Svizzera Italiana, che impiega 5 ricercatori. Pertanto il Polo biologico di Bellinzona conta ora una massa di circa 115 collaboratori.

Sono in corso trattative per concedere spazi per la ricerca nello stabile ex - Gallera al PD Dr. Florian Bihl, gastroenterologo all'ospedale S. Giovanni di Bellinzona, che si occuperà specialmente delle epatiti B e C. Ciò permetterà in futuro di ampliare gli studi immunologici anche a queste patologie infettive del fegato.

In aprile il Comune di Bellinzona ha concesso una superficie di circa 13.000 m² nel comparto dell'ex campo militare per la costruzione della nuova sede dell'IRB con una prevista massa critica di 160 - 180 persone. Contro questa decisione è stato lanciato un referendum nella scorsa primavera. La successiva votazione popolare del 19 giugno ha sancito una vittoria plebiscitaria dei favorevoli alla decisione comunale: quasi 9 cittadini su 10 si sono dichiarati d'accordo con la cessione del terreno (4517 Sì contro 564 No). In seguito la variante di Piano regolatore è stata approvata dal Consiglio di Stato, che ha contemporaneamente respinto un ricorso. È stato ora formato un Gruppo di lavoro che organizzerà un concorso di architettura, sceglierà il progetto più confacen-

te, inizierà la pianificazione e accompagnerà la costruzione del nuovo edificio, che sarà pronto tra 4 - 5 anni. Di questo Gruppo fanno parte i consiglieri di Fondazione, avv. Paolo Agustoni e Dr. Carlo Maggini, assieme a tre delegati del Comune di Bellinzona.

Un'altra buona notizia è quella del definitivo trasferimento della ditta Humabs dagli Stati Uniti a Bellinzona in Via Mirasole, con il nome di Humabs Biomed. Con Humabs è stato sottoscritto un accordo di ricerca ("research agreement") per la cessione e il conseguente sfruttamento commerciale di brevetti per la produzione di anticorpi monoclonali di origine umana, che, se andrà in porto, permetterà all'IRB di incassare importanti "royalties". Humabs Biomed ha affittato spazi di laboratorio nella sede dell'IRB in Via Murate, ed ha già reclutato dei ricercatori. Ha inoltre versato oltre 6 milioni di franchi all'IRB per continuare la ricerca in questo campo. Si tratta quindi di un potenziamento del Polo biologico bellinzonese, di una "win - win situation" e di un esempio virtuoso di "public - private - partnership".

Il capitale cognitivo alimenta la creatività e l'innovazione ed è il fattore chiave per lo sviluppo culturale ed economico di un Paese. Concorrere a trasformare il Ticino in un'economia più competitiva e dinamica significa prima di tutto investire in produzione di conoscenza. A questa visione l'IRB contribuisce in maniera fattiva.

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà, Presidente Consiglio di Fondazione IRB
Bellinzona, maggio 2012



On March 29, 2012, the members of the Scientific Advisory Board of the Institute for Research in Biomedicine, Professors Anne O'Garra, London, Adriano Aguzzi, Zurich, Alberto Mantovani, Milan, Cesare Montecucco, Padua, met in Bellinzona to assess the results of the research activities achieved in 2011. Their Report to the Foundation Council states: "The Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, must be commended for its excellent success and research productivity in high impact areas. The success of their research is attested by impact publications in high profiles, cutting edge journals (312 publications since the founding of the IRB; 74 papers since January 2010; plus 3 book chapters since 2010) in the field of biomedical research. The average impact factor of all these publications is exceptional (11,2) without even having included the last two publications just newly accepted into Nature and Molecular Cell. In addition to these prolific, high quality publications, their recognition is also testified by editorials and commentaries including New England Journal of Medicine and Nature Reviews of Immunology, and Faculty of 1000. In addition, many of the researchers including F. Sallusto, A. Lanzavecchia and M. Molinari are constantly invited to speak at international conferences and schools, representing Bellinzona, which is now recognized as an international hub of immunology and technology research". Their words best witness the fact that the IRB continues to be among the leader centers in immunology research at the international level.

I'd like to refer in particular to the publication from David Corti, Antonio Lanzavecchia et al. "A Neutralizing Antibody Selected from Plasma Cells That Binds to Group 1 and Group 2 Influenza Hemagglutinins" that appeared in Science (August 18, 2011 - Volume 333, pp. 850-856). This article opens the perspective that the discovered monoclonal antibody can be used in the future for passive protection and might contribute to design a universal vaccine against Influenza as a result of its broad specificity and neutralizing power. The article has had the great honor of an editorial in The New England Journal of Medicine (Ch. J. Russell: "Stalking with Diversity in Universal Antibody" (October 20, 2011 - Volume 365, 16, pp. 1541-1542), which emphasized that "Although the task of obtaining a universal vaccine is daunting, the discovery of a universal antibody is a monumental first step".

The excellence of the IRB scientific research is regularly rewarded by allocation of several highly competitive grants (especially from the Swiss National Science Foundation and European Union) to its researchers. In 2011, these competitive grants have totalized CHF 6.5 million. To these, were added two new project grants as well as one from the doctoral Programme (ProDoc) from the SNF, for a total of CHF 895'000 and 4 grants from the European Union (ADITEC, TIMER, IDAMS and

ABIRISK) for a total of EURO 1'933'000.

We are thus very grateful to our researchers, whom good applications to the national and international funding agencies contribute to 49% of the annual budget of the Institute.

Special thanks to the Foundations Horten, Jacob and Mäxi, which are supporting the IRB since years, and to the many other sponsors and private donors.

Lectures from invited speakers from other faculties in Switzerland, Europe and the United States within the frame of the "International PhD Programme in Immunology, Cell Biology and Biochemistry" are continuing, sometimes on a weekly or biweekly frequency. The programme allows to complete the post – graduate training of our researchers and PhD students. In 2011, thirty PhD students were performing their training at the IRB and six have obtained their doctorate.

It should also be pointed out that the IRB, with about 80 employees, is a core center which appeals other research institutes hosted in its headquarters in Via Vela and Via Murate. In addition to the research laboratories of the IOSI (Oncology Institute of Italian Switzerland), which has now been renamed IOR (Institute of Oncology Research) and currently hosts about 30 employees, spaces were also allocated to the research laboratories of the Neurocenter of the Italian Switzerland, which currently employ 5 researchers. Thus, the "biological pole" of Bellinzona is composed of about 115 employees.

Negotiations are also underway to provide laboratory spaces in the ex-Gallera to PD Dr. Florian Bibl, gastroenterologist at the hospital S. Giovanni from Bellinzona, who will specifically study hepatitis B and C. This will in the future extend the field of immunology research to the infectious diseases of the liver.

In April, the city of Bellinzona has allocated an area of 13'000 m² of the former military camp for the construction of the new IRB headquarter, which is foreseen to host around 160-180 people. A referendum was launched against this decision last spring but the subsequent popular vote on June 19, 2011 has set out a unanimous decision in favour of the city: almost 9 in 10 people agreed with the transfer of the land (4,517 Yes against 564 No). In consequences, the changes of the Master plan was approved by the State Council and simultaneously rejected the appeal. Thus, a working committee has now been formed. It will organize an architectural competition, will choose the most suitable project, and will accompany the planning and construction of the new building, which should be ready in 4 to 5 years. This working committee is composed of Members of the Foundation Council, the Lawyer Paolo Agustoni and Dr. Carlo Maggini, and three representatives of the City of Bellinzona.

Another good news is the completed transfer of the Humabs company from the United States to Bellinzona, in Via Mirasole, company which is now called Humabs Biomed. A Research Agreement was signed with Humabs for the licensing and the subsequent commercial exploitation of patents for the production of monoclonal antibodies of human origin. This would permit the IRB to receive important royalties in the future. Humabs Biomed employs researchers in the IRB's headquarter in Via Murate and has granted the IRB with more than 6 million francs to continue its research. It is thus a strengthening of the biological pole of Bellinzona, a "win - win situation" and a virtuous example of "public - private partnership."

The cognitive capital fuels the creativity and innovation and it is a key factor for the economic and cultural development of a country. Helping to transform the Ticino in a more competitive and dynamic economy, means first of all investing in the production of knowledge. The IRB proactively contributes to this goal.

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà
Bellinzona, May 2012

Prefazione *Foreword*

Antonio Lanzavecchia

All'inizio del suo secondo decennio, l'Istituto ha raggiunto i principali obiettivi scientifici per diventare un centro di ricerca per la biomedicina ed immunologia umana visibile nel paesaggio svizzero ed internazionale. Negli ultimi tre anni c'è stata una maggiore integrazione dell'IRB nell'ambiente universitario svizzero. L'IRB è affiliato all'Università della Svizzera Italiana (USI), che sta sviluppando una "Master Medical School" in collaborazione con l'Università di Zurigo. L'IRB ha il potenziale per contribuire in modo significativo allo sviluppo di questa scuola, sia nell'insegnamento che nella formazione degli studenti a livello universitario e post-laurea. I direttori di laboratorio dell'IRB sono già coinvolti in attività didattiche, come professori dei Politecnici federali di Zurigo e Losanna, o presso le università di Berna e di Zurigo.

I dottorandi rimano la forza trainante dell'IRB e godano l'atmosfera aperta e amichevole di un istituto di lingua inglese. Attualmente, 26 dottorandi lavorano all'IRB e dal 2000 ad oggi, 52 hanno completato il loro programma di studi. Sia i neo dottorati che i postdocs che hanno lasciato l'IRB, hanno ottenuto ottime posizioni presso prestigiose istituzioni in Europa, America, Asia ed Australia. Del programma di dottorato dell'IRB, sostenuto dalla Fondazione Gustav & Ruth Jacob, fanno anche parte una serie di conferenze tenute da esperti mondiali nel campo della biologia cellulare, dell'immunologia e della microbiologia. Inoltre, corsi specifici sono stati organizzati presso l'IRB per gli studenti di master del Politecnico di Zurigo e per quelli di dottorato di varie università svizzere nel quadro del programma ProDoc. Nel 2011 l'IRB ha organizzato un meeting degli studenti di dottorato, una riunione annuale della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia a Lugano ed un corso dell'Accademia Europea di Dermatologia e Venereologia a Bellinzona.

L'Istituto ospita attualmente otto gruppi di ricerca guidati da Fabio Grassi, Antonio Lanzavecchia, Maurizio Molinari, Silvia Monticelli, Federica Sallusto, Marcus Thelen, Mariagrazia Ugucioni e Luca Varani. La ricerca recente ha prodotto una serie di risultati interessanti. Tra questi: il ruolo dell'ATP nel bilanciare le cellule T infiammatorie e soppressorie; l'isolamento e la caratterizzazione di anticorpi neutralizzanti in senso lato, compreso un anticorpo neutralizzante contro la pan-influenza A; l'identificazione di un nuovo comparto del reticolo endoplasmatico che è utilizzato per la replicazione virale, e l'identificazione di un nuovo ruolo per IL-1 nel determinare le proprietà antinfiammatorie delle cellule Th17. Altri studi hanno rivelato aspetti innovativi della migrazione dei leucociti come il dialogo tra HMGB-1 e le chemochine, e il ruolo del recettore CXCR7. Una descrizione dettagliata delle ricerche in corso negli otto laboratori dell'IRB si trova in questo rapporto.

Nell'ultimo anno l'IRB ha notevolmente migliorato le sue strutture di base che non solo supportano le attività

interne, ma sono accessibili anche ad altri ricercatori del Ticino. Queste includono il laboratorio di citometria e i laboratori dedicati alla microscopia, che sono stati aggiornati e sono ora sotto la supervisione di due ricercatori. Si è poi insediata una nuova unità per la produzione delle proteine che permette ai ricercatori dell'IRB di sfruttare al massimo le loro scoperte in vari campi che vanno dall'identificazione e la mappatura degli epitopi dell'antigene, all'interazione proteina-proteina. Questi nuovi sviluppi sono stati possibile grazie al generoso sostegno della Fondazione Mäxi che sostiene anche la creazione di un nuovo gruppo di ricerca guidato da Santiago Fernández González. Questo gruppo lavorerà nel campo del traffico delle cellule coinvolte nelle malattie infettive con l'ausilio della microscopia a due fotoni.

I ricercatori dell'IRB hanno creato una rete efficace di collaborazioni con istituzioni leader a livello mondiale. I contributi ricevuti dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica, l'Unione europea, il Consiglio europeo della ricerca, la Fondazione Bill & Melinda Gates, e la National Institute of Health americana attestano il loro successo. I programmi di ricerca sono stati sostenuti anche dallo Swiss Vaccine Research Institute (SVRI) e dall'Istituto per la Ricerca sull'artrite (iAR). L'IRB ha saputo valorizzare la proprietà intellettuale. La tecnologia per produrre anticorpi monoclonali umani è stata data in licenza nel 2004 a una società americana, Humabs, che nel dicembre 2011 si è spostata in Svizzera dove ha stabilito uffici e laboratori a Bellinzona. I contratti tra IRB e Humabs hanno fornito nel corso degli anni un supporto continuo alle attività di ricerca e potrebbero generare per l'IRB un regolare flusso di royalty.

Un ringraziamento particolare va ai membri del Consiglio di Fondazione dell'IRB, in particolare al Presidente Giorgio Nosedà, per aver sostenuto la realizzazione di un istituto dedicato alla ricerca di base nel campo della biomedicina e per il loro continuo supporto. L'Istituto è particolarmente fortunato poiché riceve un finanziamento di base dai suoi sponsor principali, la Fondazione Helmut Horten, la Città di Bellinzona, il Cantone Ticino e la Confederazione svizzera. La nostra gratitudine va anche alle molte persone che ci sostengono attraverso donazioni e borse di studio. Crediamo che i progressi e le realizzazioni dell'Istituto premieranno la loro dedizione al progresso della scienza.

Prof. Dr. med. Antonio Lanzavecchia, Direttore
Bellinzona, maggio 2012

At the beginning of the second decade of life, the Institute for Research in Biomedicine (IRB) has reached the main scientific objectives of becoming a research center for human immunology and biomedicine visible in the Swiss and international landscape.

The last three years have witnessed an increased integration of the IRB in the Swiss academic environment. The IRB is affiliated to the Università della Svizzera Italiana (USI) which is developing a Master Medical School in collaboration with the University of Zurich. The IRB has the potential to contribute significantly to the School in both teaching and training of students at the undergraduate and graduate level. The IRB group leaders are already involved in teaching activities as professors at the ETH Zurich, EPFL and at the universities of Bern and Zurich. PhD students remain the driving force of the IRB and enjoy the open and friendly atmosphere of an English-speaking institute. At present, 26 graduate students work at IRB and 52 completed their training since 2000. Fresh doctorates as well as senior postdocs leaving the IRB have secured excellent positions in leading institutions in Europe, America, Asia and Australia. The IRB PhD program course, supported by the Gustav & Ruth Jacob Foundation, offers a lecture series by world experts in the fields of cell biology, immunology and microbiology. In addition, block courses have been organized at IRB for ETH master students and for PhD students of Swiss universities in the framework of the ProDoc program. In 2011 the IRB organized a student retreat as well as the annual meeting of the Swiss Society for Allergology and Immunology in Lugano and a course of the European Academy of Dermatology and Venereology in Bellinzona.

The Institute currently hosts eight research groups led by Fabio Grassi, Antonio Lanzavecchia, Maurizio Molinari, Silvia Monticelli, Federica Sallusto, Marcus Thelen, Mariagrazia Ugucioni and Luca Varani. The recent research has produced a variety of interesting results. Among those are the role of ATP in balancing inflammatory and suppressor T cells; the isolation and characterization of broadly neutralizing antibodies including a pan-influenza A neutralizing antibody; the identification of a novel compartment of the endoplasmic reticulum which is used for viral replication, and the identification of a novel role for IL-1 in determining the inflammatory properties of Th17 cells. Other studies revealed novel aspects of leukocyte migration such as the crosstalk between HMGB-1 and chemokines, and the role of the decoy receptor CXCR7. A detailed description of the ongoing research in the eight laboratories of the IRB is found in this report.

In the last year the IRB has strongly improved its core facilities that not only support the internal activities but are also accessible to other researchers in the Ticino area. These include the cell sorting and imaging facility, which has been updated and is now supervised by two dedicated researchers, and the new protein production facility which allows IRB scientists to take full advantage of their dis-

coveries in various fields ranging from antigen identification and epitope mapping to protein-protein interaction. These new developments have been possible through the generous support from the Mäxi Foundation which is also supporting the establishment of a new group led by Santiago Fernández González who will work in the field of antigen and cell trafficking in infectious diseases, and will establish a cutting edge two photon microscopy laboratory. IRB scientists have established an effective network of collaborations with leading institutions worldwide. The grants received from the Swiss National Science Foundation, the European Union, the European Research Council, the Bill & Melinda Gates Foundation, and the US National Institutes of Health, attest to their success. Research programs have also been supported by the Swiss Vaccine Research Institute (SVRI) and by the Institute for Arthritis Research (iAR). The IRB has also been an effective incubator for Biotech companies. The technologies to make human monoclonal antibodies were licensed by the IRB in 2004 to a startup company, Humabs, that has moved in December 2011 from the USA to Switzerland where has established office and laboratories in Bellinzona. A collaboration agreement between IRB and Humabs has provided over the years a continuous support to the research and may result in a royalty stream in years to come.

A special thanks goes to the members of the IRB Foundation Council, in particular to the President Giorgio Nosedà, for the vision of developing an institute dedicated to basic research in biomedicine and for their continuous support. The Institute is especially fortunate to receive core funding from its main sponsors, the Helmut Horten Foundation, the City of Bellinzona, the Cantone Ticino and the Swiss Confederation. Our gratitude also goes to the many individuals who support us through donations and fellowships. We believe that the progress and achievements of the Institute will reward their dedication to the advancement of science.

*Prof. Dr. med. Antonio Lanzavecchia
Bellinzona, May 2012*





Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Fabio Grassi, MD, PhD

Differenziamento delle cellule T

T Cell Development

Fabio Grassi si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia nel 1985 ed ha conseguito un dottorato di ricerca in Microbiologia presso l'Università di Milano nel 1993. E' stato borsista della Fondazione Anna Villa Rusconi all'Università di Umeå in Svezia (1988), borsista post-dottorato presso l'Institut Pasteur di Parigi (1989-1993), professore assistente presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano (1994-1998), "Marie Curie fellow" presso l'Hôpital Necker di Parigi (1998-2000) e "special fellow" della Leukemia & Lymphoma Society al Dana Farber Cancer Institute dell'Harvard Medical School di Boston (2000-2002). È professore associato di Biologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano. Dal settembre 2002, è direttore del laboratorio "Differenziamento delle cellule T" dell'IRB. La ricerca del laboratorio è focalizzata su diversi aspetti della fisiologia delle cellule T: "routing" subcellulare di proteine, trasduzione del segnale, controllo della crescita cellulare e della comunicazione intercellulare durante il differenziamento della cellula T ed in condizioni immunopatologiche.



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Fabio Grassi, MD, PhD > fabio.grassi@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Vanessa Cornacchione, Diploma student - Caterina Elisa Faliti, PhD student - Michela Frascoli, PhD student - Jessica Marcandalli, Diploma student - Lisa Perruzza, PhD student - Michele Proietti, MD, PhD - Tanja Rezzonico Jost, Technician - Rosita Rigoni, Diploma student - Andrea Romagnani, PhD student.

Fabio Grassi earned his degree in Medicine at the University of Pavia in 1985 and a Ph.D. in Microbiology at the University of Milan in 1993. He was a Anna Villa Rusconi fellow at the University of Umeå in Sweden (1988), post-doctoral fellow at the Institut Pasteur in Paris (1989-1993), assistant professor at San Raffaele Scientific Institute in Milan (1994-1998), Marie Curie fellow at Hôpital Necker in Paris (1998-2000) and Special Fellow of the Leukemia & Lymphoma Society at Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School in Boston (2000-2002). He is associate professor of Biology at the Medical School of the University of Milan. In September 2002, he joined the IRB as head of the T Cell Development lab. His research is focused on various aspects of T cell physiology, including protein and membrane trafficking, signal transduction, control of cell growth and intercellular communications during T cell development and in immunopathological conditions.

Tema della ricerca

L'adenosina-trifosfato (ATP) è la fonte di energia chimica per la maggior parte delle funzioni cellulari, funge da substrato nella trasduzione del segnale e viene inserito negli acidi nucleici durante la replicazione e la trascrizione del DNA. L'ATP può anche essere rilasciato dalle cellule eucariote ed agire come molecola segnale in modo autocrino / paracrino mediante l'attivazione di recettori purinergici P2 nella membrana plasmatica. La ricerca del laboratorio si concentra sulla regolazione purinergica della fisiologia della cellula T, ossia della regolazione della stimolazione da parte del TCR, dell'espressione genica e del differenziamento in diverse fasi dello sviluppo. Il metabolismo cellulare regola la funzione ed il differenziamento della cellula T, e la sua modulazione potrebbe essere sfruttata per manipolare la risposta immunitaria adattativa. La stimolazione della cellula T da parte dell'antigene determina l'influsso di ioni Ca^{2+} , che inducono sintesi ossidativa di ATP nei mitocondri. L'ATP rilasciato in seguito a stimolazione del TCR contribuisce all'attivazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) in modo autocrino attraverso i recettori P2X. L'inibizione di questo segnale purinergico autocrino determina anergia della cellula T e favorisce la polarizzazione della cellula CD4 naive verso il fenotipo T regolatorio immunosoppressivo. Pertanto, l'antagonismo farmacologico dei recettori P2X è in grado di modulare la risposta immunitaria adattativa. Gli esperimenti condotti in laboratorio sono finalizzati alla comprensione del ruolo del "signaling" purinergico nel condizionamento funzionale della cellula T in diversi microambienti tissutali.

Research Focus

Adenosine-triphosphate (ATP) is the source of chemical energy for the majority of cellular functions, serves as a substrate in signal transduction pathways and is incorporated into nucleic acids during DNA replication and transcription. ATP can also be released by eukaryotic cells and act as a signalling molecule in an autocrine/paracrine fashion by activating purinergic P2 receptors in the plasma membrane. The research in the lab focuses on the purinergic regulation of T cell physiology, namely T cell receptor (TCR) driven signalling, gene expression and fate determination at various stages of development. Cellular metabolism regulates T cell function and differentiation, and its targeting might be exploited to manipulate adaptive immune responses. T cell stimulation by cognate antigen determines early Ca^{2+} influx, which cause a burst of oxidative ATP synthesis in the mitochondria. ATP released upon TCR triggering contributes to the activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) through P2X receptors in an autocrine manner. Inhibition of this autocrine purinergic signalling determines T cell anergy and favors polarization of naïve CD4⁺ cells toward the immunosuppressive regulatory T cell fate. Therefore, pharmacological P2X antagonism might alter adaptive immune system responsiveness. The experiments conducted in the lab are aimed at understanding the role of purinergic signalling in conditioning T cell function in distinct tissue microenvironments.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Antonio Lanzavecchia, MD

Regolazione del sistema immunitario

Immune Regulation

Antonio Lanzavecchia si è laureato in medicina e chirurgia all'Università di Pavia nel 1976 e si è specializzato in Pediatria e Malattie Infettive. Dal 1983 al 1999, è stato membro del Basel Institute for Immunology e dal 1999 è direttore e fondatore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Ha insegnato presso l'Università di Genova e di Siena e dal 2009 è professore di Immunologia Umana al Politecnico Federale di Zurigo. È membro dell'Organizzazione europea di biologia molecolare (EMBO) e membro del Royal College of Physicians ed ha ricevuto la medaglia d'oro EMBO nel 1988 e il premio Cloëtta nel 1999. Antonio Lanzavecchia è autore di oltre 250 pubblicazioni scientifiche. La sua ricerca ha coperto diversi aspetti dell'immunologia umana: dalla processazione dell'antigene alla biologia delle cellule dendritiche; dall'attivazione dei linfociti T e B alla memoria immunologica.

Antonio Lanzavecchia earned a degree in Medicine at the University of Pavia where he specialized in Paediatrics and in Infectious Diseases. From 1983 to 1999, he was a Member of the Basel Institute for Immunology and since 1999 he is the founding Director of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona. He has been teaching at the University of Genoa and Siena and since 2009 is Professor of Human Immunology at the Swiss Federal Institute of Technology Zurich. He is Member of the European Molecular Biology Organization (EMBO) and Fellow of the Royal College of Physicians. Awarded the EMBO medal in 1988 and the Cloëtta prize in 1999, Antonio Lanzavecchia has published more than 250 papers. His research has covered several aspects of human immunology: from antigen processing and presentation to dendritic cell biology and from lymphocyte activation and trafficking to T and B cell memory.



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Antonio Lanzavecchia, MD > lanzavecchia@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Martina Beltramello, PhD - Davide Corti, PhD - Anna De Marco, Technician - Blanca Fernandez-Rodriguez, Technician - Alexander Fruehwirth, PhD student - Roger Geiger, PhD - Isabella Giacchetto-Sasselli, Technician - Anna Kabanova, PhD - David Jarrossay, PhD - Daniele Lillieri, PhD - Matteo Mauri, MD, PhD student - Andrea Minola, Technician - Leontios Pappas, PhD student - Debora Pinna, PhD - Dora Pinto, PhD student - Chiara Silacci, Technician.

Tema della ricerca

Negli ultimi anni ci siamo concentrati sullo studio delle cellule B della memoria e delle plasmacellule. In particolare abbiamo analizzato la loro dinamica in condizioni stazionarie e nella risposta secondaria allo scopo di definire i meccanismi che mantengono livelli costanti di anticorpi nel siero. Abbiamo sviluppato e costantemente perfezionato metodi di coltura cellulare per isolare anticorpi monoclonali umani da cellule B della memoria e da plasmacellule. Questi metodi vengono utilizzati per studiare la selezione di cellule B specifiche per agenti patogeni ed autoantigeni e per isolare anticorpi ad ampio spettro in grado di neutralizzare tutte le varianti di un certo virus. Attraverso l'analisi della specificità di questi anticorpi è possibile identificare regioni conservate che possono poi essere usate per la progettazione di nuovi vaccini, un approccio che abbiamo definito "analytic vaccinology".

Research Focus

In recent years our research has focused on the biology of human memory B cells and plasma cells and on the characterization of the human antibody response to infectious agents. In particular we study the dynamics of memory B cells and plasma cells in the steady state and in the secondary response with the aim of defining the mechanisms that determine plasma cell longevity and maintain serum antibody levels. We have developed and continuously refine high throughput cell culture based methods to isolate human monoclonal antibodies from memory B cells and plasma cells. These methods are used to study the dynamics and selection of B cells specific for pathogens or self antigens and to isolate potent neutralizing antibodies. Through the analysis of the specificity of such antibodies we can identify unique conserved epitopes that can be used for vaccine design, an approach that we termed "analytic vaccinology".

Gruppi di Ricerca Research Groups

Maurizio Molinari, PhD

Controllo di qualità della produzione proteica
Protein Folding and Quality Control

Maurizio Molinari ha ricevuto il dottorato in Biochimica al Politecnico Federale di Zurigo nel 1995. Nel 1996-1997 ha lavorato come post-doc nel laboratorio di Cesare Montecucco al Dipartimento di Biomedicina dell'Università di Padova. Tra il 1998 e il 2000 è stato assistente nel laboratorio di Ari Helenius al Politecnico Federale di Zurigo. Dall'ottobre 2000, è Direttore di laboratorio all'IRB. Gli studi effettuati nel suo gruppo hanno dato un contributo significativo alla comprensione dei meccanismi che permettono la produzione delle proteine nelle cellule di mammifero e dei meccanismi che permettono alle cellule di eliminare proteine aberranti, potenzialmente tossiche. Questi studi hanno permesso, tra l'altro, di mettere a punto un nuovo approccio terapeutico basato sull'utilizzo di mini-anticorpi che permette di contrastare la produzione di beta-amiloide, un peptide il cui accumulo causa processi neurodegenerativi associati con la malattia di Alzheimer. Maurizio Molinari ha ricevuto lo Science Award 2002 della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative, il Kiwanis Club Award 2002 per le Scienze Biomediche, il Friedrich-Miescher Award 2006 e il Research Award Aetas 2007. Nel 2008 è stato nominato Professore Associato al Politecnico Federale di Losanna.

Maurizio Molinari earned a PhD in Biochemistry at the ETH-Zurich in 1995. In 1996-1997, he was a post-doc in the laboratory of Cesare Montecucco at the Dept. of Biomedicine, University of Padua, Italy and subsequently in the laboratory of Ari Helenius at the ETH-Zurich (1998-2000). Since October 2000, he is group leader at the IRB in Bellinzona. The studies performed by Dr. Molinari's group at the IRB significantly contributed to the knowledge of mechanisms devised by cells for the production of functional polypeptides and for efficient disposal of folding-defective proteins. The knowledge acquired on the mechanisms of protein production and transport along the secretory line of mammalian cells allowed the group to set up a novel approach based on intracellular expression of specific single chain antibodies that proved very efficient in reducing the in vivo production of amyloid-beta (A β), a toxic peptide that deposits in the human brain eliciting neurodegenerative processes associated with the Alzheimer's disease. Dr. Molinari received the Science Award 2002 from the Foundation for the study of neurodegenerative diseases, the Kiwanis Club Award 2002 for Medical Science, the Friedrich-Miescher Award 2006 and the Research Award Aetas 2007. Since 2008, Dr. Molinari is Adjunct Professor at the ETH-Lausanne.



Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Maurizio Molinari, PhD > maurizio.molinari@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Riccardo Bernasconi, PhD – Elisa Fasana, PhD - Carmela Galli Molinari, MSc - Jessica Merulla, PhD student - Julia Noack, PhD student - Tatiana Soldà, MSc

Tema della ricerca

Il reticolo endoplasmatico (ER) contiene un'alta concentrazione di chaperoni molecolari ed enzimi che facilitano il ripiegamento delle proteine destinate all'ambiente extra-cellulare, alla membrana della cellula e agli organelli endocitici e della via secretoria. Contiene anche fattori che controllano la qualità delle proteine espresse e che selezionano quelle difettose che devono essere rapidamente distrutte per evitare effetti tossici risultanti dal loro accumulo. Mutazioni, delezioni e interruzioni delle sequenze proteiche possono rendere impossibile il corretto ripiegamento e sono all'origine di numerose patologie causate dalla perdita della funzione della proteina mutata o dall'accumulo di proteine difettose in aggregati tossici. Organismi patogeni come virus e batteri possono sfruttare i meccanismi che garantiscono una corretta produzione di proteine e la distruzione di proteine difettose per infettare le nostre cellule, replicare il loro genoma e produrre la loro progenie. Con il nostro lavoro cerchiamo di capire i meccanismi che regolano la produzione di proteine native e i meccanismi che vengono attivati dalle nostre cellule per difenderci dall'accumulo di prodotti proteici aberranti e tossici. Pensiamo che la comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di intervenire per ritardare o curare patologie che derivano da una produzione proteica difettosa, per esempio le varie patologie neurodegenerative, ma anche di migliorare la nostra capacità di produrre proteine ricombinanti come anticorpi o enzimi da utilizzare in campo clinico o industriale.

Research Focus

The endoplasmic reticulum (ER) contains high concentrations of molecular chaperones and enzymes that assist maturation of newly synthesized polypeptides destined to the extracellular space, the plasma membrane and the organelles of the endocytic and secretory pathways. It also contains quality control factors that select folding-defective proteins for ER retention and/or ER-associated degradation (ERAD). Mutations, deletions and truncations in the polypeptide sequences may cause protein-misfolding diseases characterized by a "loss-of-function" upon degradation of the mutant protein or by a "gain-of-toxic-function" upon its aggregation/deposition. Pathogens hijack the machineries regulating protein biogenesis, quality control and transport for host invasion, genome replication and progeny production. The aim of our work is to understand the molecular mechanisms regulating chaperone-assisted protein folding and the quality control processes determining whether a polypeptide can be secreted, should be retained in the ER, or should be transported across the ER membrane for degradation. A thorough knowledge of these processes will be instrumental to design therapies or to identify drug targets for interventions aiming at delaying the progression or even at curing diseases caused by inefficient functioning of the cellular protein factory, resulting from expression of defective gene products, or elicited by pathogens.

Gruppi di Ricerca Research Groups

Silvia Monticelli, PhD

Immunologia Molecolare

Molecular Immunology

Silvia Monticelli ha ottenuto il suo Dottorato presso l'Università di Milano (IT) e si è specializzata nello studio dei meccanismi molecolari alla base dei processi immunologici presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano (IT). Dopo qualche tempo passato presso l'Istituto Randall, King's College London (UK), è entrata a far parte del laboratorio della Prof.ssa Rao presso la Harvard Medical School di Boston (USA), dove ha eseguito studi volti a comprendere i meccanismi di regolazione delle trascrizione delle citochine nei linfociti T e nei mastociti. Dal febbraio 2007 è direttrice di laboratorio presso l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. La Dr.ssa Monticelli ha pubblicato diversi articoli su vari aspetti dei processi immunologici, con particolare attenzione a malattie come l'allergia, l'asma e la mastocitosi. Di recente si è dedicata allo studio del ruolo dei microRNA, una classe relativamente nuova di molecole regolatorie, che controllano lo sviluppo e le funzioni delle cellule del sistema immunitario.



Silvia Monticelli earned her Ph.D. degree at the University of Milan (IT). She began her research training at the San Raffaele Scientific Institute in Milan (IT), where her scientific interest was sparked by the study of molecular mechanisms underlying immunological processes. After spending some time at the Randall Institute, King's College London (UK), she joined the lab of Prof. Rao at Harvard Medical School in Boston (USA), where she continued her scientific training by performing studies aimed to understand the mechanisms of regulation of cytokine transcription in T lymphocytes and mast cells. In February 2007 she joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as Group Leader. Dr. Monticelli has published several papers covering various aspects of immunological processes, with a special focus on diseases such as allergy and asthma as well as mastocytosis. Recently, she focused her research efforts on the role of microRNAs, a relatively new class of regulatory molecules, in the development and function of cells of the immune system.

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Silvia Monticelli, PhD > silvia.monticelli@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Lorenzo Deho', PhD student - Nicole Rusca, PhD student

Tema della ricerca

Il mastocitoma è un tumore caratterizzato da proliferazione e accumulo di mastociti aberranti. Questa malattia presenta un decorso clinico variabile: può essere asintomatico per anni fino a diventare altamente aggressivo e rapidamente devastante. Sebbene siano state descritte alcune alterazioni genetiche alla base del mastocitoma, ben poco si conosce dei fattori patogenetici che contribuiscono allo sviluppo delle varianti della malattia ed alla sua progressione. Quando il mastocitoma sviluppa in forme aggressive, il decorso clinico può essere molto rapido e spesso fatale. Da qui l'importanza di scoprire nuovi meccanismi molecolari alla base dello sviluppo delle varianti della malattia, e di identificare nuovi marcatori molecolari per la diagnosi e la prognosi. Il nostro gruppo è interessato a capire i nuovi meccanismi genetici ed epigenetici di regolazione dell'espressione genica che potrebbero essere importanti per lo sviluppo del mastocitoma e delle sue varianti. Tra questi sono i microRNA, una classe di piccoli RNA non-codificanti che influenza tutti gli aspetti di una cellula tramite la regolazione dei livelli di espressione delle proteine in un'ampia varietà di organismi e processi biologici. L'espressione dei microRNA regola il repertorio proteico espresso durante lo sviluppo e il normale differenziamento cellulare, ma anche durante l'insorgenza di svariati tipi di patologie. Per esempio, la perdita dei geni che permettono l'espressione dei microRNA, oppure l'alterata espressione di alcuni singoli microRNA può compromettere la corretta formazione del sistema immunitario e determinare l'insorgenza di patologie quali malattie autoimmuni e tumori. L'obiettivo dei nostri studi include la comprensione dei meccanismi di regolazione dei microRNA, ma anche l'analisi del loro ruolo nello sviluppo e nel funzionamento delle cellule del sistema immunitario. In particolare, stiamo studiando il ruolo dei microRNA nel differenziamento e nel funzionamento dei mastociti e dei linfociti. Oltre ad essere di fondamentale importanza per la comprensione della regolazione dell'espressione genica in generale, lo studio dei meccanismi molecolari che controllano il differenziamento la proliferazione e il funzionamento di queste cellule del sistema immunitario, rappresenta un potenziale sviluppo in applicazioni cliniche per il trattamento delle allergie e dell'asma, così come nel trattamento del mastocitoma.

Research Focus

Mastocytosis is a tumor characterized by the abnormal proliferation and accumulation of aberrant mast cells of the immune system. This disease shows a clinical course variably ranging from asymptomatic for years to highly aggressive and rapidly devastating. Although some genetic alterations at the base of mastocytosis have been described, little is known concerning pathogenetic factors that contribute to the development of disease variants and disease progression. When mastocytosis develops into aggressive forms, its clinical course can be very rapid and often fatal, hence the importance of uncovering new molecular mechanisms at the base of the development of disease variants, as well as of identifying new molecular markers for diagnosis and prognosis. Our lab is interested in understanding new genetic and epigenetic mechanisms of regulation of gene expression that might be important for the development of mastocytosis or its variants. Among these are microRNAs (miRNAs), a family of small non-coding RNAs that have emerged as key post-transcriptional regulators in a wide variety of organisms and biological processes. Because each miRNA can regulate expression of a distinct set of genes, miRNA expression can shape the repertoire of proteins that are actually expressed during development, differentiation or disease. Accordingly, genetic ablation of the miRNA machinery, as well as loss or dysregulation of certain individual miRNAs, severely compromises immune development and leads to immune disorders such as autoimmunity and cancer. In our lab we are studying the role of miRNAs in the differentiation and function of cells of the immune system, with a special focus on T lymphocytes and mast cells. Besides being of fundamental relevance to our understanding of cell differentiation and gene regulation, elucidation of the molecular mechanisms underlying these processes have substantial potential for clinical application in the treatment of asthma, allergy, autoimmunity, chronic inflammation and malignancies.

Gruppi di Ricerca Research Groups

Federica Sallusto, PhD

Immunologia cellulare
Cellular Immunology

Federica Sallusto ha ottenuto il titolo di Dottore in Scienze Biologiche presso l'Università di Roma ed ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità a Roma lavorando sulla risposta dei linfociti T agli allergeni e, successivamente, all'Istituto di Immunologia di Basilea, dove ha lavorato sulle cellule dendritiche umane nel laboratorio di Antonio Lanzavecchia. Nel 1997 è diventata membro del Basel Institute for Immunology, dove ha iniziato una nuova linea di ricerca sul traffico dei linfociti T. I suoi studi hanno rivelato l'espressione selettiva dei recettori delle chemochine nei linfociti Th2 umani e hanno portato alla caratterizzazione di due tipi di linfociti T cella memoria, definiti della "memoria centrale" e della "memoria effettrice", che hanno capacità migratoria e funzione effettrice distinte. Dal 2000, è direttrice del laboratorio di Immunologia Cellulare presso l'IRB. Tra i suoi contributi più recenti sono la caratterizzazione delle cellule umane Th17 e Th22 e dei meccanismi che controllano l'espressione dei geni delle citochine nelle cellule T umane. Recenti studi dal suo laboratorio hanno sfidato dogmi esistenti sui meccanismi che controllano la migrazione dei linfociti nei linfonodi e nel sistema nervoso centrale. I suoi risultati sono stati premiati con il Premio Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il Premio Lecture Behring nel 2009, ed il premio della Scienza dalla Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative nel 2010. È stata eletta membro della German Academy of Science Leopoldina nel 2009 e membro dell'EMBO nel 2011. È Vice Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia per il periodo 2011-2013.

rent dogmas as to the mechanisms that control lymphocyte migration in inflamed lymph nodes and in the non inflamed central nervous system. For her scientific achievements, Federica Sallusto received the Pharmacia Allergy Research Foundation Award in 1999, the Behring Lecture Prize in 2009, and the Science Award from the Foundation for Studies of Neurodegenerative Diseases in 2010. She was elected member of the German Academy of Science Leopoldina in 2009 and member of EMBO in 2011. She is President elect of the Swiss Society for Allergology and Immunology for the period 2011-2013.



Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome and performed two years of postdoctoral training at the Basel Institute for Immunology working in the laboratory of Antonio Lanzavecchia on human monocyte-derived dendritic cells. In 1995, she started her own group at the Istituto Superiore di Sanità in Rome focusing on the T cell response to allergens and in 1997 she became member of the Basel Institute where she started a new line of research on T cell trafficking. Her studies revealed a distinct expression of chemokine receptors in human Th2 cells and led to the characterization of "central memory" and "effector memory" T cells as memory subsets with distinct migratory capacity and effector function. Since 2000, she is a group leader at the IRB. Among her recent contributions are the characterization of human Th17 and Th22 cells and of the mechanisms that control cytokine gene expression in human T cells. Recent studies from her lab in the mouse model challenged cur-

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:
Federica Sallusto, PhD > federica.sallusto@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:
Dominik Aschenbrenner, PhD student - Camilla Basso, PhD student - Simone Becattini, PhD student - Elena Brenna, Diploma student - Tess M. Brodie, PhD student - Gabor Gyölvésci, PhD - Daniela Impellizzeri, PhD student - Federico Mele, PhD student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Silvia Preite, PhD student - Francesca Ronchi, PhD - Tomasz Wypych, PhD student - Christina E. Zielinski, MD.

Tema della ricerca

Il gruppo si è dedicato alla comprensione dei meccanismi che controllano il priming delle cellule T e che regolano la produzione dei citochine e le capacità di homing. Questi studi sono rivolti principalmente al sistema umano e combinano l'analisi ex vivo dei sottotipi di cellule T di memoria, identificati secondo l'espressione dei marcatori, in particolare dei diversi recettori per le chemochine, con esperimenti in vitro che studiano i meccanismi di differenziazione delle cellule T. Questo approccio ha portato all'identificazione dei recettori delle chemochine espressi nelle cellule umane Th17 e Th22, alla dissezione delle citochine che ne guidano la polarizzazione e il differenziamento. È stato anche sviluppato un metodo per l'analisi del repertorio delle cellule T CD4 e CD8 umane sia naive che di memoria. Questo metodo è attualmente utilizzato per analizzare la risposta delle cellule T umane ad allergeni, agenti patogeni e auto-antigeni.

Research Focus

Our work is focused on the understanding of the mechanisms that control T cell priming and regulate cytokine production and homing capacities. These questions are addressed primarily in the human system, where we combine the ex vivo analysis of memory T cell subsets identified according to the expression of several markers, in particular chemokine receptors, with in vitro priming experiments that dissect the mechanisms of T cell differentiation. This approach has led to the identification of chemokine receptors expressed in human Th17 and Th22 cells, to the dissection of the cytokines that drive polarization and modulate effector functions of human T cells. We also developed a method for the analysis of human naive and memory CD4 and CD8 T cell repertoires based on high throughput cellular screenings of human T cell libraries. This method is currently used to dissect the human T cell response to pathogens, allergens, and self-antigens.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Marcus Thelen, PhD

Trasduzione del segnale

Signal Transduction

Marcus Thelen ha studiato biochimica all'Università di Tübingen (DE), ed ha ricevuto il PhD all'Università di Berna. In seguito si è trasferito al Theodor Kocher Institut del Università di Berna dove ha iniziato ad interessarsi di infiammazione e chemochine. Nel 1989 si è unito al gruppo di ricerca di fisiologia cellulare ed immunologia diretto da Alan Aderem presso il dipartimento di Cohn/Steinman alla Rockefeller University di New York. Materia di studio sono stati gli aspetti biochimici della fagocitosi mediata da citochine e endotossine e la trasduzione del segnale legata al riarrangiamento del citoscheletro. Nel 1992 ha ricevuto dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca il grant START per supporto alla carriera ed è tornato al Theodor Kocher Institut, dove ha creato un gruppo di ricerca volto allo studio dei meccanismi molecolari della trasduzione del segnale nei leucociti, con particolare attenzione alle vie di attivazione dipendenti da chinasi e mediate da recettori per le chemochine. Nel 1994 ha ottenuto la *venia docendi* dall'Università di Berna ed in seguito nel 2001 è stato eletto professore onorario presso la stessa Università. Nel 2000 si è trasferito a Bellinzona dove ha contribuito alla creazione dell'IRB. Da allora, Marcus Thelen dirige il laboratorio di Trasduzione del Segnale.

*Marcus Thelen studied biochemistry at the University of Tübingen (DE). He received his PhD from the University of Bern. He then moved to the Theodor-Kocher-Institute in Bern where his interests focused on inflammation and chemokines. In 1989, he went to the Rockefeller University in New York, joining the group of Alan Aderem in the Laboratory of Cellular Physiology and Immunology of Cohn/Steinman department. Biochemical aspects of cytokine- and endotoxin-mediated phagocyte priming and cytoskeleton-mediated signal transduction were the topics of his studies. In 1992, he received a career development award (START) from the Swiss National Science Foundation and returned to the Theodor-Kocher-Institute at the University of Bern. He created his own research group working on molecular mechanisms of signal transduction in leukocytes, focusing on PI 3-kinase-dependent pathways and chemokine-mediated receptor activation. He obtained the *venia docendi* in 1994 and was awarded an honorary professorship in 2001 from the University of Bern. In 2000, he moved to Bellinzona and assisted in the opening of the IRB. Marcus Thelen heads since then the Laboratory of Signal Transduction.*



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Marcus Thelen, PhD > marcus.thelen@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Marie-Luise Humpert, PhD student - Sylvia Thelen, PhD

Tema della ricerca

Le chemochine sono ben note per il loro ruolo fondamentale nel regolare il traffico dei leucociti. Le chemochine infiammatorie orchestrano il reclutamento delle cellule immunitarie ai siti di infiammazione, mentre le loro omologhe omeostatiche mediano i leucociti verso gli organi linfoidi e il midollo osseo. Tipicamente la migrazione cellulare è regolata da stimoli chemiotattici costituiti dalle chemochine, che sono prodotte da vari tipi cellulari come ad esempio le cellule endoteliali, epiteliali e stromali, e che vengono trattenute sulla superficie cellulare. Mentre la maggior parte dei recettori per le chemochine seguono un paradigma comune di attivazione delle cellule, più recentemente è stato descritto un piccolo gruppo di recettori atipici per le chemochine. La loro funzione di bilanciare l'attività delle chemochine è importante per interrompere il reclutamento di cellule infiammatorie e per attenuare la risposta allo scopo di risolvere adeguatamente una risposta immunitaria. Durante lo sviluppo, questi recettori atipici limitano la disponibilità delle chemochine per i loro recettori, controllando così il posizionamento delle cellule. Il gruppo studia la funzione e i meccanismi molecolari dei recettori classici e atipici per le chemochine che mediano la migrazione dei leucociti sia in fisiologia che in patologia.

Research Focus

The chemokine system is best known for its fundamental role in regulating leukocyte trafficking. Inflammatory chemokines orchestrate the recruitment of immune cells to sites of inflammation while their homeostatic counterparts mediate leukocytes homing to lymphoid organs and bone marrow. Typically cell migration is governed by chemotactic cues consisting of chemokines which are produced by various cell types, such as endothelium, epithelium and stromal cells, and are often retained at their surface. While most chemokine receptors follow a common paradigm of cell activation, more recently a small group of atypical chemokine receptors was described. Their function is to scavenge chemokines and therefore balance the activity of chemokines. For the proper resolution of an immune response, scavenging of chemokines is important to cease the recruitment of inflammatory cells and to dampen the response. During development, the atypical receptors can carve gradients and restrict the availability of chemokines for their cognate receptors, thereby controlling cell positioning. The laboratory investigated the function and molecular mechanisms of classical and atypical chemokine receptors in mediating leukocyte migration in health and disease.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Mariagrazia Ugucioni, MD

Chemochine e Immunità
Chemokines in Immunity

Mariagrazia Ugucioni ha ottenuto la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Bologna (IT), dove si è anche specializzata in ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 ha lavorato come ricercatrice presso il Theodor Kocher Institute dell'Università di Berna (CH) e dal 2000 è Direttore di laboratorio presso l'IRB. Dal 2009 è membro dell'Accademia delle Scienze di Bologna. Dal 2010 ha assunto la carica di Vice direttore dell'IRB. Gli interessi di ricerca riguardano vari aspetti dell'ematologia e dell'immunologia umana, quali l'espressione e l'attività di chemochine in fisiologia e patologia, l'attivazione ed il traffico leucocitario, le molecole naturali che regolano l'attività delle chemochine. Recentemente il suo gruppo si è interessato dell'attività di chemochine nelle malattie infettive, tumori ed infezioni ed ha identificato un nuovo meccanismo di regolazione del traffico leucocitario.

Mariagrazia Ugucioni received a degree in Medicine from the University of Bologna (IT) where she specialized in Haematology in 1994. From 1993 to 2000 she was a member of the Theodor Kocher Institute, University of Bern (CH), and since 2000 she is group leader at the IRB. She is member of the Bologna Academy of Science since 2009. She is vice-director of the IRB since 2010. Mariagrazia Ugucioni's research has covered aspects of human haematology and immunology: chemokine expression and activities in normal and pathological conditions, leukocyte activation and traffic, natural chemokine antagonists and synergy-inducing chemokines. Recently, her group is focusing on chemokine activities in human inflammatory diseases, tumours, and infections and has identified a novel regulatory mechanism of leukocyte trafficking induced by synergy-inducing chemokines.



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:
Mariagrazia Ugucioni, MD
> mariagrazia.ugucioni@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:
Maria Gabriela Danelon, Technician - Milena Schiraldi, PhD student - Denise Bottinelli, PhD student - Valentina Cecchinato, PhD - Camilla Marini, MSc

Tema della ricerca

Il gruppo di ricerca è focalizzato sulle CHEMOCHINE con particolare attenzione alle molecole che ne modulano l'espressione e l'attività. La ricerca nel campo delle chemochine ha cambiato radicalmente il nostro modo di concepire il traffico leucocitario nella difesa immunitaria e in patologia. Le potenzialità terapeutiche legate alla modulazione dell'attività delle chemochine sono apparse chiare fin dai primi studi. Il gruppo che lavora all'IRB, insieme a colleghi di altre università, ha provato la validità di questo concetto attraverso studi che hanno identificato antagonisti naturali, indirizzando la ricerca verso composti a basso peso molecolare, riconosciuti come prototipi di nuovi farmaci anti-chemochine. Per questo motivo, studi dettagliati sull'espressione e sulla modulazione dell'attività delle chemochine, sono oggi fondamentali per assistere lo sviluppo di terapie anti-chemochine nelle malattie infiammatorie croniche, in autoimmunità e tumori. Attraverso studi di struttura/funzione si sono potute identificare sia chemochine che agiscono da antagonisti naturali, che chemochine che funzionano da attivatori del sistema. Rimangono oggi da definire i meccanismi molecolari che sono alla base del funzionamento di questi attivatori, argomento che è alla base degli studi che si svolgono all'IRB. Recentemente, il gruppo ha scoperto che l'allarmina HMGB1 può migliorare le attività delle chemochine e che questa interazione è essenziale nella prima fase di migrazione delle cellule nei tessuti lesi.

Research Focus

Our research interest remains focused on CHEMOKINE activities in physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of their expression and activity. Chemokines are secreted proteins and have emerged as key controllers of integrin function and cell locomotion. The effects of chemokines are mediated by seven transmembrane domain receptors coupled to GTP-binding proteins, which are differentially expressed in a wide range of cell types. The resulting combinatorial diversity in responsiveness to chemokines guarantees the proper tissue distribution of distinct leukocyte subsets under normal and inflammatory/pathological conditions. A vast range of in situ experiments, aimed at understanding which chemokines are produced in specific circumstances, has revealed that a variety of chemokines can be concomitantly produced at target sites of leukocyte trafficking and homing. This renders the chemokine system a good target for therapy, and has increased the search also by pharmaceutical companies for small molecule chemokine antagonists. While we understand the effects of different chemokines individually, much less is known about the potential consequences of the expression of multiple chemokines, cytokines, toll-like receptor ligands or other inflammatory molecules on leukocyte migration and function. Our group discovered the existence of additional features of chemokines: their ability to antagonize or enhance, as synergy-inducing chemokines, the activity of other chemokines. Recently we have discovered that the alarmin HMGB1 can enhance chemokine activities and be essential in the first phase of cell influx in injured tissues.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Luca Varani, PhD

Biologia strutturale
Structural Biology

Luca Varani si è laureato in chimica all'università di Milano con una tesi in biologia strutturale. Si è poi spostato a Cambridge, UK, conseguendo una laurea di dottorato al prestigioso MRC-Laboratory of Molecular Biology. La sua ricerca sul ruolo degli acidi nucleici nella regolazione genica è culminata nella determinazione della più grande struttura tridimensionale mai ottenuta, fino ad allora, tramite la risonanza magnetica. Ha anche contribuito ad elucidare il ruolo della struttura del RNA nella demenza, provando l'utilità del RNA come bersaglio terapeutico. Dopo un breve periodo a Firenze si è quindi spostato all'università di Stanford (USA), dove ha completato il primo studio NMR sui complessi TCR/pMHC, che giocano un ruolo chiave nel sistema immunitario, proponendo un nuovo approccio per la caratterizzazione sistematica di complessi multi-molecolari. Nel 2003 ha ottenuto una EMBO fellowship, classificandosi tra i primi 2% dei partecipanti. Dall'ottobre del 2007 guida il gruppo di biologia strutturale dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) di Bellinzona, dove ha usufruito di una sovvenzione cantonale nell'ambito del progetto per la messa in rete del centro di calcolo scientifico di Manno (CSCS) e di una sovvenzione dell'Istituto Svizzero per la Ricerca sui Vaccini (SVRI).

Luca Varani graduated in chemistry at the University of Milan (Italy) with a thesis in structural biology. He then moved to the MRC-Laboratory of Molecular Biology and obtained a PhD degree at the University of Cambridge (UK) in 2000. His PhD research focused on the role of RNA and protein interactions in the regulation of gene expression at the post-transcriptional level, culminating in the determination of the largest NMR structure and one of only three RNA-protein complexes available at the time. He also contributed to show the role of RNA structure in dementia, proving the viability of RNA as a therapeutic target.

After a brief spell in Florence, he moved to Stanford University (USA) as a postdoctoral fellow and was awarded an "EMBO Fellow" in 2003. At Stanford he completed the first NMR study on TCR-pMHC complexes, proposing a novel approach to the systematic characterization of protein-protein interactions. In October 2007, he joined the Institute for Research in Biomedicine (Bellinzona, CH) as a group leader in Structural Biology.



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Luca Varani, PhD > luca.varani@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Elsa Livoti, PhD student - Mattia Pedotti, PhD - Luca Simonelli, PhD - Zinaida Yudina, PhD student - Daniela Iannotta, PhD student - Marco Bardelli, PhD student.

Tema della ricerca

Il nostro gruppo usa tecniche computazionali, biochimiche e biofisiche per determinare la struttura tridimensionale delle proteine e caratterizzare la loro interazione con altre molecole, con particolare attenzione alle interazioni anticorpo/antigene nelle malattie virali.

Fino a pochi anni fa gli unici mezzi per investigare la struttura biomolecolare a livello atomico erano la spettroscopia NMR e la cristallografia a raggi X, tecniche ben conosciute in cui miglioramenti rivoluzionari non sono probabili. Per contro, la Biologia Strutturale Computazionale è un nuovo, eccitante campo in rapido sviluppo e grandi aspettative per il prossimo futuro. Possiamo usare i computer per predire sia singole strutture sia complessi intermolecolari (docking) e la velocità, precisione ed accuratezza di queste predizioni aumenteranno con l'aumento della potenza di calcolo e lo sviluppo di nuovi algoritmi. Le predizioni computazionali, tuttavia, non sono sempre accurate, per cui è importante validarle con esperimenti di laboratorio. Ciò che in gran parte è mancato per ottenere questo risultato è uno sforzo concertato di specialità scientifiche diverse come la biologia e l'informatica. Noi abbiamo sviluppato ed utilizziamo un approccio altamente multidisciplinare che integra dati biochimici, validazione strutturale sperimentale e docking computazionale e lo applichiamo ad interessanti problemi biologici.

I progetti attualmente in corso includono la caratterizzazione delle interazioni anticorpo-patogeno nei virus Dengue ed Influenza, oltre che nella difterite. Si stanno anche svolgendo progetti pilota nel campo della leucemia (sviluppo di nuove molecole capaci di riconoscere ed attaccare alcune proteine tumorali) e nello studio delle interazioni e sinergismo nelle chemochine.

Research Focus

Our group uses computational, biochemical and biophysical tools to determine the structure of proteins and characterize their interactions with other molecules, with particular attention to antibody-antigen interactions in infectious diseases.

Experimental techniques like nuclear magnetic resonance (NMR) and X-Ray crystallography have been traditionally used to investigate biomolecular structures at the atomic level. On the other hand, Computational Structural Biology is a novel, exciting field with very rapid development and high expectations for the near future. We can use computers to predict individual structures (modelling) and intermolecular complexes (docking) and the speed, precision and accuracy of these predictions is constantly increasing. Computer predictions, however, are not always accurate, so it is important to experimentally validate them. What has largely been missing to achieve this goal is a concerted effort by different branches of the life sciences such as biology and informatics. Here we strive to merge biochemical data, experimental structural validation and computational docking in an efficient workflow, and to apply it to biologically relevant cases such as the interactions between antibodies and pathogens or between chemokines, proteins responsible for controlling cellular trafficking.

La Fondazione *The Foundation*

CONSIGLIO DI FONDAZIONE *FOUNDATION COUNCIL*

Giorgio Nosedà, President*
Felice Zanetti, Vice President*
Paolo Agostoni*
Marco Baggiolini
Franco Cavalli
Alessandro Ciocca
Hans Hengartner
Giorgio Lavizzari
Carlo Maggini*
Claudio Marone
Piero Martinoli*
Jean-Claude Piffaretti
Sandro Rusconi *
Walter Schaffner
Alberto Togni *

CONSIGLIO SCIENTIFICO *SCIENTIFIC ADVISORY BOARD*

Adriano Aguzzi
University Hospital Zurich (CH)
Stefan Kaufmann
Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin (DE)
Alberto Mantovani
University of Milan (IT)
Cesare Montecucco
University of Padua (IT)
Anne O'Garra
National Institute for Medical Research, London (UK)

AMMINISTRAZIONE *ADMINISTRATION*

Antonio Lanzavecchia, Director
Mariagrazia Uguccioni, Vice-director
Guido Turati (Fidinam)
Fosca Bognuda
Giada Bosia
Maryse Letiembre
Jelena Markovic
Miriam Miladic
Jessica Roberti Zanellato

DIRETTORI DI LABORATORIO *GROUP LEADERS*

Fabio Grassi, MD, PhD
Antonio Lanzavecchia, MD
Maurizio Molinari, PhD
Silvia Monticelli, PhD
Federica Sallusto, PhD
Marcus Thelen, PhD
Mariagrazia Uguccioni, MD
Luca Varani, PhD

SOSTENITORI *DONORS*

CORE FUNDING *CORE FUNDING*

The Helmut Horten Foundation
The City of Bellinzona
The Canton of Ticino
The Swiss Confederation
Gustav & Ruth Jacob Foundation
Mäxi Stiftung

SOSTENITORI MAGGIORI *MAJOR DONORS*

Signora Alessandra
Banca della Svizzera Italiana
COMEL Foundation
ESOF Foundation
Fondazione del Ceresio
Fondazione Coromandel
Fondazione Fidinam
Fondazione Green Island
Fondazione Leonardo
Fondazione per lo studio delle malattie neurodegenerative
Fondazione del Patriziato di Bellinzona
Fondazione Sievers
The Gabriele Charitable Trust
Augusto Gallera
Heinrich & Myriam Gebert
Helsinn Healthcare SA
GGG Foundation
Monique Fulcieri
Dorina Guidotti
Gurta SA
Gurten & Jauch
Silvio Leoni
Sergio Monti
Onelife Advisors SA
Pina Petroli SA
Jost Reinhold
Ricerca Svizzera contro il Cancro
Fondazione San Salvatore
Silva Casa Foundation
Stelinvest
Tito Tettamanti
Taurus Asset Management
Meynarda & Jantje Van Terwisga
Hans Wyder

AMICI DELL'ISTITUTO *FRIENDS OF THE INSTITUTE*

Fabio Abate
G Ambrosini
Giuseppe Antonioli
Marco Agostoni
Carlo Bertinelli
Armando Boneff
Carlo Borradori
Giancarlo Berther
Luisella Bonzanigo-Burini
Marco G Berini
Marisa Bonzanigo
Andrea Crespi
Carlo e Antonella Chicherio
Ekaterina Chigrinova
Livio Casellini
Simona Cetti
Michela Delcò Petralli
Dario Ghisletta
Erminio Giudici
Giacomo Ghezzi
Giovanni Ghezzi
Iva Jauch
Carlo E Michelotti
Davide Molo
Francesca R Molo
Rodolfo Molo
Iginio Rezzonico
Aldo Robustelli
Rasini & Sigon
Lauro e Miriam Rotanza
Augusto Solari
Corrado Solcà
Loredana Schlegel-Pacciorini
Rosalia Sansossio-Cippà
Fausto Tognacca
Fernanda Tognacca
Teodolinda Tognacca
Fabio Tognetti
Silvio & Angela Wassman
Studio d'architettura Indipendenza SA
Altri / *Others*

* Membro del
Comitato Esecutivo
* *Member of the
Executive Committee*

Dati finanziari 2011

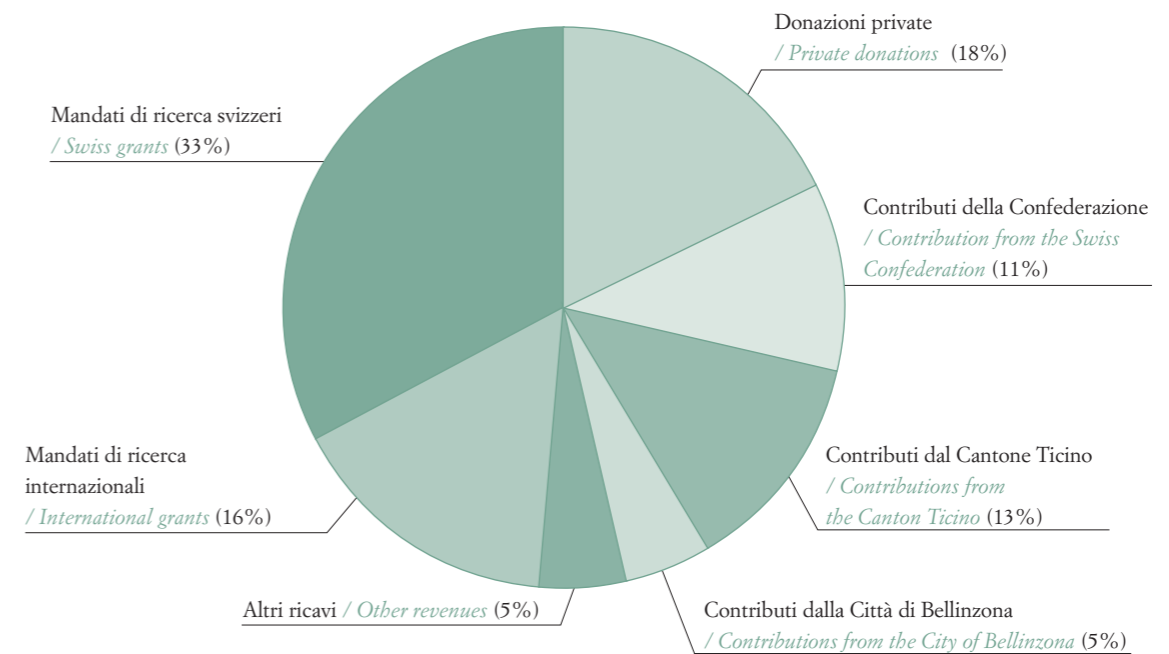
Financial Data 2011

La continua positiva evoluzione dell'attività di ricerca ha permesso all'Istituto di crescere nel corso del 2011 in maniera importante, superando a consuntivo i CHF 15,5 milioni di costi, con un incremento rispetto all'anno 2010 di oltre il 15%.

I finanziamenti provenienti da progetti di ricerca (Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca, Comunità Europea, Fondazioni private svizzere e internazionali, ...) sono aumentati in maniera ancora più marcata, passando da CHF 5,7 milioni a CHF 7,6 milioni (aumento del 32,7%) e hanno contribuito a finanziare quasi la metà del budget dell'intero Istituto.

The continuous positive development of the research activities has allowed the Institute to grow in an important way during 2011 with a final balance surpassing CHF 15.5 million, an increase by more than 15% in comparison to 2010.

Funding from research projects (Swiss National Science Foundation, European Union, Swiss and International private Foundations...) have risen even more markedly, passing from CHF 5.7 million to CHF 7.6 million (up to 32,7% increase!) and financed nearly half of the entire budget of the Institute.



Bilancio al 31 dicembre 2011

(in Franchi Svizzeri)

Balance Sheet as 31 of December 2011

(In Swiss Francs)

ATTIVO / ASSETS	31.12.2011	31.12.2010
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	11'379'967	15'866'560
2. Crediti diversi / <i>Various Receivables</i>	1'844'898	910'550
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	1'008'699	524'584
Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	14'233'563	17'301'694
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Immobili / <i>Buildings</i>	4'567'440	4'841'000
6. Attrezzature / <i>Furnishing & Equipment</i>	880'000	1'300'000
Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	5'459'940	6'153'500
Totale attivo / <i>Total Assets</i>	19'693'503	23'455'194

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2011	31.12.2010
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Debt for Delivery and Services</i>	676'066	708'379
2. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	1'861'317	1'742'994
3. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	2'626'611	3'886'987
4. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	2'248'717	1'864'259
5. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	2'261'514	4'276'765
Capitale estraneo a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	9'674'225	12'479'384
6. Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	2'800'000	3'800'000
Capitale estraneo a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	2'800'000	3'800'000
7. Capitale proprio / <i>Capital Resources</i>	7'175'810	7'017'001
8. Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	43'468	158'809
Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	7'219'278	7'175'810
Totale passivo / <i>Total Liabilities</i>	19'693'503	23'455'194

Conto economico esercizio 2011

(in Franchi svizzeri)

Profit and Loss Account for the year 2011

(In Swiss Francs)

COSTI / COSTS	2011	2010
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	5'996'271	5'736'888
2. Fabbisogno medico / <i>Consumables</i>	2'169'745	1'701'981
3. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	707'344	711'466
4. Investimenti / <i>Investments</i>	2'113'084	1'189'377
5. Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	999'638	1'003'826
6. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'342'705	1'284'692
7. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	1'144'875	935'982
8. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travels, Congresses and Guests</i>	290'049	275'792
9. Oneri finanziari / <i>Financial charges</i>	30'949	30'975
10. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	719'345	554'438
Totale costi / <i>Total Costs</i>	15'514'005	13'425'417

RICAVI / REVENUES	2011	2010
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'729'000	1'550'000
2. Contributi Canton Ticino / <i>Contribution from the Canton Ticino</i>	2'000'000	2'000'000
3. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contribution from the City of Bellinzona</i>	720'000	720'000
4. Contributi Fondazione Helmut Horten / <i>Contributions from the Helmut Horten Foundation</i>	1'768'000	1'768'000
5. Altri Contributi / <i>Other Contributions</i>	1'001'433	1'187'879
6. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	7'562'556	5'700'539
7. Altri ricavi / <i>Other Revenues</i>	776'483	657'808
Totale ricavi / <i>Total Revenues</i>	15'557'473	13'584'226

RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT **43'468** **158'809**

Programma Internazionale di Dottorato

International PhD Programme

L'IRB fornisce un'istruzione scientifica di alto livello sia per laureandi che per laureati. Il programma comprende seminari, lezioni, corsi estivi e un ritiro annuale. L'organizzazione di questo programma è possibile grazie alla generosità della Fondazione Gustav & Ruth Jacob. Dall'inizio del programma sono state discusse con successo 45 tesi per l'ottenimento del dottorato.

The IRB provides high-level scientific education for both undergraduate and graduate students. The programme includes seminars, lessons, summer courses and an annual retreat. Lectures are given by visiting experts with international reputation. The PhD Lecture Series is made possible through the generosity of The Gustav & Ruth Jacob Foundation. Since the beginning of the programme, 45 PhD theses have been successfully defended.

Guido Kroemer

“Apoptosis and autophagy”
INSERM, Institut Gustav Roussy, Villejuif, Paris, (FR)
20.10.2009

Gioacchino Natoli

“The macrophage epigenome and the control of inflammatory gene expression”
Campus IFOM-IEO, Milan (IT) 03.11.10

Mario Roederer

“Identification of T memory stem cells: Dynamics under stress”
Vaccine Research Center NIAID, NIH, Bethesda (USA)
14.12.10

Amanda Fisher

“Stem cells and reprogramming”
MRC Clinical Sciences Centre, Faculty of Medicine, Imperial College London, London (UK) 01.03.11

Hiroshi Takayanagi

“Bone destruction in arthritis and osteoimmunology”
Tokyo Medical and Dental University, Tokyo (JP)
21.03.11

Frances Balkwill

“Inflammatory cytokines and autocrine tumour-promoting networks”
Centre for Cancer and Inflammation, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London (UK)
25.03.11

Walter Reith

“Critical role of MHC class II mediated antigen presentation in homeostasis of the medulla in the postnatal thymus”
University of Geneva Medical School, Geneva (CH)
13.04.11

Arturo Zychlinsky

“NETs – from infection to autoimmunity”
Department of Cellular Microbiology, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin (DE) 05.05.11

Sidonia Fagarasan

“T cell-independent and T cell-dependent IgA synthesis in the gut”
Research Center for Allergy and Immunology, RIKEN Yokohama Institute, Kanagawa (JP) 16.06.11

Judy Lieberman

“Delivering the Kiss of Death: A New Model for Perforin”
Immune Disease Institute, Harvard Medical School, Boston (USA) 08.07.11

Publicazioni

Publications

2011

Human antibodies against dengue enhance dengue viral infectivity without suppressing type I interferon secretion in primary human monocytes.

Kou, Z., J. Y. Lim, M. Beltramello, M. Quinn, H. Chen, S. N. Liu, L. Martinez-Sobrido, M. S. Diamond, J. J. Schlesinger, A. de Silva, F. Sallusto, and X. Jin.
Virology. 2011; 410:240-247.

Strain-transcending Fc-dependent killing of Plasmodium falciparum by merozoite surface protein 2 allele-specific human antibodies.

Stubbs, J., S. Oluqbile, B. Saidou, J. Simpoire, G. Corradin, and A. Lanzavecchia.
Infect Immun. 2011; 79:1143-1152.

Human thrombopoietin knockin mice efficiently support human hematopoiesis in vivo.

Rongvaux, A., T. Willinger, H. Takizawa, C. Rathinam, W. Auerbach, A.J. Murphy, D.M. Valenzuela, G.D. Yancopoulos, E.E. Eynon, S. Stevens, M.G. Manz, and R.A. Flavell.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2011. 108:2378-2383.

CSF knock-in mice support human alveolar macrophage development and human immune responses in the lung.

Willinger, T., A. Rongvaux, H. Takizawa, G.D. Yancopoulos, D.M. Valenzuela, A.J. Murphy, W. Auerbach, E.E. Eynon, S. Stevens, M.G. Manz, and R.A. Flavell.
Human IL-3/GM-
Proc Natl Acad Sci U S A. 2011. 108:2390-2395.

Malectin participates in a backup glycoprotein quality control pathway in the mammalian ER.

Galli, C., R. Bernasconi, T. Solda, V. Calanca, and M. Molinari.
PLoS One. 2011; 6:e16304.

Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation.

Takizawa, H., R.R. Regoes, C.S. Boddupalli, S. Bonhoeffer, and M.G. Manz.
J Exp Med. 2011. 208:273-284.

Computational docking of antibody-antigen complexes, opportunities and pitfalls illustrated by influenza hemagglutinin.

Pedotti, M., L. Simonelli, E. Livoti, and L. Varani.
Int J Mol Sci. 2011; 12:226-251.

Improved innate and adaptive immunostimulation by genetically modified HIV-1 protein expressing NYVAC vectors.

Quakkelaar, E. D., A. Redeker, E. K. Haddad, A. Harari, S. M. McCaughey, T. Duhon, A. Filali-Mouhim, J. P. Goulet, N. M. Loof, F. Ossendorp, B. Perdiguero, P. Heinen, C. E. Gomez, K. V. Kibler, D. M. Koelle, R. P. Sekaly, F. Sallusto, A. Lanzavecchia, G. Pantaleo, M. Esteban, J. Tartaglia, B. L. Jacobs, and C. J. Melief.
PLoS One. 2011; 6:e16819.

Cell-autonomous regulation of hematopoietic stem cell cycling activity by ATP.

Casati, A., M. Frascoli, E. Traggiai, M. Proietti, U. Schenk, and F. Grassi.
Cell Death Differ. 2011; 18:396-404.

Dissecting the human immunologic memory for pathogens.

Zielinski, C. E., D. Corti, F. Mele, D. Pinto, A. Lanzavecchia, and F. Sallusto.
Immunol Rev. 2011; 240:40-51.

ATP inhibits the generation and function of regulatory T cells through the activation of purinergic P2X receptors.

Schenk U., M. Frascoli, M. Proietti, R. Geffers, E. Traggiai, J. Buer, C. Ricordi, A.M. Westendorf, and F. Grassi.
Sci Signal. 2011; 4:ra12.

An anti-HIV-1 V3 loop antibody fully protects cross-clade and elicits T-cell immunity in macaques mucosally challenged with an R5 clade C SHIV.

Watkins, J. D., N. B. Siddappa, S. K. Lakhashe, M. Humbert, A. Sholukh, G. Hemashettar, Y. L. Wong, J. K. Yoon, W. Wang, F. J. Novembre, F. Villinger, C. Ibegbu, K. Patel, D. Corti, G. Agatic, F. Vanzetta, S. Bianchi, J. L. Heeney, F. Sallusto, A. Lanzavecchia, R. M. Ruprecht.
PLoS One. 2011; 6:e18207

ERAD and ERAD tuning: disposal of cargo and of ERAD regulators from the mammalian ER.

Bernasconi, R., and M. Molinari.
Curr Opin Cell Biol. 2011; 23:176-183.

Chronic delivery of antibody fragments using immunisolated cell implants as a passive vaccination tool.

Marroquin Belaunzaran, O., M.I. Cordero, V. Setola, S. Bianchi, C. Galli, N. Bouche, V. Mlynarik, R. Gruetter, C. Sandi, J.C. Bensadoun, M. Molinari, and P. Aebischer.
PLoS One. 2011; 6:e18268.

CXCR5 expressing human central memory CD4 T cells and their relevance for humoral immune responses.

Chevalier, N., D. Jarrossay, E. Ho, D.T. Avery, C.S. Ma, D. Yu, F. Sallusto, S.G. Tangye and C.R. Mackay. *J Immunol.* 2011; 186: 5556-68.

High throughput cellular screens to interrogate the human T and B cell repertoires.

Corti, D., F. Sallusto and A. Lanzavecchia. *Curr Opin Immunol.* 2011; 23: 430-5.

Cxcl12 evolution - subfunctionalization of a ligand through altered interaction with the chemokine receptor.

Boldajipour, B., M. Doitsidou, K. Tarbashevich, C. Laguri, S.R. Yu, J. Ries, K. Dumstrei, S. Thelen, J. Dorries, E.M. Messerschmidt, M. Thelen, P. Schwille, M. Brand, H. Lortat-Jacob and E. Raz. *Development.* 2011; 138: 2909-14.

In-depth analysis of the antibody response of individuals exposed to primary dengue virus infection.

de Alwis, R., M. Beltramello, W.B. Messer, S. Sukupolvi-Petty, W.M. Wahala, A. Kraus, N.P. Olivarez, Q. Pham, J. Brian, W.Y. Tsai, W.K. Wang, S. Halstead, S. Kliks, M.S. Diamond, R. Baric, A. Lanzavecchia, F. Sallusto and A.M. de Silva. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5: e1188.

T regulatory cells are markers of disease activity in multiple sclerosis patients.

Dalla Libera, D., D. Di Mitri, A. Bergami, D. Centonze, C. Gasperini, M.G. Grasso, S. Galgani, V. Martinelli, G. Comi, C. Avolio, G. Martino, G. Borsellino, F. Sallusto, L. Battistini and R. Furlan. *PLoS One.* 2011; 6: e21386.

Transgenic expression of human signal regulatory protein alpha in Rag2^{Δγcγ} mice improves engraftment of human hematopoietic cells in humanized mice.

Strowig, T., A. Rongvaux, C. Rathinam, H. Takizawa, C. Borsotti, W. Philbrick, E.E. Eynon, M.G. Manz and R.A. Flavell. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108: 13218-23.

Pharmacologic P2X purinergic receptor antagonism in the treatment of collagen-induced arthritis.

Ardissone V., E. Radaelli, P. Zaratin, M. Ardizzone, C. Ladel, M. Gattorno, A. Martini, F. Grassi and E. Traggiai. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3323-32.

Efficient differentiation and function of human macrophages in humanized CSF-1 mice.

Rathinam, C., W.T. Poueymirou, J. Rojas, A.J. Murphy, D.M. Valenzuela, G.D. Yancopoulos, A. Rongvaux, E.E. Eynon, M.G. Manz and R.A. Flavell. *Blood.* 2011; 118: 3119-28.

A neutralizing antibody selected from plasma cells that binds to group 1 and group 2 influenza A hemagglutinins.

Corti, D., J. Voss, S.J. Gamblin, G. Codoni, A. Macagno, D. Jarrossay, S.G. Vachieri, D. Pinna, A. Minola, F. Vanzetta, C. Silacci, B.M. Fernandez-Rodriguez, G. Agatic, S. Bianchi, I. Giacchetto-Sasselli, L. Calder, F. Sallusto, P. Collins, L.F. Haire, N. Temperton, J.P. Langedijk, J.J. Skehel and A. Lanzavecchia. *Science.* 2011; 333: 850-6.

Indoleamine 2,3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells.

Pallotta, M.T., C. Orabona, C. Volpi, C. Vacca, M.L. Belladonna, R. Bianchi, G. Servillo, C. Brunacci, M. Calvitti, S. Biciato, E.M. Mazza, L. Boon, F. Grassi, M.C. Fioretti, F. Fallarino, P. Puccetti and U. Grohmann. *Nat Immunol.* 2011; 12: 870-8.

IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells.

Vigne, S., G. Palmer, C. Lamacchia, P. Martin, D. Talbot-Ayer, E. Rodriguez, F. Ronchi, F. Sallusto, H. Dinh, J.E. Sims and C. Gabay. *Blood.* 2011; 118: 5813-23.

Bone marrow dendritic cell progenitors sense pathogens via Toll-like receptors and subsequently migrate to inflamed lymph nodes.

Schmid, M.A., H. Takizawa, D.R. Baumjohann, Y. Saito and M.G. Manz. *Blood.* 2011; 118: 4829-40.

HTLV-1 propels thymic human T cell development in "human immune system" Rag2 gamma c mice.

Villaudy, J., M. Wencker, N. Gadot, N.A. Gillet, J.Y. Scoazec, L. Gazzolo, M.G. Manz, C.R. Bangham and M.D. Dodon. *PLoS Pathog.* 2011; 7: e1002231.

Memory in disguise.

Sallusto, F. and A. Lanzavecchia. *Nat Med.* 2011; 17: 1182-3.

Unconventional use of LC3 by coronaviruses through the alleged subversion of the ERAD tuning pathway.

Reggiori, F., C.A. de Haan and M. Molinari. *Viruses.* 2011; 3:1610-23.

Characterization of neutralizing profiles in HIV-1 infected patients from whom the HJ16, HGN194 and HK20 mAbs were obtained.

Balla-Jhaghihoorsingh, S.S., B. Willems, L. Heyndrickx, K. Vereecken, W. Janssens, M.S. Seaman, D. Corti, A. Lanzavecchia, D. Davis and G. Vanham. *PLoS One.* 2011; 6: e25488.

MiR-221 influences effector functions and actin cytoskeleton in mast cells.

Mayoral, R.J., L. Deho, N. Rusca, N. Bartonicek, H.K. Saini, A.J. Enright and S. Monticelli. *PLoS One.* 2011; 6:e26133.

MiR-146a in immunity and disease.

Rusca, N. and S. Monticelli. *Mol Biol Int.* 2011; 2011:437301.

The Guanine-Nucleotide Exchange Factor (GEF) PRex1 is activated by protein phosphatase 1alpha (PP1alpha).

Barber, M.A., A. Hendrickx, M. Beullens, H. Ceulemans, D. Oxley, S. Thelen, M. Thelen, M. Bollen and H.C. Welch. *Biochem J.* 2012; 443: 173-83.

Ralph M. Steinman 1943-2011.

Lanzavecchia, A. and F. Sallusto. *Cell.* 2011; 147: 1216-7.

Enhancement of chemokine function as an immunomodulatory strategy employed by human herpesviruses.

Viejo-Borbolla, A., N. Martinez-Martin, H.J. Nel, P. Rueda, R. Martin, S. Blanco, F. Arenzana-Seisdedos, M. Thelen, P.G. Fallon and A. Alcami. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002497.

HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4.

Schiraldi M., A. Raucci, L. Martínez Muñoz, E. Livoti, B. Celona, E. Venereau, T. Apuzzo, F. De Marchis, M. Pedotti, A. Bachi, M. Thelen, L. Varani, M. Mellado, A. Proudfoot, M. Emilio Bianchi and M. Ugucioni. *J Exp Med.* 2012; 209:551-63.

Role of lymphoid chemokines in the development of functional ectopic lymphoid structures in rheumatic autoimmune diseases.

Corsiero E., M. Bombardieri, A. Manzo, S. Bugatti, M. Ugucioni, C. Pitzalis. (Review). *Immunology Letters.* 2012; in press.

Possible mechanisms involved in chemokine synergy fine tuning the inflammatory response.

Gouwy M., M. Schiraldi, S. Stuyf, J. Van Damme and M. Ugucioni. (Review). *Immunology Letters.* 2012; in press.

Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN-γ or IL-10 and are regulated by IL-1β.

Zielinski C.E., F. Mele, D. Aschenbrenner, D. Jarrossay, F. Ronchi, M. Gattorno, S. Monticelli, A. Lanzavecchia, and F. Sallusto. *Nature.* 2012; 484:514-18.

Complementary methods provide evidence for the expression of CXCR7 on human B cells.

Humpert M-L., M. Tzouros, S. Thelen, A. Bignon, A. Levoe, F. Arenzana-Seisdedos, K. Balabanian, F. Bachelier, H. Langen, and M. Thelen. *Proteomics.* 2012, Epub May 23, 2012.

**Capitoli di libri
*Book Chapters***

'MicroRNA and the immune system: Methods and Protocols', Edited by Silvia Monticelli, *Methods in Molecular Biology series*, Humana Press, USA. Volume 667, Sept. 2010.

Monticelli S. MicroRNAs in hematopoietic development. In: *Small, non-coding RNAs in development and cancer*, Edited by Frank Slack, Imperial College Press, UK, Sept. 2010

Endoplasmic Reticulum-Associated Protein Degradation.

Bernasconi, R. and Molinari, M. In *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Lennarz, W.J. and Lane, M.D. Eds, Elsevier, Oxford, 2012; 1:20-23.

IMPRESSUM

Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine
Via Vincenzo Vela 6 – 6500 Bellinzona
Tel. +41 91 820 0300
Fax +41 91 820 0305
www.irb.usi.ch info@irb.usi.ch

©2011 Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti
Printing: Salvioni arti grafiche SA
Paper Cover: Normaset Puro 240 m²
Pages: Normaset Puro 100 m²
Running printing: 500

