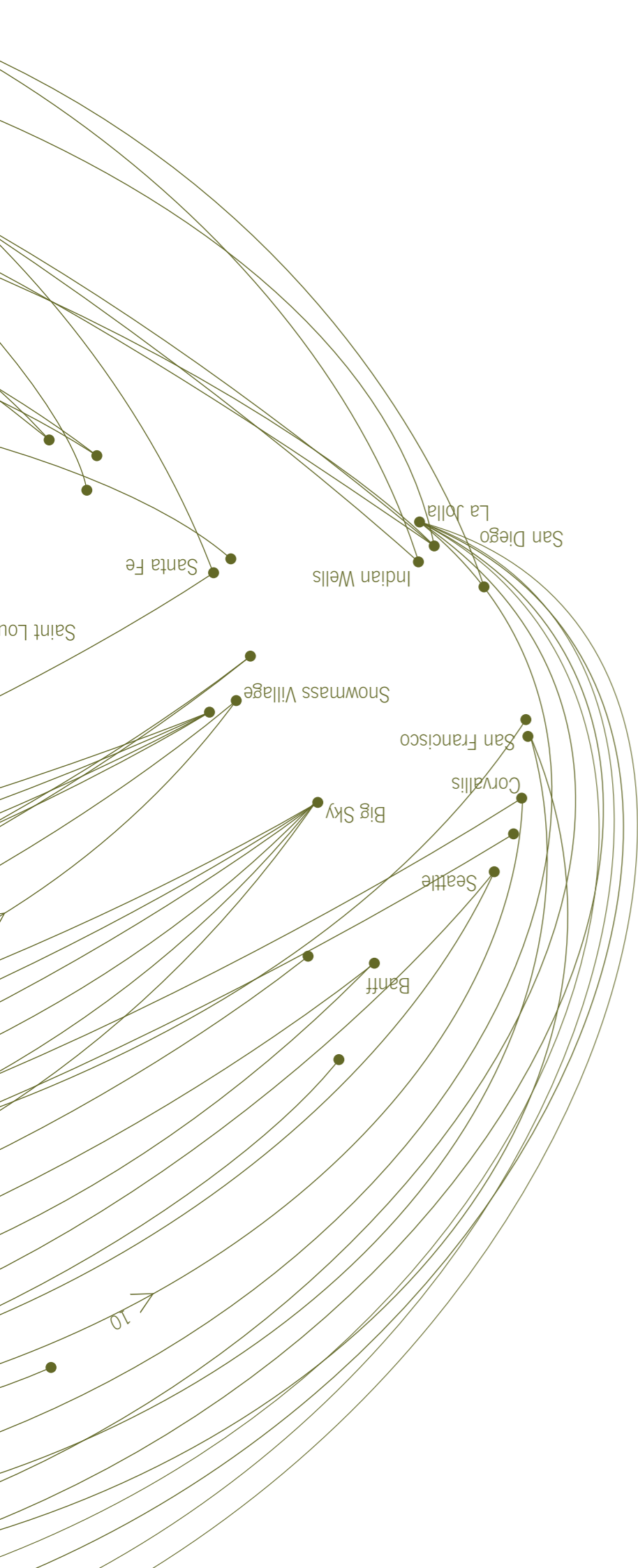


Rapporto Annuale 2007

*Istituto di Ricerca
in Biomedicina*

English Version





Sommario

2	Prefazione / <i>Giorgio Nosedà, Presidente del Consiglio di Fondazione</i>
4	/ <i>Antonio Lanzavecchia, Direttore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina</i>
6	Programma Internazionale di Dottorato dell'IRB in Immunologia, Biologia Cellulare e Biochimica
10	Dati finanziari 2007
14	Gruppi di Ricerca / Direttori di laboratorio
17 / Protein Folding and Quality Control » Maurizio Molinari
17 / Signal Transduction » Marcus Thelen
17 / T Cell Development » Fabio Grassi
18 / Haematopoiesis » Markus G. Manz
18 / Viral Replication, Pathogenesis and Immunity » Jeremy Luban
19 / Chemokines » Mariagrazia Ugucioni
20 / Cellular Immunology » Federica Sallusto
21 / Immune Regulation » Antonio Lanzavecchia
21 / Molecular Immunology » Silvia Monticelli
22 / Structural Biology » Luca Varani
26	Pubblicazioni 2007

IMPRESSUM

*Istituto di Ricerca
in Biomedicina,
Via Vincenzo Vela 6
6500 Bellinzona*

Tel. + 41 91 820 0300
Fax + 41 91 820 0302
www.irb.unisi.ch
info@irb.unisi.ch

©2008 Institute for
Research in Biomedicine

*Progetto grafico e cartine
Pfenninger Solutions
Communication Design*

*Fotografia
Patrizia Pfenninger,
Luca Varani*

*Stampa
Tipo-Offset Aurora SA*

Carta
• Copertina e parte centrale:
Normaset Puro 240 gm2
• Pagine interne:
Normaset Puro 120 gm2

*Tiratura
1'000 copie*



*Professor
Giorgio Nosedà,
Presidente
del Consiglio
di Fondazione*

Il presente rapporto descrive l'attività dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina nel 2007, un anno caratterizzato dal consolidamento e dall'ampliamento dei collegamenti con il mondo accademico svizzero. I ricercatori e gli studenti hanno prodotto risultati rilevanti e il Consiglio di Fondazione ha rinnovato l'impegno di offrire loro le condizioni migliori per la ricerca di alto livello.

Il consolidamento raggiunto nel 2007 apre prospettive d'ulteriore crescita e produttività nel medio e lungo termine. La Confederazione e il Cantone hanno rinnovato e aumentato il contributo all'IRB per il periodo finanziario 2008-2011, riconoscendone l'eccellenza.

In aprile è stata inaugurata una seconda sede dell'IRB in Via Murate che ospita laboratori altamente specializzati che hanno potuto rispondere alle necessità impellenti, ma che andranno ancora incrementati nel numero sulla base delle nuove prospettive. Nello stesso stabile trova spazio la filiale svizzera di Humabs, azienda che sviluppa un brevetto dell'IRB basato sulle ricerche del suo Direttore, Professor Antonio Lanzavecchia, in vista di una commercializzazione.

Il Municipio di Bellinzona ha confermato la copertura dell'affitto delle due sedi per i prossimi 10 anni e proposto l'utilizzo di una vasta ed interessante superficie di terreno nonché di un importante credito, che permetterà di iniziare la pianificazione per la costruzione di una nuova sede contigua ai laboratori di via Murate.

Gli importanti investimenti nelle infrastrutture e l'acquisto di nuovi strumenti come il microscopio confocale, hanno permesso all'IRB di aumentare la sua competitività a livello internazionale. Grazie agli aiuti pubblici e privati, all'impegno del Consiglio di Fondazione e dei Direttori di laboratorio, competitive nell'acquisizione finanziamenti per le loro ricerche, il conto economico per l'esercizio 2007 ha visto un incremento delle uscite pari a 16.3 milioni di franchi (un aumento di 5 milioni rispetto l'anno precedente), e ha chiuso con un risparmio di 95.000 franchi.

Nel 2007 l'IRB ha ulteriormente incrementato le connessioni con istituzioni accademiche svizzere, formalizzando molteplici accordi allo scopo di rafforzare ed ampliare le collaborazioni esistenti. Tra gli accordi di maggior risalto, l'IRB ha fondato l'Istituto Svizzero di Ricerca sui Vaccini (ISRV) assieme allo CHUV (Ospedale universitario del Canton Vaud), all'EPFL (Scuola politecnica federale di Losanna) e al Ludwig Institute di Losanna. L'ISVR è un istituto virtuale che si dedica alla ricerca sui vaccini contro AIDS, malaria e tubercolosi. Il suo finanziamento viene garantito in parte dalla Bill and Melinda Gates Foundation e in parte dalla Confederazione con la somma di 7 milioni di franchi per il periodo 2008-2011.

Un ulteriore progetto, finanziato dal Canton Ticino prevede la collaborazione tra l'Università della Svizzera Italiana, il Centro Svizzero di Calcolo Scientifico, l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana e l'IRB nel campo della biologia computazionale. Il Dr. Luca Varani dell'IRB in questo progetto studia la struttura degli anticorpi diretti contro il virus della Febbre di Dengue. Tra le prospettive future è prevista un'associazione dell'IRB con il Politecnico Federale di Zurigo. Le delegazioni dei rispettivi Istituti sono impegnate a formalizzare un progetto di collaborazione scientifica e didattica di reciproco beneficio.

Nel 2007 il Consiglio di Fondazione dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina ha accolto con grande piacere il Professor Walter Schaffner dell'Università di Zurigo come nuovo membro.

Per l'IRB il 2007 segna un deciso impegno nazionale e internazionale che situa l'Istituto di Bellinzona a livello dei maggiori istituti di ricerca. Ringraziamo tutti i fedeli sostenitori dell'IRB e in particolare la Fondazione Helmut Horten e la Fondazione Gustav e Ruth Jacob.

*Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà,
Presidente IRB*

**Professor
Antonio Lanzavecchia,
Direttore
dell'Istituto di Ricerca
in Biomedicina**

Il presente Rapporto Annuale per il 2007 fornisce una panoramica delle principali attività svolte presso l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona, Svizzera.

Durante questo periodo due nuovi ricercatori junior hanno trasferito la loro ricerca all'IRB avviando due laboratori e altrettante linee di ricerca. Silvia Monticelli, Harvard University, lavora sui micro-RNA, nuove molecole regolatorie il cui studio offre possibili sbocchi nell'analisi dei meccanismi di sviluppo cellulare e nell'oncologia. Luca Varani dall'Università di Stanford, si occupa degli aspetti strutturali delle interazioni proteina-proteina e RNA-proteina.

Le sue attività di ricerca sono svolte in collaborazione con l'Università della Svizzera Italiana e il Centro Svizzero di Calcolo scientifico, con i relativi contributi finanziari dal Cantone Ticino.

L'IRB continua a rivestire un ruolo educativo di primo piano nella formazione post-universitaria attraverso collaborazioni con Università svizzere, in particolare quelle di Basilea, Berna, Friburgo, Losanna e Zurigo e partecipando al programma internazionale per Dottorati di Ricerca con l'Università Italiana Vita-Salute San Raffaele di Milano e al Programma Internazionale in Medicina Molecolare finanziato dalla Comunità Europea. Gli studenti dell'IRB possono beneficiare di una serie di lezioni tenute da scienziati di tutto il mondo, organizzate grazie al generoso contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob. Nel 2007, 29 studenti di dottorato e 2 studenti laureandi hanno lavorato presso l'IRB e 4 studenti hanno portato a termine con successo il proprio dottorato.

Le attività di ricerca presso l'IRB si sono sempre più concentrate sullo studio dei meccanismi di difesa dell'organismo, in particolare dell'uomo. I ricercatori dell'IRB hanno sviluppato diversi programmi che hanno il potenziale per essere trasformati in nuove terapie. Il Dr. Manz ed i suoi collaboratori hanno dimostrato che topi ricostituiti con un sistema ematico e linfatico umano, possono essere infettati da virus che colpiscono le cellule umane ma che normalmente non contagiano gli animali.

La necessità di progredire nello studio del sistema immunitario umano è dimostrata dalla scoperta riportata negli studi di Sallusto e colleghi, che lo sviluppo di un tipo particolare di cellula effettrice dell'infiammazione cellulare, detta Th17, è regolata con modalità differenti nell'uomo e nel topo. Un programma estremamente dinamico procede allo sviluppo di un metodo brevettato per la clonazione di linfociti B della memoria, che è stato dato in licenza ad un'azienda americana, Humabs, che ha aperto i propri laboratori a Bellinzona. Grazie all'uso di questa metodologia, sono stati isolati gli anticorpi in grado di neutralizzare l'influenza aviaria di tipo A e di proteggere gli animali dall'infezione letale causata da questo virus. Tali anticorpi possono essere utilizzati sia per assicurare un'immediata protezione per mezzo della somministrazione passiva a soggetti infetti o esposti al virus, sia come strumenti per identificare gli antigeni in grado di portare alla luce gli anticorpi, un processo definito "Vaccinologia analitica".

Un ulteriore esempio di come la ricerca di base possa aprire a nuove strategie terapeutiche viene dal laboratorio del Dr. Molinari, dove, utilizzando un modello animale, è stato dimostrato come un anticorpo sia in grado di inibire *in vivo* la formazione delle lesioni tipiche del morbo di Alzheimer.

I programmi traslazionali descritti sopra derivano da una solida ricerca di base, che rimane la missione fondamentale dell'Istituto. Nel 2007 le attività di ricerca dell'Istituto hanno prodotto ben 26 pubblicazioni, elencate nella presente relazione. L'eccellenza delle attività di ricerca condotte dagli scienziati dell'IRB è testimoniata dal successo nell'acquisizione di finanziamenti da diverse Agenzie (ad esempio la Fondazione Nazionale Svizzera per la Scienza, l'Unione Europea, la Fondazione Bill & Melinda Gates, il Wellcome Trust e l'Istituto Nazionale per la Salute degli Stati Uniti), e dagli inviti a tenere lezioni e seminari alle conferenze internazionali e presso le università.

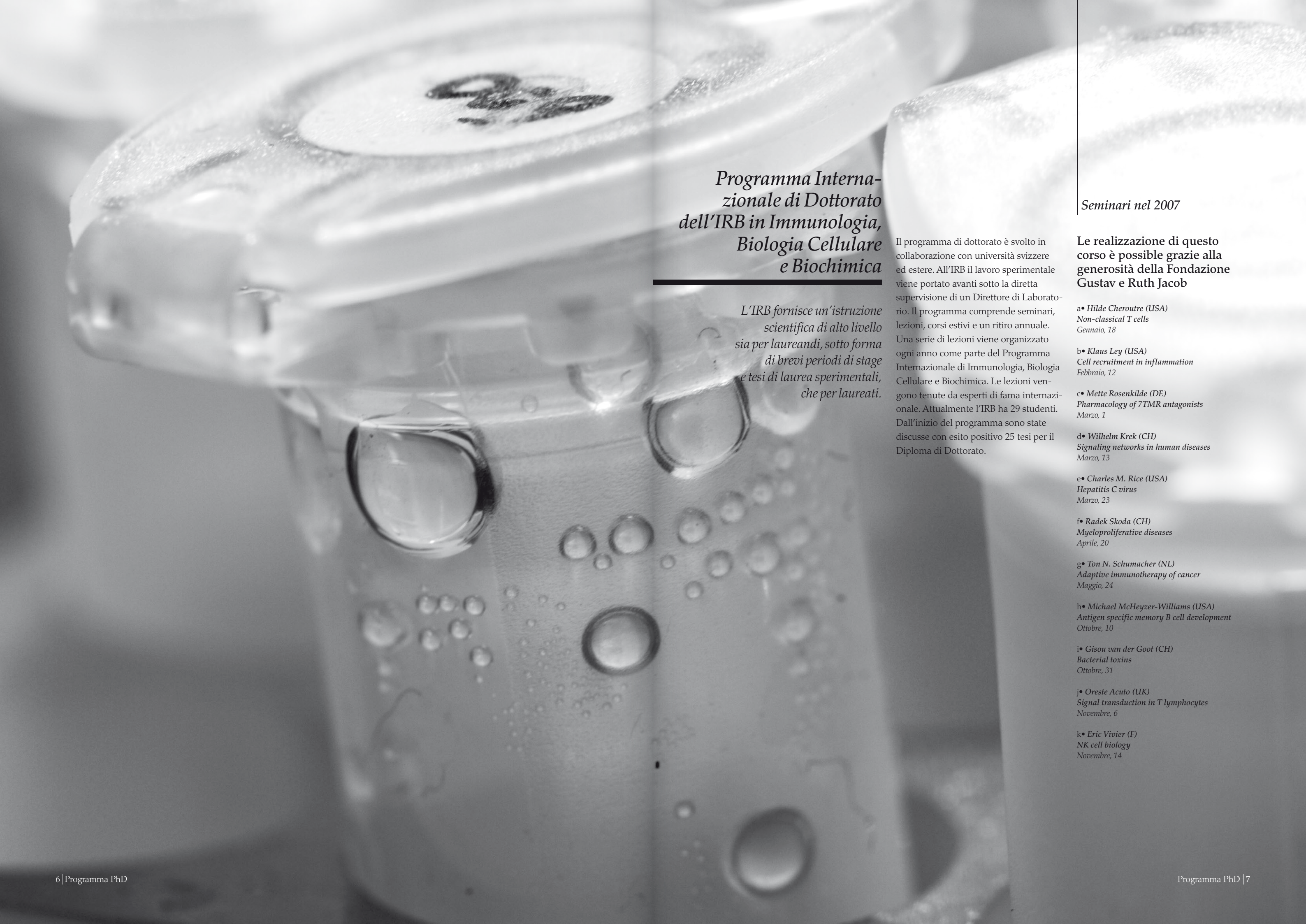
L'IRB è uno dei membri fondatori dell'Istituto Svizzero per la Ricerca sui Vaccini (SVRI) insieme a CHUV, EPFL e all'Istituto Ludwig di Losanna. L'obiettivo dello SVRI è quello di promuovere la ricerca e la creazione di vaccini attraverso l'istituzione di piattaforme comuni e il reclutamento di giovani talenti.

La necessità non rinviabile di aumentare lo spazio disponibile per i laboratori, le attrezzature principali e l'alloggio per gli animali, è stata in parte soddisfatta dalla rapida ristrutturazione di un nuovo edificio chiamato IRBi, ubicato ad alcune centinaia di metri dall'edificio principale, e fondando una struttura diagnostica per immagini all'avanguardia, sostenuta da generose donazioni private e dalla Confederazione. Siamo grati alla Città di Bellinzona per averci ospitato in questi due edifici e per aver condiviso la nostra visione del futuro.

L'Istituto riceve importanti finanziamenti dai propri sponsor, la Fondazione Helmut Horten, il Cantone Ticino e La Confederazione. La nostra gratitudine va inoltre a tutti coloro che ci sostengono. Ci auguriamo che i progressi e i risultati ottenuti dall'Istituto ricompenseranno la loro dedizione al progresso della scienza.

*Professor Antonio Lanzavecchia,
Direttore IRB*





Programma Internazionale di Dottorato dell'IRB in Immunologia, Biologia Cellulare e Biochimica

L'IRB fornisce un'istruzione scientifica di alto livello sia per laureandi, sotto forma di brevi periodi di stage e tesi di laurea sperimentali, che per laureati.

Il programma di dottorato è svolto in collaborazione con università svizzere ed estere. All'IRB il lavoro sperimentale viene portato avanti sotto la diretta supervisione di un Direttore di Laboratorio. Il programma comprende seminari, lezioni, corsi estivi e un ritiro annuale. Una serie di lezioni viene organizzato ogni anno come parte del Programma Internazionale di Immunologia, Biologia Cellulare e Biochimica. Le lezioni vengono tenute da esperti di fama internazionale. Attualmente l'IRB ha 29 studenti. Dall'inizio del programma sono state discusse con esito positivo 25 tesi per il Diploma di Dottorato.

Seminari nel 2007

Le realizzazioni di questo corso è possibile grazie alla generosità della Fondazione Gustav e Ruth Jacob

- a• *Hilde Cheroutre (USA)*
Non-classical T cells
Gennaio, 18
- b• *Klaus Ley (USA)*
Cell recruitment in inflammation
Febbraio, 12
- c• *Mette Rosenkilde (DE)*
Pharmacology of 7TMR antagonists
Marzo, 1
- d• *Wilhelm Krek (CH)*
Signaling networks in human diseases
Marzo, 13
- e• *Charles M. Rice (USA)*
Hepatitis C virus
Marzo, 23
- f• *Radek Skoda (CH)*
Myeloproliferative diseases
Aprile, 20
- g• *Ton N. Schumacher (NL)*
Adaptive immunotherapy of cancer
Maggio, 24
- h• *Michael McHeyzer-Williams (USA)*
Antigen specific memory B cell development
Ottobre, 10
- i• *Gisou van der Goot (CH)*
Bacterial toxins
Ottobre, 31
- j• *Oreste Acuto (UK)*
Signal transduction in T lymphocytes
Novembre, 6
- k• *Eric Vivier (F)*
NK cell biology
Novembre, 14



70%

PARAFILM M LABORATORY FILM
3000 FT. ROLL

PARAFILM
PARAFILM

PARAFILM M
• PLEKSEL • MOISTURE RESISTANT
• HOUTVRIEST • THERMOPLASTIC
• SELF-DEKEND • SEMI-TRANSPARENT
• COORLOES • PRACTISCH KOLOORLOES

X SILVER CO. 5.1

TRICIN
pH 7.8

403

Calendar grid showing dates from 1 to 31.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Electronics Power Supply - EPS 3001

BROUWER BLUE ICE HERE

Dati Finanziari 2006 – 2007

Il 2007 è stato un anno molto positivo che ha registrato un consolidamento della struttura dell'istituto e un ulteriore importante aumento delle attività di ricerca finanziate da Enti e Fondazioni di tutto il mondo. I costi complessivi della Fondazione sono passati da 11,3 milioni a 16 milioni, interamente finanziati da entrate correnti. L'anno 2007 deve comunque essere considerato

eccezionale dal punto di vista degli investimenti, in quanto durante l'esercizio è stata completata la nuova stabile con un costo di circa 1,7 milioni, e sono state effettuate spese straordinarie per l'acquisto di nuove apparecchiature essenziali per la ricerca per oltre 2,5 milioni di franchi, questo grazie a importanti donazioni di benefattori amici dell'Istituto.

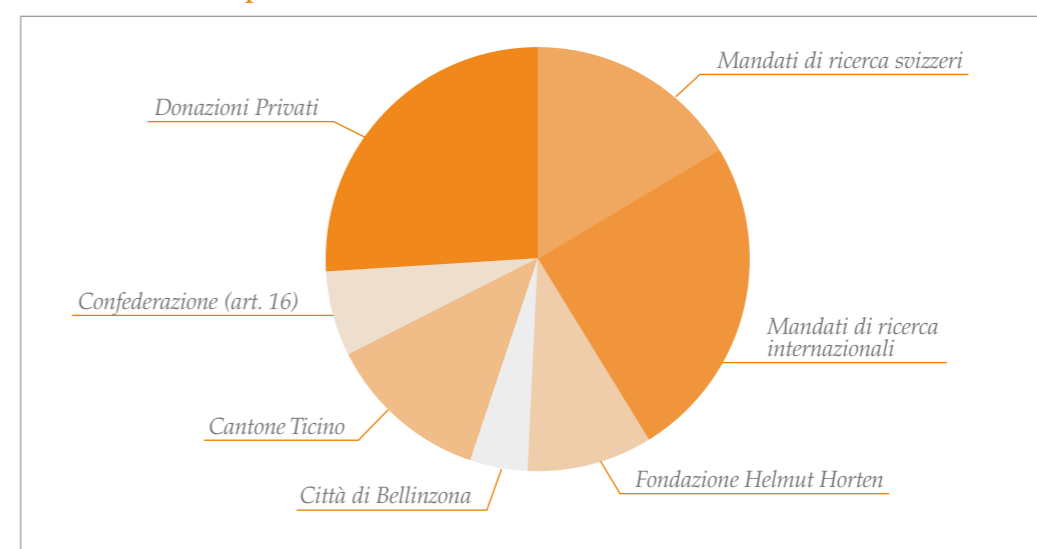
Bilancio al 31 Dicembre 2007

ATTIVO	31.12.2007	31.12.2006
1. Liquidità	5'668'643	2'394'252
2. Crediti diversi	1'385'480	1'915'242
3. Transitori attivi	1'200'135	1'034'999
Sostanza Circolante	8'254'258	5'344'493
4. Immobili	6'129'940	5'274'945
5. Mobili e Attrezzature	2'802'000	3'583'000
Sostanza Fissa	8'931'940	8'857'944
Totale Attivo	17'186'198	14'202'438
PASSIVO	31.12.2007	31.12.2006
1. Debiti per forniture e prestazioni	1'117'970	487'441
2. Accantonamenti e transitori passivi	341'050	272'979
3. Fondi progetti di ricerca	1'816'160	1'199'979
4. Fondi dei laboratori	1'559'005	1'370'250
5. Fondi diversi	950'000	264'996
Capitale terzi a breve termine	5'784'185	3'595'645
6. Prestiti a lungo termine	4'500'000	3'800'000
Capitale terzi a lungo termine	4'500'000	3'800'000
7. Capitale proprio	6'806'793	8'136'725
8. Risultato d'esercizio	95'220	-1'329'932
Capitale della Fondazione	6'902'013	6'806'793
Totale Passivo	17'186'198	14'202'438

Conto Economico per gli anni 2006 e 2007 (In Franchi Svizzeri)

COSTI	2007	2006
1. Personale	5'819'323	4'903'221
2. Fabbisogno medico	2'203'889	1'677'051
3. Manutenzione immobili e attrezzature	408'568	359'778
4. Investimenti	2'547'655	677'524
5. Ammortamenti	1'645'260	674'135
6. Affitti	1'117'212	883'886
7. Costi amministrativi e vari	1'151'127	974'792
8. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti	360'620	306'606
9. Costi vari di ricerca	754'700	851'909
Totale Costi	16'008'354	11'308'902
RICAVI	2007	2006
1. Contributi Confederazione	1'088'000	1'105'000
2. Contributi Canton Ticino	2'000'000	0
3. Contributi Città di Bellinzona	665'000	500'000
4. Contributi Fondazione Helmut Horten	1'500'000	1'500'000
5. Altri contributi	3'826'777	974'706
6. Progetti di ricerca	5'974'220	4'851'391
7. Altri ricavi	1'049'577	1'047'873
Totale Ricavi	16'103'574	9'978'970
RISULTATO D'ESERCIZIO	95'220	-1'329'932

Finanziamenti per fonte





HAMILTON
SONAUZ, SCHWEIZ

BOCHEM
INOX

BD
1% Triton
in HBS pH 7.4
Falcon

BD
in 1% HBS pH 7.4
Falcon

BD
1% SDS
Falcon

EPHE



Direttori di laboratorio

MAURIZIO MOLINARI

Protein Folding and Quality Control
» pag. 17

• Maurizio Molinari ha ottenuto il Diploma di Specializzazione in Biochimica all'ETH di Zurigo nel 1995. Dal 1996 al 1997 ha lavorato nel laboratorio di Cesare Montecucco presso il Dipartimento di Biomedica dell'Università di Padova, e successivamente nel laboratorio di Ari Helenius presso l'ETH di Zurigo (1998-2000). Dall'ottobre del 2000 è Capogruppo all'IRB.

MARCUS THELEN

Signal Transduction
» pag. 17

• Marcus Thelen ha conseguito il Diploma di Specializzazione nel 1985 all'Università di Berna, studiando la bioenergetica dei mitocondri. Ha svolto il tirocinio del post-dottorato all'Istituto Theodor-Kocher di Berna dal 1985 al 1989 e in seguito, dal 1989 al 1991, presso l'Università Rockefeller di New York. Nel 1992 ha ottenuto la sovvenzione START dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica per dirigere un laboratorio all'Istituto Theodor-Kocher dell'Università di Berna. Dal 2000 è capogruppo all'IRB. Nel 1994 ha ottenuto l'Abilitazione Statale alla Docenza e successivamente, nel 2001, è stato insignito del titolo di Professore Onorario dall'Università di Berna, dove è ancora membro della Facoltà di Medicina. Il Professor Thelen ha pubblicato più di 60 articoli scientifici. Le sue attività di ricerca coprono diversi aspetti della biochimica, della biologia cellulare e dell'immunologia umana. Le sue attività principali riguardano la trasduzione dei segnali nell'attivazione cellulare e nella migrazione controllata dai recettori di chemochine.

FABIO GRASSI

T Cell Development
» pag. 17

• Fabio Grassi ha ottenuto la laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Pavia e il dottorato di ricerca in Microbiologia presso l'Università di Milano. Ha lavorato presso l'Università di Umeå, in Svezia, all'Istituto Pasteur e all'Ospedale Necker di Parigi, e all'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano. È stato "Special Fellow" della Leukemia & Lymphoma Society alla Harvard Medical School di Boston. È Professore Associato di Biologia all'Università di Milano. Dal settembre del 2002 è capo del Laboratorio "Differenziamento delle cellule T" all'IRB. Le attività di ricerca del laboratorio sono incentrate sulla biologia cellulare e molecolare del differenziamento della cellula T, sulla trasduzione del segnale della cellula T negli organi linfoidi secondari e negli stati infiammatori mediati dalla cellula T.

MARKUS G. MANZ

Haematopoiesis
» pag. 18

• Markus G. Manz si è laureato in Medicina nel 1995 presso l'Università Eberhard-Karls a Tubinga, in Germania completando la sua tesi nel 1996 nel dipartimento di immunologia dei trapianti. Dal 1995 al 1999 ha proseguito gli studi in medicina interna presso l'Università di Tubinga. Dal 1999 al 2001 ha lavorato come post-doc nel laboratorio di Irving Weissman a Stanford, negli Stati Uniti, e nel 2002 è diventato Direttore di laboratorio presso l'IRB. Dal 2004 al 2006 Manz ha completato la specializzazione in ematologia e oncologia all'Università di Tubinga. Da settembre 2006, Manz è Direttore di Laboratorio all'IRB ed ematologo all'istituto oncologico della Svizzera italiana (IOS) di Bellinzona. Il lavoro di ricerca di Manz è focalizzato sullo studio delle cellule staminali del sangue, dello sviluppo e delle patologie del sistema emato-linfoidi. Recentemente Manz ha iniziato a studiare agenti virali come l'HIV che colpiscono direttamente il sistema emato-linfoidi. Manz ha ricevuto il premio Artur-Pappenheim della Società Tedesca di Ematologia e Oncologia.

JEREMY LUBAN

Viral Replication, Pathogenesis and Immunity
» pag. 18

• Jeremy Luban ha ottenuto la laurea in medicina nel 1978 presso la Columbia University di New York, dove ha proseguito con i tirocini in Medicina Interna e Malattie Infettive e il post-dottorato in Biochimica presso il laboratorio di Stephen Goff. È diventato Professore alla Columbia University con un duplice incarico presso il Dipartimento di Medicina (1993) e il Dipartimento di Microbiologia (1995). Oltre al ruolo di docente, Jeremy Luban ha anche ricoperto quello di direttore del "Columbia-Rockefeller Center" per lo studio dell'AIDS. Il suo laboratorio studia i fattori che regolano la replicazione dell'HIV-1 e conferiscono un'immunità innata a questo virus letale. Tra i fattori che regolano l'HIV-1 il suo laboratorio ha scoperto le proteine umane ciclofilina A e TRIM5. Nel 2007, il Dr Luban è diventato capo del laboratorio di patogenesi e immunità dell'IRB e ha lasciato la sua posizione presso la Columbia University.

MARIA-GRAZIA UGUCCIONI

Chemokines
» pag. 19

• Mariagrazia Ugucioni ha ottenuto la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Bologna (Italia), dove si è specializzata in Ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 è stata ricercatrice presso l'Istituto Theodor Kocher dell'Università di Berna (Svizzera) e dal 2000 è Direttore del Laboratorio di "Espressione e Funzione delle Chemochine" presso l'IRB. Dal 2000 è Professore di Immunologia presso la Scuola di Reumatologia dell'Università di Bologna. Le attività di ricerca della Dr.ssa Ugucioni coprono aspetti relativi all'ematologia e all'immunologia umana: le funzioni delle chemochine, l'attivazione e la migrazione leucocitaria, gli antagonisti naturali delle chemochine e gli effetti delle chemochine sulle patologie umane. Di recente il suo gruppo, che si è sempre dedicato allo studio delle funzioni delle chemochine nelle patologie umane, ha individuato un nuovo meccanismo di regolazione della migrazione leucocitaria, basato sull'attività di chemochine naturali con azione sinergica.

FEDERICA SALLUSTO

Cellular Immunology
» pag. 20

• Federica Sallusto ha ottenuto la laurea in medicina presso l'Università La Sapienza di Roma. Tra il 1989 e il 1996 ha lavorato presso il Dipartimento di Immunologia, all'Istituto Superiore di Sanità, dapprima svolgendo tirocinio di post-dottorato e successivamente come ricercatrice. Ha lavorato all'Istituto di Immunologia di Basilea come ricercatore esterno dal 1993 al 1994 e come membro dal 1994 al 2000. Le sue attività di ricerca sono focalizzate sulla biologia delle cellule dendritiche, l'attivazione delle cellule T, la differenziazione e la migrazione delle cellule T. Tra i suoi contributi originali vi è lo sviluppo di un metodo di coltura delle cellule dendritiche umane, la scoperta che le cellule Th1, Th2 e Th17 esprimono distinti recettori di chemochine e la definizione delle cellule della memoria centrale ed effettrice. Ha pubblicato più di 80 articoli e nel 1999 ha ricevuto il Premio della Fondazione Pharmacia per la Ricerca in Allergologia. Dal 2000 Federica Sallusto è Direttrice del Laboratorio di Immunologia Cellulare dell'IRB.

ANTONIO LANZA-VECCHIA

Immune Regulation
» pag. 21

• Antonio Lanzavecchia si è laureato in medicina presso l'Università di Pavia dove si è specializzato in Pediatria e Malattie Infettive. Dal 1983 al 1999 è stato membro dell'Istituto per l'Immunologia di Basilea e dal 1999 è Direttore dell'IRB. È stato Professore di Immunologia all'Università di Genova e all'Università di Siena. Insignito della medaglia EMBO nel 1988 e del premio Cloëtta nel 1999, il Dr Lanzavecchia ha pubblicato più di 200 articoli. Le sue attività di ricerca riguardano diversi aspetti dell'immunologia umana: la processazione e presentazione degli antigeni, la biologia delle cellule dendritiche, l'attivazione e la migrazione dei linfociti, le cellule T e B della memoria. Di recente ha sviluppato un metodo per isolare anticorpi monoclonali umani dalle cellule B memoria, che è stato applicato con successo a malattie infettive come la SARS, l'infezione da citomegalovirus, la febbre di dengue, la malaria e l'AIDS.

SILVIA MONTI-CELLI

Molecular Immunology
» pag. 21

• Silvia Monticelli ha ottenuto il Dottorato in Biologia presso l'Università di Milano, dove si è specializzata in Biologia Molecolare. Dal luglio 2000 al gennaio 2007 è stata impegnata nel tirocinio di post-dottorato nel laboratorio di Anjana Rao presso il Center for Blood Research della Harvard Medical School di Boston (USA) e, nel febbraio 2007, è entrata a far parte dell'IRB come Capogruppo. La Dr.ssa Monticelli ha pubblicato diversi articoli relativi a vari aspetti dei meccanismi molecolari che stanno alla base dello sviluppo di patologie quali asma e allergie. Di recente si è dedicata allo studio del ruolo dei microRNA (una classe relativamente nuova di molecole regolatorie) nel controllo dello sviluppo e delle funzioni delle cellule del sistema immunitario.

LUCA VARANI

Structural Biology
» pag. 22

• Luca Varani si è laureato in Chimica presso l'Università degli Studi di Milano (Italia), con una tesi in biologia strutturale. In seguito si è trasferito al MRC-Laboratory of Molecular Biology presso l'Università di Cambridge (UK) dove, nel 2000, ha conseguito il dottorato di ricerca. I suoi studi hanno portato alla determinazione della struttura più grande struttura RNA-proteina (e una delle uniche tre disponibili a quel tempo). Il dott. Varani ha inoltre contribuito a individuare il ruolo della struttura dell'RNA nella demenza, dimostrando la possibilità di usare l'RNA come bersaglio terapeutico. Dopo un breve periodo a Firenze, si è trasferito alla Stanford University (USA) dove ha svolto un tirocinio di post-dottorato ricevendo nel 2003 una borsa EMBO. A Stanford ha completato il primo studio NMR sui complessi TCR-pMHC, proponendo un nuovo approccio alla caratterizzazione delle interazioni proteina-proteina. Da ottobre 2007 è a capo del laboratorio di Biologia Strutturale all'IRB.



Protein Folding and Quality Control

Direttore: Maurizio Molinari, PhD

Laboratorio

Membri: Carmela Galli-Molinari, *Researcher* • Riccardo Bernasconi, *PhD student* • Tito Cali, *PhD student* • Silvia Olivari, *PhD student* • Omar Vano-ri, *PhD student* • Siro Bianchi, *Technician* • Verena Calanca, *Technician* • Tatiana Soldà, *Researcher*
Awards: Research Award Aetas 2007

Fibrosi cistica, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, morbo di Creutzfeld-Jakob e diabete mellito. Questo è solo un elenco parziale delle centinaia di malattie aventi caratteristiche profondamente differenti, ma un'eziologia comune: la produzione di proteine anomale. Alcune di queste malattie sono ereditarie e la maggior parte di esse sono rare, perché colpiscono meno di un soggetto su 2000. Per alcune di esse, come accade ad esempio in tutte le sindromi neurodegenerative che colpiscono gli anziani, ci si aspetta un netto incremento di occorrenze nei prossimi decenni per via dell'aumento della longevità.

Le proteine sono le componenti fondamentali di tutte le cellule e comprendono diverse sostanze, come gli enzimi, gli ormoni e gli anticorpi, necessari al corretto funzionamento dell'organismo. Sono generate da un organello specializzato presente in tutte le nostre cellule chiamato reticolo endoplasmatico.

Per funzionare correttamente le proteine devono acquisire una struttura specifica all'interno del reticolo endoplasmatico attraverso una sequenza di processi rigorosamente controllati definiti ripiegamento delle proteine. Se la proteina non acquista la struttura corretta, verrà distrutta, con la conseguente perdita delle funzioni che svolge dando ad uno stato patologico.

Lo scopo del nostro lavoro è comprendere il modo in cui le nostre cellule sintetizzano le proteine, le modalità con cui viene assicurata l'acquisizione della struttura corretta, che cosa accade se ciò non avviene e come le proteine con una morfologia alterata vengono eliminate. Crediamo fermamente che la comprensione dettagliata dei processi che regolano la sintesi delle proteine nelle nostre cellule consentirà di intervenire per alleviare i sintomi, o per ritardare l'insorgenza di una malattia e persino di arrestare e invertire il decorso della patologia per tutte le malattie causate da anomalie nell'acquisizione della forma funzionale ideale delle proteine.

Signal Transduction

Direttore: Marcus Thelen, PhD

Laboratorio

Membri: Sylvia Thelen, *PhD* • Tiziana Apuzzo, *PhD student* • Ulrike Naumann, *PhD student* • Silvia Volpe, *PhD student*

La migrazione cellulare è fondamentale per lo sviluppo e la sopravvivenza degli organismi pluricellulari. In genere, le singole cellule si muovono a seguito della ricezione di segnali per raggiungere la propria destinazione. Il processo richiede polarizzazione, ovvero la formazione lungo l'asse di attrazione, di un fronte morfologicamente distinto dalla parte posteriore della cellula. Una finalità delle nostre ricerche è comprendere come la ricezione di segnali esterni si traduce in altrettanti segnali all'interno della cellula che inducono il rimodellamento dell'actina e del citoscheletro e provocano l'attivazione di molecole di adesione.

La migrazione dei leucociti è in gran parte regolata dalle chemochine e dai relativi recettori. La migrazione di cellule che esprimono recettori selettivi è ulteriormente controllata dalla secrezione localizzata di chemochine. Questo meccanismo è fondamentale sia per l'omeostasi immunitaria che per la risposta immunitaria a fenomeni acuti e cronici come le infiammazioni. Inoltre, questo meccanismo viene utilizzato da cellule tumorali per metastatizzare negli organi distali.

T Cell Development

Direttore: Fabio Grassi, MD, PhD

Laboratorio

Membri: Ursula Schenk, *PhD* • Anna Casati, *PhD student* • Michela Frascoli, *PhD student* • Isabella Scheu, *PhD student*

Gli esperimenti compiuti nel laboratorio sono soprattutto improntati alla descrizione della trasduzione del segnale a differenti stadi di sviluppo della cellula T murina. Un primo obiettivo è quello di definire i microdominii di trasduzione del segnale controllati dal recettore della cellula pre-T (pre-TCR) durante il differenziamento nel timo. Un altro obiettivo del laboratorio è la definizione del controllo, da parte degli ioni Ca²⁺, della trasduzione del segnale in condizioni immunopatologiche mediate dalla cellula T associate ad infiammazione e distruzione tissutale. Infine, il laboratorio studia l'impatto dell'attivazione della cellula T sull'emoiesi e sulla omeostasi ossea durante una reazione infiammatoria.

Haematopoiesis

Direttore: Markus G. Manz, MD

Laboratorio

Membri: Hitoshi Takizawa, *PhD* • Patrick Ziegler, *PhD* • C. Sekhar Boddupalli, *PhD student* • Chiara Borsotti, *PhD student* • Dior Kingston, *PhD student* • Michael A. Schmid, *PhD student* • Steffen Boettcher, *MD student*

Nel corso della vita, una piccola parte delle cellule staminali emopoietiche (HSCs) si auto-rigenera nel midollo osseo e genera tutte le cellule del sistema ematico e linfatico, sistema con un elevato ricambio cellulare. A causa della sua disponibilità immediata, attualmente l'emopoiesi è uno dei sistemi di differenziazione delle cellule staminali meglio studiati nei mammiferi adulti ed è quasi certamente paradigmatico nei confronti di altri processi fisiologici (ad esempio il fegato, la pelle e il sistema nervoso centrale) e patologici (tumori, leucemia) di distretti rigenerati dalle cellule staminali. Al di là delle proprietà del modello usato per la ricerca di base, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è finora l'unica terapia clinica con cellule staminali applicata con successo, e utilizzata principalmente per il trattamento di malattie ematologiche maligne o di immunodeficienze. Inoltre, le cellule staminali emopoietiche attualmente rappresentano la principale porta di accesso alle terapie geniche cliniche.

Il processo di differenziazione gerarchico, che parte dalle HSC per raggiungere lo stadio di differenziazione cellulare implica la progressiva perdita delle capacità di auto-rigenerazione delle cellule, delle capacità di proliferazione e della diversità potenziale delle varietà cellulari. Nel laboratorio del Dr. Manz si studia la regolazione dell'emopoiesi e della linfopoiesi in condizioni normali ed infiammatorie e nel corso di neoplasie sia nell'uomo che nel topo.

Una profonda comprensione della preservazione e della differenziazione delle vie nervose partendo da cellule HSC e arrivando a cellule del sistema emopoietico mature, permetterà in futuro di acquisire nuove conoscenze e migliori metodologie terapeutiche per trattare le patologie del sistema ematopoietico e di quello immunitario.

Viral Replication, Pathogenesis and Immunity

Direttore: Jeremy Luban, MD

Laboratorio

Membri: Caterina Strambio de Castillia, *PhD* • Susanne Maertens, *PhD* • Silvia Olivari, *PhD* • Martha Neagu, *MD, PhD student* • Thomas Pertel, *PhD student* • Nadia Rahm, *PhD student* • Claudio Realini, *Technician*

Lo studio dei retrovirus ha portato a importanti progressi nella biologia di base, forse il più emblematico è quello relativo alla scoperta degli oncogeni. In quest'ottica, il laboratorio del Dr. Luban studia il processo di replicazione dell'HIV-1, con l'obiettivo di aumentare la comprensione dei meccanismi di funzionamento delle cellule. Mediante approcci sperimentali biochimici e genetici si cerca di identificare i fattori cellulari rilevanti per la replicazione dell'HIV-1 e, più in generale, per la fisiologia cellulare. Utilizziamo l'HIV-1 come modello per comprendere processi come il ciclo e la migrazione cellulare, la trasduzione del segnale, l'espressione di citochine, il processo di "ripiegamento" e di degradazione delle proteine oltre il riconoscimento degli agenti patogeni e la presentazione dell'antigene. La ricerca di questo gruppo è di base ma, chiarendo meccanismi di replicazione dell'HIV-1 e le modalità di elusione del sistema immunitario, sarà possibile contribuire allo sviluppo di farmaci e vaccini per combattere questo virus.

Chemokines

Direttore: Mariagrazia Ugucioni, MD

Laboratorio

Membri: Tamara Visekruna, *PhD* • Katrin Kuscher, *PhD student* • Milena Schiraldi, *PhD student* • Daniel Venetz, *MD, PhD student* • Denise Bottinelli, *undergraduate student* • Maria Gabriela Danelon, *Technician*

La ricerca svolta nel laboratorio "Espressione e Funzione delle Chemochine" è rivolta allo studio delle CHEMOCHINE sia in fisiologia che in patologia. Le chemochine sono prodotte in modo costitutivo o per induzione specifica praticamente in tutti i tessuti del corpo umano, e la migrazione dei leucociti nei tessuti è in gran parte determinata dalla loro risposta alle chemochine.

Mentre le specificità e gli effetti delle chemochine sui recettori selettivi sono ben definiti, è ancora da chiarire il modo in cui le cellule integrino i messaggi provenienti da diverse chemochine che sono prodotte *in vivo* nello stesso momento, sia in condizioni fisiologiche, che patologiche. Gli studi condotti dal laboratorio diretto dalla Dr.ssa Ugucioni hanno consentito di identificare un nuovo meccanismo di regolazione della migrazione leucocitaria. Molte chemochine, che singolarmente non hanno alcun effetto su un determinato recettore, possono aumentare notevolmente la reattività cellulare all'agonista selettivo.

Questi studi hanno dimostrato che le reazioni controllate dai recettori CCR7 e CCR4 possono essere potenziate da chemochine sinergiche. Esperimenti *in vitro* hanno evidenziato la formazione di complessi eteromericici, evidenza che suggerisce come tali complessi siano responsabili dell'effetto sinergico osservato. Le chemochine che inducono il sinergismo, possono legarsi solamente in presenza degli agonisti selettivi del recettore. Questo comporterebbe modifiche nella morfologia del recettore permettendone l'attivazione, o in alternativa, il complesso eterometrico potrebbe bloccare l'agonista selettivo in una conformazione migliore per l'attivazione del recettore. L'ipotesi attuale è che il sinergismo indotto dalle interazioni tra chemochine possa rappresentare un fenomeno più ampio di quello osservato fino ad ora ed in grado di regolare positivamente diverse funzioni cellulari. Studi *in vitro* di approfondimento sono in corso per comprendere in dettaglio i meccanismi che regolano queste attività, certi che la comprensione dei fenomeni di controllo della risposta cellulare indotta dalle chemochine possa contribuire a chiarire i meccanismi patogenetici che sono alla base sia delle infiammazioni croniche che dello sviluppo tumorale.



Cellular Immunology

Direttore: Federica Sallusto, PhD

Laboratorio

Membri: Eva V. Acosta-Rodriguez, PhD • Martina Beltramello, PhD • Thomas Duhon, PhD • Analisa Macagno, PhD • Alfonso Martin-Fontecha, PhD • Dirk Boumjohann, PhD student • Miroslav Hons, PhD student • Rebekka A. Geiger, PhD student • Andrea Reboldi, PhD student

Le risposte immunitarie di tipo adattativo richiedono la tempestiva interazione tra diversi tipi di cellule in un micro-ambiente specifico. Nella reazione primaria le rare cellule specifiche hanno la necessità di massimizzare le possibilità di interagire e riconoscere l'antigene. Lo fanno circolando costantemente negli organi linfatici secondari dove sono stimolate da cellule dendritiche mature, cellule professioniste per la presentazione degli antigeni. Gli antigeni solubili sono in grado di raggiungere direttamente i linfonodi, ma nella maggior parte dei casi sono trasportati dalle cellule dendritiche che catturano l'antigene nei tessuti periferici e successivamente migrano nei linfonodi attraverso il sistema linfatico.

Uno degli obiettivi del laboratorio diretto dalla Dr. Sallusto è comprendere come il numero, la posizione e lo stato di attivazione delle cellule dendritiche regolano le reazioni immunitarie delle cellule T.

Il secondo obiettivo è quello di comprendere quali sono gli stimoli attraverso i quali le cellule dendritiche determinano la differenziazione delle cellule T in cellule effettrici di tipo Th1, Th2 o Th17 e come le capacità migratorie e le funzioni effettrici delle cellule T sono regolate in maniera coordinata. In passato il gruppo di ricerca ha definito due popolazioni diverse di cellule T memoria: le cellule T della memoria centrale (TCM) che esprimono i recettori per migrare nei linfonodi e non hanno o hanno scarsa funzione effettrice, e le cellule T della memoria effettrice (TEM) che non hanno recettori per migrare nei linfonodi ma svolgono la funzione di effettore della risposta immunitaria nei tessuti periferici.

Nel laboratorio si studiano inoltre i meccanismi molecolari alla base delle proprietà delle cellule TCM e TEM, la loro eterogeneità e i segnali richiesti per la loro generazione e per il loro mantenimento. Siamo inoltre interessati alla definizione della popolazione delle cellule T memoria in differenti condizioni patologiche e fisiologiche per far luce sul ruolo di queste cellule nelle risposte immunitarie.

Immune Regulation

Direttore: Antonio Lanzavecchia, MD

Laboratorio

Membri: Afonso Almeida, PhD • Nadia Bernasconi, PhD • Giulia Di Lullo, PhD • Giorgio Napolitani, PhD • Janine Stubbs, PhD • Davide Corti, PhD student • Greta Guarda, PhD student • Debora Pinna, PhD student • Isabella Giacchetto-Sasselli, Technician • Chiara Silacci, Technician • Fabrizia Vanzetta, Technician

Le attività di ricerca del Laboratorio di Immune Regulation sono focalizzate su tre tematiche principali. La prima riguarda lo studio dell'impatto dell'immunità innata sull'immunità adattativa, con un' enfasi particolare sull'attivazione delle cellule dendritiche e la regolazione di citochine polarizzanti quali IL-12, IL-23, IL-1 e IL-6.

La seconda riguarda lo studio nell'ambito di diversi modelli sperimentali del ruolo della forza della stimolazione ("strength of stimulation", SoS) sulla generazione di cellule T della memoria e di cellule effettrici. I risultati ottenuti nel nostro laboratorio e nei laboratori di altri gruppi sembrano confermare la nostra ipotesi iniziale che la SoS è il fattore chiave nella determinazione della differenziazione delle cellule T, sia CD4 che CD8. Attualmente siamo interessati a comprendere i meccanismi alla base della generazione di cellule T e B memoria e le dinamiche delle cellule memoria "centrale" ed "effettrice".

La terza tematica, più recente ma in continua espansione, è incentrata su due metodiche sviluppate originariamente nel nostro laboratorio che consentono un'analisi accurata della frequenza delle cellule B della memoria e permettono di isolare anticorpi monoclonali umani dalle cellule B della memoria.

Le attività di ricerca svolte nel nostro laboratorio possano avere un impatto significativo nel campo delle vaccinazioni almeno in tre diverse aree: i) sviluppo di nuovi adiuvanti capaci di indurre risposte immunitarie potenti e selettive; ii) individuazione di correlati *in vitro* della risposta immunitaria per valutare, ad esempio, l'efficacia dei vaccini e iii) immunoterapie adattative con cellule T specifici o anticorpi monoclonali isolati dal repertorio di cellule della memoria.

Molecular Immunology

Direttore: Silvia Monticelli, PhD

Laboratorio

Membri: Ramon Jesus Jove Mayoral, PhD student

Per microRNA si intende una classe di piccoli RNA non codificanti, che si trovano in organismi molto diversi tra loro quali vermi, piante ed esseri umani, in cui operano soprattutto come inibitori dei geni che codificano le proteine. Lo sviluppo cellulare è regolato da una fitta rete di fattori di crescita e di trascrizione che determina funzioni, proliferazione, morte e maturazione delle cellule progenitrici. I microRNA sono particolarmente adatti per regolare rapidamente la concentrazione di proteine nelle cellule, come ci si attende che debba avvenire durante il processo di differenziazione cellulare; infatti, alcuni microRNA sono selettivamente espressi solo in determinati stadi dello sviluppo. Inoltre, in accordo con la scoperta che i microRNA modulano l'espressione dei geni, si è osservato che livelli alterati di espressione di particolari microRNA possono favorire lo sviluppo del cancro.

L'obiettivo dei nostri studi è 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 delle mast cellule. L'importanza di questi studi è data dal fatto che le mast cellule sono cellule specializzate del sistema immunitario che risiedono nei tessuti come la pelle che sono più esposti all'ambiente esterno, e possono quindi svolgere il ruolo di sentinelle dell'organismo nei punti di possibile accesso degli antigeni.

Oltre ad essere di fondamentale importanza per la nostra comprensione della regolazione dell'espressione genica in generale, lo studio dei meccanismi molecolari che controllano il differenziamento delle mast cellule, la loro proliferazione e il loro funzionamento, presenta un potenziale sviluppo in applicazioni cliniche per il trattamento di allergia e asma, così come nel trattamento di mastocitosi maligne.

Structural Biology

Direttore: Luca Varani, PhD

Laboratorio

Membro: Luca Simonelli, *PhD student*

Ogni molecola ha bisogno di assumere una determinata forma tridimensionale (struttura) per funzionare e il funzionamento, solitamente, richiede l'interazione con altre molecole. La caratterizzazione della struttura molecolare e delle sue interazioni è importante quindi per comprendere i meccanismi cellulari e per sviluppare strategie per interferire con essi qualora necessario.

La biologia strutturale studia la struttura atomica delle molecole e le loro proprietà termodinamiche. Il gruppo del Dr. Varani utilizza approcci computazionali, biochimici e biofisici per determinare la struttura delle proteine e dell'RNA nonché le loro interazioni con altre proteine, con gli RNA e con piccole molecole. Lo scopo finale è quello di contribuire allo sviluppo di nuovi farmaci per le malattie infettive.

Il gruppo ha iniziato le sue attività a ottobre del 2007. Gli attuali progetti riguardano: il ruolo delle interazioni tra piccole molecole e RNA nella demenza frontotemporale; la determinazione della struttura dei recettori per il citomegalovirus (una delle principali cause di difetti congeniti) e la caratterizzazione delle interazioni anticorpo-proteina nell'infezione da virus Dengue, malattia che ogni anno colpisce milioni di persone nelle regioni tropicali.







Pubblicazioni 2007

- 1. Membrane translocation of P-Rex1 is mediated by G protein beta gamma subunits and phosphoinositide 3-kinase.**
Barber MA, Donald S, Thelen S, Anderson KE, M. Thelen M, Welch HC.
J.Biol.Chem. 2007; 282:29967-29976.
- 2. Human pregnancy-associated malaria-specific B cells target polymorphic, conformational epitopes in VAR2CSA.**
Barfod L, Bernasconi NL, Dahlback M, Jarrossay D, Andersen PH, Salanti A, Ofori MF, Turner L., Resende M, Nielsen MA, Theander TG, Sallusto F, Lanzavecchia A, Hviid L.
Mol.Microbiol. 2007; 63:335-347.
- 3. The role of lysine 186 in HIV-1 integrase multimerization.**
Berthoux, L., S. Sebastian, M.A. Muesing, J. Luban.
Virology 2007; 364:227-236.
- 4. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells.**
Acosta-Rodriguez, E.V., G. Napolitani, A. Lanzavecchia, and F. Sallusto
Nat.Immunol. 2007
- 5. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells.**
Acosta-Rodriguez, E.V., L. Rivino, J. Geginat, D. Jarrossay, M. Gattorno, A. Lanzavecchia, F. Sallusto, and G. Napolitani
Nat.Immunol. 2007; 8:639-646.
- 6. Distinct expression pattern of IFN-alpha and TNF-alpha in juvenile idiopathic arthritis synovial tissue.**
Gattorno, M., L. Chicha, A. Gregorio, F. Ferlito, F. Rossi, D. Jarrossay, A. Lanzavecchia, A. Martini, and M.G. Manz
Rheumatology (Oxford) 2007; 46:657-665.
- 7. The central nervous system in mucosal vaccination of rhesus macaques with simian immunodeficiency virus Deltanef.**
Georgsson G., Stahl-Hennig C., Tenner-Racz K., Uberla K., Stoiber H., Ugucchioni M., Dierich M., Ignatius R., Steinman R. M., and Racz P.
Neuropathol.Appl.Neurobiol. 2007
- 8. L-selectin-negative CCR7 - effector and memory CD8+ T cells enter into reactive lymph nodes and kill dendritic cells.**
Guarda G., Hons M., Soriano S.F, Huang H.Y., Polley R., Martln-Fontecha A., Stein J.V., Germain R.N., Lanzavecchia A. and Sallusto F.
Nat.Immunol. 2007; 8:743-752.
- 9. Toll-like receptors and innate immunity in B-cell activation and antibody responses.**
Lanzavecchia, A. and F. Sallusto
*Curr.Opin. Immunol.*2007
- 10. Cyclophilin A, TRIM5, and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection.**
Luban, J.
J.Virol. 2007; 81:1054-1061
- 11. Duration, combination and timing: the signal integration model of dendritic cell activation.**
Macagno, A., G. Napolitani, A. Lanzavecchia, and F. Sallusto
*Trends Immunol.*2007; 28:227-233
- 12. Human-Hemato-Lymphoid-System Mice: Opportunities and Challenges.**
Manz, M.G.
Immunity. 2007; 26:537-541
- 13. A hypomorphic R229Q Rag2 mouse mutant recapitulates human Omenn syndrome.**
Marrella V., Poliani P. L., Casati A., Rucci F., Frascoli L., Gougeon M. L., Lemerrier B., Bosticardo M., Ravanini M., Battaglia M., Roncarolo M. G., Cavazzana-Calvo M., Facchetti F., Notarangelo L. D., Vezzoni P., Grassi F., and Villa A.
J.Clin.Invest 2007; 117:1260-1269
- 14. Glycoprotein Folding and the Role of EDEM1, EDEM2 and EDEM3 in Degradation of Folding-Defective Glycoproteins.**
Olivari, S. and Molinari, M.
FEBS Lett. 2007; 581, 3658-3664.
- 15. N-glycan structure dictates extension of protein folding or onset of disposal.**
Molinari, M.
Nat.Chem.Biol. 2007; 3:313-320
- 16. Flt3 in regulation of type-I interferon producing and dendritic cell development.**
Onai, N., A. Obata-Onai, M.A. Schmid, and M.G. Manz.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 2007
- 17. Division of labor with a workforce of one: challenges in specifying effector and memory T cell fate.**
Reiner, S.L., F. Sallusto, and A. Lanzavecchia
Science 2007; 317:622-625.
- 18. Bcl10 controls TCR- and FcgammaR-induced actin polymerization.**
Rueda D., Gaide O., Ho L., Lewkowicz E., Niedergang F., Hailfinger S., Rebeaud F., Guzzardi M., Conne B., Thelen M., Delon J., Ferch U., Mak T. W., Ruland J., Schwaller J., and Thome M.
J.Immunol. 2007; 178:4373-4384.
- 19. The Retroviral Restriction Factor TRIM5-alpha.**
Sebastian, S. and J. Luban
Curr.Infect.Dis. 2007; *Rep.* 9:167-173.
- 20. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza.**
Simmons C. P., Bernasconi N. L., Suguitan A. L., Mills K., Ward J. M., Chau N.V., Hien T. T., Sallusto F., Ha do Q., Farrar J., de Jong, Lanzavecchia A., and Subbarao K.
PLoS.Med. 2007; 4:e178.
- 21. Substrate-specific requirements for UGT1-dependent release from calnexin.**
Solda, T., C. Galli, R.J. Kaufman, and M. Molinari
Mol.Cell 2007; 27:238-249.
- 22. A single vaccination with attenuated SIVmac 239 via the tonsillar route confers partial protection against challenge with SIVmac 251 at a distant mucosal site, the rectum.**
Stahl-Hennig C., Eisenblatter M., Franz M., Stoiber H., Tenner-Racz K., Suh Y. S., Jasny E., Falkensammer B., Ugucchioni M., Georgsson G., Baroni C., Dierich M. P., Lifson J. D., Steinman R. M., Uberla K., Racz P., and Ignatius R.
Front Biosci. 2007; 12:2107-2123.
- 23. Vif counteracts a cyclophilin A-imposed inhibition of simian immunodeficiency viruses in human cells.**
Takeuchi H., Buckler-White A., Goila-Gaur R., Miyagi E., Khan M. A., Opi S., Kao S., Sokolskaja E., Pertel T., Luban J., and Strebel K.
J.Virol. 2007; 81:8080-8090.
- 24. Lymphocyte activation.**
von Andrian, U.H. and F. Sallusto
Curr.Opin.Immunol. 2007; 19:247-248.
- 25. Cyclophilin A participates in the nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in neurons after cerebral hypoxia-ischemia.**
Zhu C., Wang X., Deinum J., Huang Z., Gao J., Modjtahedi N., Neagu M. R., Nilsson M., Eriksson P. S., Hagberg H., Luban J., Kroemer G., and Blomgren K.
J.Exp.Med. 2007; 204:1741-1748.
- 26. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies.**
Zhu Z., Chakraborti S., He Y., Roberts A., Sheahan T., Xiao X., Hensley L. E., Prabhakaran P., Rockx B., Sidorov I. A., Corti D., Vogel L., Feng Y., Kim J. O., Wang L. F., Baric R., Lanzavecchia A., Curtis K. M., Nabel G. J., Subbarao K., Jiang S., and Dimitrov D. S.
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 2007; 104:12123-12128
- 27. In and Out of the ER: Protein Folding, Quality Control, Degradation and Related Human Diseases.**
Hebert, D.N. and Molinari, M.
Physiol Rev. 2007; 87, 1377-1408

TIVITA' DOPO MENTO



2007 at the Institute

JANUARY

- IRB Foundation President, Giorgio Nicosia, wins the 2006 Swiss Award
- IRB seeks funding for powerful new confocal microscope
- Patronage Committee to be founded to help support the IRB
- Silvia Monticelli joins the IRB as a Junior Group Leader

• PhD programme

- Lectures:
> Hilde Cheroutre:
Non-classical T cells

• Seminars:

- > Hilde Cheroutre: Stirring up the melting pot of memory: mucosal T cells and memory differentiation
- > Kevin Marsh: Measuring immunity to malaria

FEBRUARY

- FP7: The future of European Union Research Policy outlined

• PhD programme

- Lectures:
> Klaus Ley: Cell recruitment in inflammation

• Seminar:

- > Klaus Ley: Role of IL-17-producing T cells in neutrophil homeostasis

MARCH

- Fabio Grassi, Markus Manz and Federica Salustro receive funding from the Swiss National Fund
- IRB participates in Central activity "Promoting Careers in Science"
- Molinari receives research fellowship from AETAS, Swiss Foundation for Ageing Research.
- Mrs. Ruth Jacob, sponsor of the IRB PhD Program, visits

• PhD programme

- Lectures:
Klaus Ley: Cell recruitment in inflammation
> Mette Rosenkilde: Pharmacology of 7TMR antagonists
> Wilhelm Kerk: Signaling networks in human diseases

• Seminars:

- > Charles Rice: Hepatitis C: The end of the beginning or the beginning of the end?
- > Mette Rosenkilde: Molecular interaction of nonpeptide agonists and antagonists with chemokine receptors
- > Olivier Schwartz: HIV, dendritic cells, and CD4+ lymphocytes: immunological and virological synapses
- > Wilhelm Kerk: The metabolic basis of disease: insights from animal models of VHL pathway components

APRIL

- EMBO Fellowship awarded to Janine Stubbs Bigorio
- Integrase, a new target for HIV Drugs published in *Virology*
- Young Apprentices Visit the IRB
- PhD awarded to Sileta Oliveira from Molinari's lab

• PhD programme

- Lectures:
> Radek Skoda: Myeloproliferative diseases
> Ton N. Schumacher: Adaptive immunotherapy of cancer

• Seminars:

- > Barbara Cassani: Molecular mechanisms of immune deficiency in Adenosine Deaminase-deficient SCID patients: implications for stem cell gene therapy
- > Radek Skoda: The genetics of Myeloproliferative disorders

MAY

- 2007 Annual Student Retreat held in Bigorio
- A model for OMEN Syndrome published by Fabio Grassi

• Interleukin-17 Producing T cells Characterized:

- IRB Report card on Equality
- Moving In: The IRBs is coming to life
- Musica e Molecole 3: Morricone
- The Parizzi of Bellinzona Visit the IRB as part of their annual meeting

• Seminars:

- > Alfred Wittinghofer: Signalling via Ras-like G proteins
- > Edward Clark: Regulation of dendritic cell cytokine production and lifespan
- > Ton Schumacher: Tracing T cell responses with conditional MHC ligands and molecular barcodes

JUNE

- Automatic Imaging System Installed at IRB
- Gates Foundation Grand Challenge meeting held in Lugano
- IRB Fund raising goal reached for new-microscope!
- Lanzavecchia Bird Flu antibodies shown to protect and cure
- Cover of *Nature Immunology* for June 2007 by Federica Salustro
- Trafficking Seminar Held in Carzutt above Monte Carasso
- World Cup underlines the international character of the IRB

• Seminars:

- > Felix Rey: Functional insights from structural studies of viral membrane fusion proteins
- > Richard Flavell: Regulation of immune response by cells and cytokines

2007 at the Institute

JULY

- PhD Awarded to Denise Ferrara from Grassi Lab

• Seminars:

- > Elisabetta Cameroni: *Quiescence: I go for it!*

- > The yeast endosulfines are central regulators of GO

- > Giovanna Musco: Molecular interactions of the autoimmune regulator PHD finger with Histone H3

AUGUST

- Seminars:

- > Daniele Gaudiosi: Chromatin-associated functions of the CDK inhibitor p27KIP1

- > Michael S Diamond: Inmate and adaptive immune system protection against West Nile virus

SEPTEMBER

- Michela Cahny Rey, President of the Confédération suisse, visits the IRB

- New Student in the lab of Silvia Monticelli: Ramon Jesus Jose Mayoral

- Lu Zushan, Governor of China, visits IRB

• Seminars:

- > Alessandra Giorgetti: Expression of *Id1* gene in Circulating Hemangiogenic Cells Correlates with Tumorigenesis
- > Annette Oxenius: Immune control of *Legionella pneumophila* infection
- > Christina Zielinski: Intrinsic T cell defects in a murine model of lupus erythematosus
- > Miriam Merad: Role of Dendritic Cells in Transplant Immunity
- > Urs Karrer: Influence of persistent viral infections on immune senescence

OCTOBER

- Confocal Microscope Arrives!

- First meeting of the new IRB Executive Committee
- IRB Scientific Advisory Board meets to review scientific program of the institute

- Luca Varani joins IRB as Group Leader

- Nature Immunology Article: Markus Manz
- New Members in Fabio Grassi Lab: Michela Frasconi and Stefano Volpi
- Visit from the Balerna Middle School

• PhD programme

- Lectures:
> Gison van der Goot: Bacterial toxins
- > Michael McHeyzer-Williams: Antigen specific memory B cell development

• Seminars:

- > Emmanuel Delamarre: HT1250N1 – Using IBM technology for checking a pandemic
- > Gison Van der Goot: From anthrax toxin endocytosis to Wnt signaling
- > Michael McHeyzer-Williams: Regulating Adaptive Immunity: The Clonal Selection and the Development of Effector Function

NOVEMBER

- Confocal Microscope Up and Running!
- IRB elects new Member of the Board: Walter Schaffner of the University of Zurich
- Musica e Molecole 4: Hungarian Girls Choir

• PhD programme

- Lectures:
> Eric Vivier: NK cell biology

- > Oreste Acuto: Signal transduction in T lymphocytes

• Seminars:

- > Daniela Bossi: Identification of the haematopoietic target cell of acute promyelocytic leukaemia (APL) in a PML-RARA transgenic mouse model
- > Eric Vivier: Detection, Education and Traffic of Natural Killer cells
- > Maurizio Ceppi: Fine-tuning of Dendritic Cells activation: lost in transition?

• PhD programme

- Lectures:
> Oreste Acuto: Signal transduction in T lymphocytes
- > Paul Barron: Anti-inflammatory Activity of IgG4 antibodies by Dynamic Amn Exchange Function

DECEMBER

- Telethon Techno holds televised "Musica e Molecole" concert at the IRB

• Seminars:

- > Jaap Goudsmit: Cross-reactive human monoclonal antibodies to avian influenza: analysis of the human B cell reservoir
- > Thomas Calzascia: Boosting T cell immunity to cancer and chronic viral infections using IL-7

Institute for Research
in Biomedicine

Annual Report 2007

