

Università
della
Svizzera
italiana

Institute for
Research in
Biomedicine



Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine

Fondazione IRB
Rapporto **2014**
IRB Foundation
*Report **2014***

Sommario

Index

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	12
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	30
Ricercatori aggiunti	
<i>Associate Members</i>	
	34
Persone	
<i>People</i>	
	37
Dati Finanziari 2014	
<i>Financial Data 2014</i>	
	40
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	41
Pubblicazioni 2014	
<i>Publications 2014</i>	

Una copia dell'edizione 2014 è
disponibile su richiesta.
*Copies of the 2014 edition are
available upon request.*

Prefazione *Foreword*

Gabriele Gendotti

Anche nel 2014 l'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB), istituto di livello universitario affiliato all'USI, ha potuto consolidare la sua attività di ricerca di base in un contesto internazionale. I suoi punti di forza sono una leadership di rinomanza internazionale, una capacità di ottenere importanti grants nell'ambito della ricerca competitiva, una rete di collaborazioni eccellenti, un ambiente che permette la conduzione della ricerca con una limitata attività di insegnamento.

Pure nell'anno trascorso il direttore Prof. Antonio Lanzavecchia e Dr.ssa. Federica Sallusto si collocano nella speciale classifica Highly Cited Researchers 2014 dell'agenzia Reuters, che considera 21 aree scientifiche, fra i 3'215 ricercatori più influenti al mondo e che rientrano nel novero dei 65 ricercatori più citati in Svizzera e degli 87 immunologi con più impatto su scala mondiale.

È stato possibile ottenere dei grants importanti che contribuiscono in maniera determinante al finanziamento della ricerca scientifica dell'Istituto.

- BMFG - Bill & Melinda Gates Foundation- per due volte al prof. Antonio Lanzavecchia
- SNF alla dott. Silvia Monticelli
- SNF al prof. Fabio Grassi
- SNF al prof. Maurizio Molinari
- SNF Bonus of excellence al prof. Antonio Lanzavecchia
- SNF R'Equip per l'acquisto di un apparecchio NMR al dott. Luca Varani
- SNF 120% support grant alla dott. Mariagrazia Ugucioni
- ERC Advanced grant al prof. Antonio Lanzavecchia.

Nel corso dell'anno è stato istituito il nuovo Centro di Immunologia Medica diretto dalla dott. Federica Sallusto che è stato dotato dei mezzi necessari per iniziare un'attività scientifica in un campo con ampie possibilità di sviluppo.

Il Gran Consiglio ha nel frattempo approvato il messaggio del 12 marzo 2014 del Consiglio di Stato per l'istituzione di una nuova Facoltà di scienze biomediche e la creazione di una scuola di Master in medicina umana. La nuova facoltà dell'USI alla quale l'IRB è affiliato permetterà di rafforzare il legame dell'Istituto al mondo accademico e di favorire collaborazioni con risorse di conoscenze scientifiche presenti in altre facoltà. Conferirà inoltre all'IRB la facoltà di rilasciare titoli in proprio, in particolare dottorati.

La qualità della ricerca svolta all'IRB è stata confermata dal Comitato Scientifico che ha visitato l'IRB nel marzo 2015 e che ha rilevato nel suo rapporto: "*[l'IRB] continua a fare ricerca al più alto livello internazionale, ha anche fatto progressi negli approcci tecnologici e ottenuto successi nel campo della salute (malattie infettive, vaccinazioni, autoimmunità e altre malattie). Il successo e la fama*

dell'IRB sono dimostrati sia dalle forti collaborazioni con ricercatori internazionali di grande fama sia dal livello dei finanziamenti ricevuti. Gli approcci tecnologici attraverso l'utilizzazione di anticorpi monoclonali umani hanno il potenziale per affrontare le principali esigenze cliniche ancora insoddisfatte e continuano a porre Bellinzona in prima linea nella lotta contro le numerose malattie mediate infettive e/o del sistema immunitario per il tramite di ulteriori importanti scoperte che continuano ad essere prodotte all'IRB. A Bellinzona anche Humabs ha il potenziale per diventare una società biotech di importante successo e di competitività mondiale, con un impatto significativo, come già dimostrato, sull'occupazione nel settore delle biotecnologie in Ticino."

Nel 2014 sono state organizzate conferenze dai ricercatori IRB in particolare:

- SIICA - SSAI Joint Workshop il 23 e 24 ottobre a Milano da parte di Santiago González con Matteo Iannacone e Jens Stein in collaborazione con "Italian-Swiss Immunology Society Joint Workshop" dal titolo "Imaging the Immune System".
- First European Chemokine and Cell Migration Conference da parte di Marcus Thelen il 4-7 giugno a Villars-sur-Ollon.

È pure stato organizzato il primo "IRB Alumni Symposium" che ha permesso, non solo di riunire i ricercatori, gli studenti e dottorandi, nonché i collaboratori attivi nel corso degli anni presso l'Istituto, ma anche di ringraziare e festeggiare il Prof. Giorgio Nosedà per il grande lavoro svolto a favore dell'IRB quale membro fondatore e primo Presidente della Fondazione.

Sono stati possibili ulteriori investimenti allo stabile Gallera per migliorare la struttura logistica ed accogliere al meglio ricercatori e dottorandi.

Gli obiettivi principali della Fondazione IRB rimangono quelli di consolidare la struttura dell'istituto per raggiungere una massa critica che garantisca stabilità produttiva e migliori possibilità di ricambio generazionale a livello dei gruppi di ricerca anche per assicurare per il futuro grants importanti per finanziare le diverse attività di ricerca. Dopo la pubblicazione del concorso internazionale per la progettazione della nuova sede dell'IRB nella zona "ex campo militare", alla quale hanno partecipato 34 team di specialisti provenienti dalla Svizzera e da diversi Paesi europei, sono stati ammessi, dopo una procedura di prequalifica, 10 proposte di concorso. La giuria ha nel frattempo concluso la procedura di valutazione dei progetti ammessi e proceduto a stabilire una graduatoria e attribuire i premi ai tre progetti ritenuti più meritevoli. Il Consiglio di Fondazione ha integralmente fatto proprie le conclusioni della giuria e iniziato le procedure per attribuire il mandato di progettazione al vincitore del concorso. I tempi che dovrebbero consentire la conclusione dei lavori verso la fine del 2020 risultano per il momento rispettati.

A nome dell'intero Consiglio di Fondazione e di tutti i ricercatori dell'IRB, rinnoviamo la nostra gratitudine ai nostri sponsor principali, in particolare alla Fondazione Helmut Horten, alla Fondazione Ruth & Gustav Jacob, alla Mäxi Stiftung e alla Fondazione Gelu, ai numerosi sponsor e donatori privati che permettono all'Istituto di continuare a svolgere la sua ricerca nelle migliori condizioni, di formare e valorizzare giovani ricercatori mettendo in primo piano, senza scopo di lucro, l'acquisizione di nuovo sapere per contribuire in maniera fattiva a generare i presupposti per l'innovazione, il miglioramento della qualità della vita e una crescita economica e sociale.

Avv. Gabriele Gendotti, *Presidente del Consiglio di Fondazione IRB*

Bellinzona, giugno 2015



Also in 2014, the Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level institute affiliated to the USI, was able to consolidate its basic research activities in an international context. Its strengths include a leadership of international fame, the ability to obtain important competitive research grants, a network of excellent collaborations, and an environment that allows for the conducting of research with limited teaching activities.

Last year, the Director of the Institute, Prof. Antonio Lanzavecchia, and the Group Leader, Dr. Federica Sallusto, were named in the Reuters' Highly Cited Researchers 2014 List as two of the 3,215 most-influential researchers in the world, and were ranked amongst the 65 most-cited researchers in Switzerland and amongst the 87 immunologists with more impact on a world-wide scale.

Important grants were awarded that contribute decisively to the financing of scientific research at the Institute:

- BMFG - Bill & Melinda Gates Foundation- awarded twice to Prof. Antonio Lanzavecchia*
- SNF to Dr. Silvia Monticelli*
- SNF to Prof. Fabio Grassi*
- SNF to Prof. Maurizio Molinari*
- SNF Bonus of excellence to Prof. Antonio Lanzavecchia*
- SNF R'Equip for the purchase of a Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy to Dr. Luca Varani*
- SNF 120% support grant to Dr. Mariagrazia Ugucioni*
- ERC Advanced Grant to Prof. Antonio Lanzavecchia.*

In the course of the year, a new Center of Medical Immunology was established, directed by Dr. Federica Sallusto, which has been equipped with all the tools necessary to start research activity in a field with great development opportunities.

The Foundation Board also approved the message of March 12th, 2014 of the State Council for the establishment of a new Faculty of Biomedical Sciences and the creation of a new Master School in Human Medicine. The new Faculty of the USI, to which the IRB is affiliated, will strengthen the tie of the Institute to the academic world and encourage collaborations with the scientific contacts available in other Faculties. In addition, it would give the IRB the possibility to confer diplomas on its own, in particular the doctoral degree.

The quality of the research conducted at the IRB has been confirmed by the Scientific Advisory Board Members, who visited the Institute in March of 2015 and noted in their report: "[the IRB scientists] continue to contribute at the highest level internationally, but also made advances in technological approaches and successes in the field of health (impacting infectious diseases, vaccination, auto-immunity and other diseases). Evidence for success and

fame of the IRB is shown by the strong collaborations with international researchers of high repute and the level of funding. The human monoclonal antibody technology approaches have the potential to address major unmet clinical needs, and continue to place Bellinzona at the forefront in the fight against numerous infectious and/or immune mediated diseases, with further important findings continuing to be made at the IRB. In Bellinzona, Humabs has potential to become an important and world competitive prime successful biotech company, with significant impact on employment and technology in the Ticino area as already being witnessed".

In 2014, various conferences were organized by the IRB researchers, in particular:

- the SIICA - SSAI Joint Workshop by Santiago González with Matteo Iannacone and Jens Stein that took place from October 23rd-24th in Milan, in collaboration with the "Italian-Swiss Immunology Society Joint Workshop" entitled "Imaging the Immune System";
- the First European Chemokine and Cell Migration Conference by Marcus Thelen that took place from June 4th-7th in Villars-sur-Ollon.

The first "IRB Alumni Symposium" was also organized, which not only brought together researchers, Master and PhD students, as well as former employees and collaborators of the Institute, but also thanked and celebrated Prof. Giorgio Nosedà for the great work done in favor of the IRB as founding member and first President of the Foundation.

Additional investments for the Gallera building were also made possible in order to improve the logistical structure and to best accommodate the researchers and PhD students.

The main objectives of the IRB Foundation Board remain those of consolidating the structure of the institute in order to achieve a critical mass that will guarantee productive stability and better opportunities of generational turnover at the level of the research groups, and to ensure the awarding of major grants to finance the different research activities in the future.

After the publication of the international competition for the design of the new headquarters of the IRB in the "ex-military camp" area, in which 34 teams of specialists from Switzerland and several European countries participated, and after a pre-qualification procedure, 10 proposals were chosen for final selection. The jury has in the meantime concluded the evaluation procedure of the eligible projects, proceeded in establishing a classification, and awarded prizes to the three most deserving projects. The Foundation Board has fully approved the conclusions of the jury and initiated the procedure to confer a mandate upon the winner of the design competition. The time schedule that

foresees the completion of the building towards the end of 2020 has, for the time being, been respected.

On behalf of the entire Foundation Board and all the IRB researchers, we would like to renew our gratitude to our major sponsors, in particular to the Helmut Horten Foundation, the Ruth & Gustav Jacob Foundation, the Mäxi Foundation and the Gelu Foundation, as well as to our numerous sponsors and private donors that allow the Institute to continue to carry out its research in the best conditions, to train and promote young researchers while emphasizing, on a non-profit basis, the acquisition of new knowledge to proactively contribute towards generating the prerequisites for innovation, the improvement of the quality of life, and economic and social growth.

Atty. Gabriele Gendotti, President of the IRB Foundation Board

Bellinzona, June 2015



Prefazione *Foreword*

Antonio Lanzavecchia

Il rapporto scientifico dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) contiene una descrizione sintetica della ricerca effettuata nel corso degli anni 2013 e 2014. I temi principali riguardano la difesa dell'ospite contro gli agenti infettivi e i meccanismi alla base delle malattie infiammatorie e degenerative.

La proficua collaborazione tra i ricercatori dell'IRB e di Humabs BioMed, una società spin-off dell'IRB, ha portato a una pubblicazione su *Nature* che descrive un anticorpo che neutralizza quattro diversi virus respiratori umani e animali. Questi risultati sono incoraggianti per lo sviluppo di nuove terapie e vaccini che possano conferire ampia protezione contro diversi virus, come il virus respiratorio sinciziale e il Metapneumovirus, che può essere letale nei neonati e nei pazienti immunocompromessi. In una successiva pubblicazione su *Nature*, il gruppo di Antonio Lanzavecchia ha studiato il ruolo delle mutazioni somatiche e ha dimostrato che una singola mutazione iniziale è sufficiente per sviluppare un anticorpo in grado di legare con alta affinità e di conseguenza di neutralizzare molto efficacemente il virus dell'influenza, mentre le ulteriori mutazioni ridondanti che vengono introdotte successivamente diversificano il repertorio di anticorpi. Altri studi di questo gruppo hanno portato alla dissezione dei meccanismi che possono generare autoanticorpi e mediare la patologia delle malattie autoimmuni, e alla produzione di un vaccino promettente contro il citomegalovirus umano.

Negli articoli pubblicati su *The Journal of Experimental Medicine*, *PLoS Pathogens*, e *PNAS*, il gruppo di Federica Sallusto ha utilizzato un nuovo metodo per studiare il repertorio dei linfociti T contro l'HIV-1 e *Mycobacterium tuberculosis* e in un altro studio, pubblicato su *Immunity*, ha identificato i meccanismi che promuovono la differenziazione e la funzione delle cellule T helper follicolari. Inoltre, combinando il sequenziamento di DNA di nuova generazione con la stimolazione antigenica delle diverse sottopopolazioni di linfociti T, questo gruppo ha fornito, per la prima volta, la prova per una vasta diversificazione intraclonale delle cellule T, CD4 positive, di memoria. Lo studio, pubblicato su *Science*, sostiene un nuovo modello di differenziazione delle cellule T e ha rilevanti implicazioni sulle strategie di vaccinazione.

Il gruppo di Fabio Grassi ha studiato il ruolo dell'ATP extracellulare nella regolazione dell'immunità intestinale. In due articoli pubblicati su *Cell Report e Immunity*, il suo gruppo ha dimostrato che il recettore dell'ATP P2X7 controlla la funzione delle cellule T helper che controllano la risposta anticorpale a livello intestinale, favorendo così la simbiosi tra l'ospite e la microbiota. Inoltre, in collaborazione con la Scuola Politecnica Federale di Losanna (EPFL), il gruppo ha sviluppato un sistema di nano-bio-sensori per monitorare in tempo reale

la concentrazione dei metaboliti nell'organismo, mentre una collaborazione con il gruppo di Andrea Alimonti dello IOR a Bellinzona ha portato a una pubblicazione congiunta su *Nature* sul ruolo delle cellule mieloidi nell'opporci al processo di senescenza delle cellule tumorali.

Il gruppo di Silvia Monticelli, in un articolo pubblicato sul *Journal of Immunology*, ha identificato i meccanismi che controllano la crescita e la funzione dei mastociti, con implicazioni per le malattie allergiche e le mastocitosi. In un altro studio, pubblicato su *Nature Communications*, il gruppo ha identificato i meccanismi molecolari che modulano l'attivazione delle cellule umane Th17 di memoria.

In un articolo pubblicato su *European Journal of Immunology*, il laboratorio di Marcus Thelen ha identificato una nuova funzione di un recettore per le chemochine che regola la migrazione dei linfociti B e delle plasmacellule. Il gruppo guidato da Mariagrazia Ugucioni ha studiato nuove interazioni molecolari tra le chemochine e altri mediatori infiammatori nelle malattie autoimmuni e infettive. Il gruppo di Maurizio Molinari ha studiato i meccanismi del ripiegamento delle proteine e il controllo di qualità della produzione proteica che proteggono le cellule dall'accumulo di proteine mal ripiegate e possono portare ad una serie di malattie degenerative.

Il gruppo guidato da Santiago Fernández González, ha installato un microscopio a due fotoni per visualizzare, in un organismo vivente, le interazioni tra virus e cellule del sistema immunitario. Questo sarà essenziale per studiare gli eventi precoci dello sviluppo della risposta immunitaria.

I ricercatori dell'IRB utilizzano sempre più approcci computazionali e la loro combinazione con i dati sperimentali per risolvere la struttura delle proteine e comprendere le interazioni proteina-proteina. Con questo approccio il gruppo di Luca Varani ha studiato gli anticorpi contro il virus Dengue con maggiore affinità e specificità per i diversi sierotipi. Andrea Cavalli, membro associato dell'IRB, ha continuato con successo la sua collaborazione con il Laboratorio di Biologia Molecolare di Cambridge e ha avviato una nuova linea di ricerca sugli aggregati proteici.

L'originalità e la rilevanza della ricerca condotta presso l'IRB sono state dimostrate dai numerosi finanziamenti competitivi concessi ai suoi ricercatori dal Fondo Nazionale Svizzero, dall'Unione Europea e dal Consiglio Europeo della Ricerca. Attualmente due ricercatori dell'IRB detengono il prestigioso ERC Advanced Grant in riconoscimento dell'eccellenza e del carattere innovativo delle loro ricerche. I ricercatori dell'IRB hanno rice-

vuto sostegno anche dall'Istituto Nazionale per la salute statunitense (NIH), dalla Fondazione Bill and Melinda Gates, e dalla Fondazione italiana Cariplo.

Grazie a una generosa donazione della Fondazione Mäxi, l'IRB ha avuto le risorse per impostare una Core Facility sull'espressione genica e la produzione di proteine (GEPP), per reclutare Laurent Perez, che guida la struttura e contribuisce alla ricerca nel campo dei vaccini. Il gruppo GEPP insieme ai ricercatori del gruppo di Antonio Lanzavecchia ha sviluppato un nuovo vaccino contro il citomegalovirus umano (HCMV), che è ora in fase sperimentale in modelli pre-clinici. Il vaccino HCMV fornisce un altro esempio della capacità del nostro istituto di tradurre la ricerca di base in nuove terapie.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il nostro programma di dottorato ha permesso a 61 studenti di ottenere il loro diploma (PhD) presso università svizzere ed europee. Molti dei nostri studenti continuano la loro carriera con successo nel mondo accademico o nel settore biofarmaceutico. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 32 dottorandi che lavorano oggi all'IRB hanno accesso a un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti internazionali. Attualmente l'IRB collabora con le scuole politecniche federali di Zurigo (ETHZ) e di Losanna (EPFL), con l'Università di Zurigo e con le Università di Berna e Friburgo attraverso il programma ProDoc. In futuro, l'IRB contribuirà all'insegnamento dell'immunologia e della biologia, nel quadro del "Master Medical School Ticino" dell'Università della Svizzera italiana (USI). L'opportunità di creare una sinergia tra l'IRB e l'USI è stata offerta dalla Fondazione Aldo e Cele Daccò, che ha creato all'USI la posizione di Assistant Professor per Vittorio Limongelli, esperto di dinamica molecolare.

Il 26 e 27 maggio 2014, l'IRB ha organizzato il suo primo Alumni Symposium al Teatro di Bellinzona. Il simposio è stato l'occasione per celebrare il Professor Giorgio Nosedà e ringraziarlo per la passione e il lavoro svolto come Socio Fondatore e Primo Presidente della Fondazione IRB. In questi anni, non solo ha attivamente cercato

sostegni finanziari per i ricercatori dell'IRB, ma è stato anche tra i promotori dell'accordo di collaborazione tra l'IRB e Humabs, che oggi garantisce un flusso di reddito per l'Istituto e promuove la ricerca traslazionale e l'occupazione nel settore delle biotecnologie in Bellinzona. Il simposio è stato anche l'occasione, il primo alla vigilia del quindicesimo anno di attività, per riunire a Bellinzona numerosi ricercatori, studenti e membri dello staff che hanno lavorato con noi, contribuendo a rendere l'IRB oggi un istituto di livello mondiale per la ricerca biomedica e per la formazione di una prossima generazione di ricercatori.

I membri dell'IRB sono spesso coinvolti nell'organizzazione di congressi scientifici e corsi. Federica Sallusto ha organizzato, insieme a Hergen Spits e Dan J. Cua, il simposio Keystone su "Emerging cytokine Networks" a Vancouver, Canada il 17-22 gennaio 2014; Santiago González insieme a Matteo Iannacone e Jens Stein ha co-organizzato il seminario congiunto delle società immunologiche italiana e svizzera intitolato "Imaging the Immune System", che si è tenuto presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, Italia, il 23-24 ottobre, 2014; Marcus Thelen ha organizzato la prima conferenza europea sulle chemochine e la migrazione cellulare, che si è tenuta a Villars-sur-Ollon, Svizzera, il 4-7 giugno 2015.

Infine, vorremmo esprimere la nostra gratitudine a tutti i membri attuali e passati del Consiglio di Fondazione per il successo nella ricerca di finanziamenti e per l'energia dedicata alla progettazione del nuovo edificio che permetterà all'IRB di espandere e amplificare le sue aree di ricerca. Siamo particolarmente grati ai nostri sostenitori principali: la Fondazione Helmut Horten, la città di Bellinzona, il Canton Ticino e la Confederazione svizzera. La nostra gratitudine va anche a coloro che ci sostengono con donazioni e sovvenzioni. Noi crediamo che i progressi e i risultati dell'Istituto premieranno la loro dedizione al progresso della scienza.

Antonio Lanzavecchia, *Direttore IRB*

Bellinzona, luglio 2015



The scientific report of the Institute for Research in Biomedicine (IRB) contains a succinct description of the research carried out in the course of 2013 and 2014. The main topics deal with the host defense against infectious agents and with the mechanisms of inflammatory and degenerative diseases.

The fruitful collaboration between researchers of the IRB and of Humabs BioMed, a spin-off company of the IRB, led to a Nature publication describing an antibody that neutralizes four different human and animal respiratory viruses. These results are encouraging for the development of new therapies and vaccines that can confer broad protection from diverse viruses, such as the Respiratory Syncytial Virus and the Metapneumovirus, which may be lethal in newborns and in immunocompromised patients. In another publication in Nature, the group of Antonio Lanzavecchia investigated the role of somatic mutations and showed that affinity maturation of influenza neutralizing antibodies occurs rapidly through a single mutation, which is followed by redundant mutations that diversify the antibody repertoire. Other studies from this group led to the dissection of mechanisms that can generate autoantibodies and mediate their involvement in pathology, and to the production of a promising vaccine against human cytomegalovirus.

In articles published in The Journal of Experimental Medicine, PLoS Pathogens, and PNAS, Federica Sallusto's group used a new method to study the repertoire of T lymphocytes against HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis and in another study, published in Immunity, identified the mechanisms that promote differentiation and function of follicular helper T cells. Furthermore, by combining next generation sequencing with antigenic stimulation of selected T cell subsets, this group provided, for the first time, evidence for an extensive intraclonal diversification of CD4 memory T cells. The study, which is published in Science, supports a new model of T cell differentiation and has relevant implications for vaccination strategies.

The group of Fabio Grassi investigated the role of extracellular ATP in the regulation of intestinal immunity. In two articles published in Cell Report and Immunity, his group showed that the ATP receptor P2X7 controls the function of T helper cell-induced antibody response in the gut, thus promoting the mutualism between the host and microbiota. Moreover, in collaboration with the Federal Polytechnic School of Lausanne (EPFL), this group developed a system of nano-bio-sensors to monitor in real time the concentration of metabolites in a living organism. Furthermore, a collaboration with the group of Andrea Alimonti at IOR Bellinzona led to a joint publication in Nature on the role of myeloid cells in antagonizing the senescence process of cancer cells.

The group of Silvia Monticelli, in an article published in Journal of Immunology, identified the mechanisms that control the growth and function of mast cells, with implications for allergic diseases and mastocytosis. In another study, published in Nature Communications, this group identified the molecular mechanisms that modulate activation of human memory Th17 cells.

In an article published in the European Journal of Immunology, the laboratory of Marcus Thelen identified a new function for a chemokine receptor that regulates the migration of B lymphocytes and plasma cells. The group led by Mariagrazia Ugucconi studied new molecular interactions between chemokines and other inflammatory mediators in autoimmune and infectious diseases. The group of Maurizio Molinari studied the mechanisms of protein folding and quality control that protect cells from the accumulation of misfolded proteins and may lead to a series of degenerative diseases.

The group led by Santiago Fernández González, has set up a two-photon microscope to visualize, in a living organism, the interactions between viruses and the cells of the immune system. This will be an asset to study the early events that underline the priming of the immune response.

IRB researchers are increasingly using computational approaches and combining them with experimental data to solve protein structure and understand protein-protein interactions. Using this approach the group of Luca Varani has engineered antibodies to Dengue virus with increased affinity and coverage of different serotypes. Andrea Cavalli, associate member of the IRB, has continued his successful collaboration with the Laboratory of Molecular Biology in Cambridge and has initiated a new line of research on protein aggregates.

The originality and the relevance of the research conducted at the IRB have been demonstrated by the numerous competitive funding granted to its researchers by the Swiss National Science Foundation, by the European Union and by the European Research Council. Presently, two IRB researchers hold the prestigious ERC Advanced Grant in recognition of the excellence and innovation of their research. The IRB researchers have received support also from the US National Health Institute, the Bill and Melinda Gates Foundation, and the Italian Cariplo Foundation.

Upon a generous donation by the Mäxi Foundation, the IRB had resources to set up the Gene Expression and Protein Production (GEPP) Facility and to recruit Laurent Perez, who is leading the facility and contributing to research in the field of vaccines. The GEPP team together with researchers in the Lanzavecchia's team developed a new vaccine against Human Cytomegalovirus (HCMV), which is being tested in pre-clinical models. The HCMV vaccine

provides another example of the capacity of our institute to translate basic research into new therapies.

The IRB continues to play an important role in teaching. Our doctorate program has allowed 61 students to obtain their doctoral degree in research (PhD) at Swiss or European universities. Many of our students continue their careers with success in the academic world or in the biopharmaceutical industry. Thanks to the contribution from the Gustav & Ruth Jacob Foundation, the 32 doctoral students that today work at the IRB have access to a program of lessons and seminars held by international experts. Currently, the IRB collaborates with the Federal Polytechnic Schools of Zurich (ETHZ) and of Lausanne (EPFL), with the University of Zurich and with the Universities of Bern and Fribourg through the ProDoc program. In the future, the IRB will contribute to the teaching of immunology and biology in the framework of the "Master Medical School Ticino" of the Università della Svizzera italiana (USI). An opportunity to create a synergy between IRB and USI was offered by the Aldo e Cele Daccò Foundation, which has created at USI a position of Assistant Professor for Vittorio Limongelli, an expert in molecular dynamics.

On May 26th and 27th, 2014, the IRB organized its First Alumni Symposium at the Theater of Bellinzona. The Symposium was the opportunity to celebrate professor Giorgio Nosedà and to thank him for the passion and the work done as Founder Member and First President of the IRB Foundation. During these years he not only helped IRB researchers by actively search for financial support, but also was among the promoters of the collaboration agreement between the IRB and Humabs, which today guarantees a flow of income to the Institute and promotes translational research and employment in the biotechnology sector in Bellinzona. The Symposium was also the opportunity, the first on the eve of the 15th year of activity, to gather in Bellinzona, numerous researchers, students, and members of staff who have worked with us, helping to make the IRB today a world-class institute for biomedical research and for the formation of a the next generation of researchers.

Members of the IRB are often involved in the organization of scientific conferences and courses. Federica Sallusto organized, together with Hergen Spits and Dan J. Cua, the Keystone Symposium on "Emerging Cytokine Networks" in Vancouver, Canada on January 17-22, 2014; Santiago González together with Matteo Iannacone and Jens Stein co-organized the Italian-Swiss Immunological Society Joint Workshop entitled "Imaging the Immune System" which was held at the San Raffaele Scientific Institute in Milan, Italy on October 23-24, 2014; Marcus Thelen organized the first European Chemokine and Cell Migration Conference, which was held in Villars-sur-Ollon, Switzerland on June 4-7, 2015.

In closing, we would like to express our gratitude to all the current and past members of the Foundation Board for the success achieved in the search for funding and for the energy dedicated to the planning of the new building that will allow the IRB to expand and amplify its research areas. We are particularly grateful to our principal sponsors: the Helmut Horten Foundation, the City of Bellinzona, Canton Ticino and the Swiss Confederation. Our gratitude also goes to those who sustain us through donations and grants. We believe that the progresses and the achievements of the Institute will reward their dedication to the advancement of science.

*Antonio Lanzavecchia,
Director of the IRB*

Bellinzona, July 2015



1000µl
CERTIFIED GRADE / DRINK & PROPOSEN SAFE

23.29

Off

Start

Stop/Reset

Grant-bio



Gruppi di Ricerca

Research Groups

Santiago F. González, PhD, PhD

Infezione ed Immunità

Infection and Immunity

Santiago F. González ha conseguito due dottorati di ricerca, uno in microbiologia presso l'Università di Santiago de Compostela (Spagna) ed uno in immunologia presso l'Università di Copenaghen (Danimarca). Da gennaio 2007 a settembre 2011 è stato un postdoc nel gruppo di Michael Carroll (Immune Disease Institute) alla Harvard Medical School di Boston (USA). Ha già ricevuto tre borse di studio "Marie Curie" della Comunità Europea: "Training Site Fellowship" nel 2004 per i suoi studi in Danimarca dove ha studiato l'infiammazione della pelle e la connessione tra le risposte innate e adattative dal punto di vista molecolare; "International Outgoing Fellowship" nel 2008 per un progetto di ricerca volto a studiare il meccanismo di difesa contro il virus dell'influenza, progetto condiviso tra la Harvard Medical School di Boston e il Centro Nazionale per le Biotecnologie di Madrid, e nel 2013, ha ricevuto la borsa "Career Integration Grant" per stabilire il suo gruppo all'IRB. Santiago González ha pubblicato diversi articoli su riviste ad alto profilo riguardanti il traffico dell'antigene, le cellule B di memoria, e la regolazione del sistema immunitario. Durante il suo lavoro ad Harvard, ha studiato il traffico dell'antigene nei follicoli linfonodali, caratterizzando la struttura di un sistema di condotti coinvolti nel traffico di piccoli antigeni e delle chemochine verso le cellule B e le cellule follicolari dendritiche. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati sulla rivista Immunity ed evidenziati dalla Facoltà di 1000 per il suo significativo contributo. Ha inoltre studiato il meccanismo di trasporto di un vaccino contro l'influenza nei linfonodi. Ha trovato che le cellule dendritiche residente nella midollare del linfonodo utilizzano il recettore per la lectina SIGN-R1 per catturare il virus influenzale e promuovere l'immunità umorale. Questi risultati hanno importanti implicazioni per la generazione dell'immunità umorale di lunga durata contro gli agenti virali attraverso la vaccinazione e sono stati pubblicati su Nature Immunology. Nel novembre 2012 ha ottenuto l'incarico di direttore del laboratorio "Infezione e Immunità" presso l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona.

Santiago F. González holds two PhD degrees, one in microbiology from the University of Santiago de Compostela (Spain) and one in immunology from the University of Copenhagen (Denmark). From January 2007 to September 2011 he was a postdoc in the group of Michael Carroll at the Immune Disease Institute, Harvard Medical School, in Boston (USA). He has been awarded three EU Marie Curie Fellowships, one for his postgraduate studies in Denmark where he studied skin inflammation and the connection between innate and adaptive responses from a molecular perspective. The second fellowship was a Marie Curie International Outgoing Fellowship awarded in 2008 for a project shared between Harvard Medical School and the National Center for Biotechnology (Madrid). The

project focused on the study of the defense mechanism against Influenza virus. The third fellowship is the Marie Curie Career Integration Grant to establish his group at the IRB. He has published several papers related with antigen trafficking, memory B cell, and the regulation of the immune system in high impact journals. During his work at Harvard he studied the transport mechanism of an influenza vaccine in the lymph node. He found that dendritic cells residing in the lymph node medulla use the lectin receptor SIGN-R1 to capture lymph-borne influenza virus and promote humoral immunity. These results have important implications for the generation of durable humoral immunity to viral pathogens through vaccination and were published in Nature Immunology. In November 2012 he joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as a group leader studying pathogen-host interaction.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Santiago F. González, PhD, PhD > santiago.gonzalez@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Yagmur Farsakoglu, PhD student - Miguel Palomino, PhD student - Diego Pizzagalli, PhD student - Nikolaos Chatziandreou, Postdoc.

Tema della ricerca

L'obiettivo principale del laboratorio è quello di studiare l'interazione patogeno-ospite. Gli interessi principali di ricerca sono le risposte immunitarie innate e adattative ai patogeni respiratori ed i meccanismi con cui virus e batteri combattono il sistema immunitario. La prima risposta del corpo all'infezione comporta una serie d'eventi caratterizzati dal rapido aumento e reclutamento delle molecole effettrici e delle cellule che facilitano l'eliminazione del patogeno e la restaurazione dell'omeostasi. Tuttavia, questa risposta non è unidirezionale. Il patogeno ha sviluppato strategie complesse per sfidare inizialmente il sistema immunitario dell'ospite, e per resistere al suo contropiede. Per capire le strategie sviluppate del patogeno, tecniche di biologia molecolare all'avanguardia verranno applicate per modificare l'espressione e la replicazione dei virus respiratori rilevanti. Una migliore comprensione del meccanismo di virulenza del patogeno contribuirà allo sviluppo di nuove strategie dirette a combattere l'infezione. Saranno inoltre studiati i meccanismi iniziali della risposta dell'ospite diretta a contenere l'infezione. Questi due progetti contribuiranno alla migliore comprensione della risposta immunitaria per combattere le malattie, permettendo l'elaborazione di modi più efficaci per migliorare la risposta immunitaria. Per questo il laboratorio si concentra sulla complessa serie di interazioni molecolari che sono alla base dell'interazione ospite-patogeno, al fine di identificare gli obiettivi principali di intervento e nuove terapie.

Attualmente stiamo utilizzando tecniche di "imaging" di ultima generazione come la microscopia a due fotoni e la microscopia confocale per affrontare alcuni dei quesiti menzionati sopra. Queste tecniche permettono lo studio dell'interazione patogeno-ospite in una nuova dimensione molecolare, monitorando le interazioni cellula-cellula e microbi-cellula in tempo reale. Useremo anche alcune tecniche di "imaging" classiche, come la microscopia elettronica ed a scansione, per aumentare la risoluzione e le informazioni strutturali del tessuto o delle cellule infette.

Research Focus

The primary focus of my lab is to study the interface between pathogen and host. The main areas of my research interest include the innate and adaptive immune responses to respiratory pathogens, and the mechanisms by which such viruses and bacteria fight the host immune system. The initial response of the body to infection involves a series of events characterized by the rapid up-regulation and recruitment of effectors molecules and cells, which facilitate the elimination of the pathogen and the restoration of homeostasis. However, this response is not unidirectional. The pathogen has developed complex strategies to initially challenge the immune system of the host but also to resist successfully its counter attack. A better understanding of the virulence mechanism of the pathogen will contribute to the development of new strategies directed to fight the infection. In addition, the initial mechanisms in the host response directed to contain the infection will be studied. The combination of the two previous perspectives will contribute to the better understanding of the immune response to the disease challenges, allowing the design of more effective ways to enhance the host immune response. We are currently using state-of-the-art imaging techniques such as 2-photon intravital microscopy, and confocal microscopy to address some of the aforementioned questions. These techniques enable the study of the interaction between the pathogen and the host in a completely new dimension, monitoring the cell-to-cell and microbe-to-cell interaction in real time. In addition, we will use some classic imaging techniques, such as electron and scanning microscopy, in order to increase the resolution and structural information of the infected tissue or cell.

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. È 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. La ricerca del laboratorio è focalizzata sul controllo della risposta della cellula T da parte dei recettori purinergici. Al momento, particolare attenzione è dedicata allo studio del ruolo di ATP extracellulare e del recettore P2X7 nella regolazione della risposta adattativa mucosale e del mutualismo con la flora commensale dell'intestino.

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. The research in the lab is focused on the purinergic control of T cell response. At the moment, particular efforts are dedicated to defining the role of extracellular ATP and P2X7 receptor in regulating mucosal adaptive response as well as mutualism with intestinal commensals.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Caterina Elisa Faliti, PhD student - Lisa Perruzza, PhD student
- Michele Proietti, PhD - Tanja Rezzonico Jost, staff scientist -
Andrea Romagnani, PhD student - Elsa Rottoli, PhD student.

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 usato per la costituzione degli acidi nucleici durante la replicazione e la trascrizione del DNA. L'ATP può anche essere rilasciato dalle cellule eucariote ed agire come molecola segnale autocrina e/o paracrina mediante l'attivazione dei recettori purinergici P2 nella membrana plasmatica. La ricerca del laboratorio si concentra sulla regolazione purinergica della fisiologia della cellula T, ossia sulla regolazione della risposta all'antigene, dell'espressione genica e del differenziamento in diverse fasi della risposta immunitaria. I recettori purinergici si dividono in canali cationici non selettivi (definiti P2X) ed in recettori associati a proteina G (definiti P2Y). Nella cellula T il recettore P2X7 è il sottotipo espresso più abbondantemente; la sua stimolazione influisce profondamente sulla risposta e sul metabolismo della cellula T. La stimolazione prolungata di P2X7 o l'alta concentrazione di ATP determinano l'apertura di un poro permeabile alle molecole di peso molecolare fino a 900 Da e la morte cellulare. La trascrizione di P2X7 è finemente controllata durante il differenziamento della cellula T. Attualmente stiamo caratterizzando il ruolo di P2X7 nell'omeostasi delle cellule T e dell'immunità adattativa in diverse condizioni fisiologiche e patologiche. In particolare, stiamo studiando il ruolo di P2X7 nel metabolismo della cellula T, nella regolazione del sistema linfoide associato all'intestino e nella modulazione dell'immunità mucosale.

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. In addition, eukaryotic cells release ATP, which acts 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. Purinergic receptors include non-selective cationic channels (named P2X) and G protein coupled receptors (named P2Y). In the T cell P2X7 is the most abundantly expressed receptor subtype, and has profound impact on T cell responsiveness and metabolism. Prolonged P2X7 stimulation or high concentration of ATP determine the opening of a pore permeable to molecules up to 900 Da and cell death. P2X7 transcription is developmentally regulated in T cells. We aim at understanding the role of P2X7 in regulating T cell homeostasis and adaptive immunity in different physiological and pathological conditions. We are currently investigating purinergic regulation of T cell metabolism and gut associated lymphoid system as well as mucosal immunity.

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, ha lavorato al Basel Institute for Immunology e dal 1999 è direttore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Ha insegnato presso le Università di Genova e di Siena e dal 2009 è professore di Immunologia Umana al Politecnico Federale di Zurigo. È membro dell'EMBO e del Royal College of Physicians ed ha ricevuto la medaglia d'oro dell'EMBO e il premio Cloëtta. 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 Pediatrics and in Infectious Diseases. From 1983 to 1999, he worked at the Basel Institute for Immunology and since 1999 is the Director of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona. He taught immunology at the Universities of Genoa and Siena and since 2009 is Professor of Human Immunology at the Swiss Federal Institute of Technology ETH Zurich. He is Member of the EMBO and Fellow of the Royal College of Physicians. Awarded the EMBO medal and the Cloëtta prize, Antonio Lanzavecchia published more than 250 papers. His research has covered several aspects of immunology: from antigen processing and presentation to dendritic cell biology, 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:

Sonia Barbieri, PhD - Costanza Casiraghi, PhD - Davide Corti, PhD - Blanca Fernandez-Rodriguez, technician - Mathilde Foglierini, Staff Scientist - Alexander Fruehwirth, PhD student - Roger Geiger, PhD - Isabella Giacchetto-Sasselli, technician - Valentina Gilardi PhD student - David Jarrossay, PhD - Sandra Jovic, technician - Daniele Lilleri, MD - Jessica Marcandalli, Technician - Esther Katelaars, master student - Andrea Minola, technician - Leontios Pappas, PhD student - Laurent Perez, PhD - Debora Pinna, PhD - Dora Pinto, PhD - Sara Ravasio, PhD student - Luca Piccoli, PhD - Kathrin Pieper, PhD - Chiara Silacci Fregni, technician - Joshua Hoong Yu Tan, PhD student - Tobias Wolf, PhD student.

Tema della ricerca

Lo scopo della nostra ricerca è di svelare le basi della resistenza alle malattie infettive allo scopo di creare una nuova generazione di terapie con anticorpi e nuovi vaccini. Gli anticorpi monoclonali umani che isoliamo dalle cellule B della memoria e dalle plasmacellule possono essere utilizzati non solo come farmaci per la profilassi e il trattamento delle malattie infettive, ma anche come strumenti per identificare le componenti essenziali di un vaccino. Oltre a questi studi traslazionali conduciamo ricerche fondamentali sulla base cellulare della memoria immunologica, sul ruolo delle mutazioni somatiche nella generazione di anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro e sul rapporto tra l'infezione e l'autoimmunità.

Research Focus

We are interested to unravel the basis of host resistance to infectious diseases to create a new generation of passive antibody therapies and novel vaccines. The human monoclonal antibodies that we isolate from memory B cells and plasma cells can be used not only for prophylaxis and treatment of infectious diseases, but also as tools to identify vaccine candidates. Besides these translational studies we address fundamental issues such as the cellular basis of immunological memory, the role of somatic mutations in the generation of broadly neutralizing antibodies and the relationship between infection and autoimmunity.

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 difettose, 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. Recentemente, il gruppo ha proposto il concetto di ERAD *tuning* che spiega come le cellule riescono a regolare la loro capacità di rimuovere proteine aberranti al fine di mantenere l'omeostasi cellulare. 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, il Research Award Aetas 2007 e il Regli Foundation Award 2013. Nel 2008 è stato nominato Professore Associato al Politecnico Federale di Losanna. Nel settembre 2012 è stato nominato commissario per l'insegnamento della chimica e della biologia presso le Scuole Superiori nel Cantone Ticino e dal gennaio 2013 è membro della Commissione per la Ricerca Scientifica presso l'Università della Svizzera italiana.

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 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. More recently, the group has proposed the concept of ERAD tuning, which explains how cells can modulate their capacity to clear misfolded polypeptides from the protein folding environment, thereby maintaining cellular homeostasis. Maurizio 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, the Research Award Aetas 2007 and the Regli Foundation Award 2013. Since 2008, he is Adjunct Professor at the ETH-Lausanne. In September 2012 he has been nominated commissary for chemistry and biology teaching at the High Schools in Cantone Ticino and since January 2013 he is member of the Research Committee at the Università della Svizzera italiana.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Eduardo Cebollero, PhD - Giorgia Brambilla Pisoni, PhD student - Elisa Fasana, PhD - Carmela Galli Molinari, MSc - Ilaria Fregno, PhD student - Tatiana Soldà, Msc - Timothy Bergmann, PhD student - Fiorenza Fumagalli, PhD student.

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 il ripiegamento delle proteine e la distruzione di proteine difettose per infettare le nostre cellule, replicare il loro genoma e produrre la loro progenie. Noi studiamo i meccanismi che regolano la produzione di proteine native e quelli che vengono attivati dalle nostre cellule per difenderci dall'accumulo di prodotti proteici aberranti e tossici. Recentemente, particolare attenzione è stata data alla caratterizzazione delle risposte (trascrizionale o post-traslazionale) attivate dalle cellule che esprimono polipeptidi scorrettamente ripiegati. La comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di identificare potenziali target per farmaci e di mettere a punto interventi terapeutici per curare patologie che derivano dal mal funzionamento della "fabbrica delle proteine", dall'espressione di prodotti di geni mutati (malattie genetiche rare) o dall'attacco di patogeni.

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. Our long-standing interest 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. More recently, particular emphasis has been given to the characterization of responses (transcriptional or post translational) activated by cells expressing folding-defective polypeptides. A thorough knowledge of these processes will be instrumental to identify drug targets and/or to design therapies for diseases caused by inefficient functioning of the cellular protein factory, resulting from expression of defective gene products (e.g. rare genetic disorders), or elicited by pathogens.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Silvia Monticelli, PhD

Immunologia Molecolare

Molecular Immunology

Silvia Monticelli ha ottenuto il titolo di 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 un breve periodo trascorso presso l'Istituto Randall, King's College London (UK), è entrata a far parte del Center for Blood Research presso la Harvard Medical School di Boston (USA), dove ha eseguito studi volti a comprendere i meccanismi di regolazione della trascrizione delle citochine nei linfociti T e nei mastociti. Dal 2007 è direttrice di laboratorio presso l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Silvia Monticelli ha pubblicato diversi articoli su vari aspetti di processi immunologici, con particolare attenzione alla regolazione delle funzioni di linfociti T e mastociti. Uno dei suoi interessi principali riguarda il ruolo di microRNA e di modificazioni epigenetiche nell'attivazione e nelle funzioni di 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 Center for Blood Research, 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 2007 she joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as Group Leader. Silvia Monticelli has published several papers covering various aspects of immunological processes, with a special focus on the regulation and function of T lymphocytes and mast cells. Her major research interests are focused on the role of regulatory microRNAs as well as epigenetic modifications in the activation 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 Dehò, specialization student - Stefan Emming, PhD student - Cristina Leoni, PhD student - Sara Montagner, PhD student - Lucia Vincenzetti, PhD student.

Tema della ricerca

Il nostro gruppo è interessato allo studio di meccanismi epigenetici di regolazione dell'espressione genica che potrebbero essere importanti per lo sviluppo di malattie quali per esempio la mastocitosi sistemica (una neoplasia dei mastociti), ma anche malattie autoinfiammatorie. Per regolazione epigenetica si intendono comunemente tutti quei meccanismi che possono alterare l'espressione di un gene, senza però (a differenza delle mutazioni genetiche) alterarne la sequenza del DNA. Un meccanismo importante di regolazione epigenetica è la metilazione del DNA, ma più genericamente altri meccanismi includono le modificazioni istoniche e l'espressione di microRNA (miRNA). Il nostro laboratorio è particolarmente interessato allo studio del ruolo delle dinamiche di metilazione del DNA nel regolamento delle funzioni cellulari, ma anche dell'interazione tra metilazione del DNA e espressione dei miRNA. I miRNA sono 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 miRNA 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 miRNA, oppure l'alterata espressione di alcuni singoli miRNA 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 miRNA, ma anche l'analisi del loro ruolo nello sviluppo e nel funzionamento delle cellule del sistema immunitario. In particolare, stiamo studiando il ruolo dei miRNA e della metilazione del DNA 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 di particolari tumori, ma anche di malattie autoinfiammatorie.

Research Focus

Our lab is interested in understanding epigenetic mechanisms of regulation of gene expression, which might be important for the development of a number of immunological diseases, from neoplasia of mast cells (mastocytosis) to autoinflammatory disorders. Epigenetic inheritance is usually independent from the DNA sequence encoding a given gene, and while in the most stringent definition this includes mostly DNA methylation (and its derivatives), it can also more broadly include histone modifications and even microRNAs (miRNAs). Our lab is mostly interested in understanding the role of DNA methylation dynamics in regulating cell differentiation and function, as well as the interplay between the DNA methylation machinery and miRNA expression. MiRNAs are 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 both DNA methylation and 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 malignancies and autoinflammatory diseases.

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 e ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità di Roma e al Basel Institute for Immunology di Basilea, dove ha sviluppato un nuovo metodo per produrre cellule dendritiche umane. Nel 1997 è divenuta membro del Basel Institute for Immunology e dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB. I suoi contributi principali riguardano i meccanismi che regolano la migrazione e la funzione effettrice dei linfociti T umani. Questi studi hanno permesso di identificare le diverse popolazioni di linfociti T effettori (Th1, Th2 Th17 e Th22) in base all'espressione dei recettori per le chemochine, e di distinguere le due componenti principali della memoria immunologica: la "memoria centrale" e la "memoria effettrice". I suoi studi in modelli sperimentali hanno chiarito i meccanismi che controllano la migrazione dei linfociti nei linfonodi e nel sistema nervoso centrale e la proliferazione e stabilità dei linfociti T follicolari. Recentemente, il suo laboratorio ha chiarito i meccanismi che generano linfociti Th17 con diversa attività infiammatoria e ha dimostrato che all'interno dello stesso clone le cellule T possono acquisire diverse proprietà effettrici. Per le sue ricerche ha ricevuto il premio della Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il premio Behring nel 2009, e il premio della 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 ed è stata Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia per il periodo 2013-2015.

Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome and performed postdoctoral training at the Istituto Superiore di Sanità in Rome and at the Basel Institute for Immunology where she developed the method to generate monocyte-derived dendritic cells. In 1997 she became member of the Basel Institute and since 2000 is group leader at the IRB. Her main contributions deal with the mechanisms that regulate the migration and effector function of human T lymphocytes. These studies allowed to define the different subsets of human effector CD4 T cell (Th1, Th2 Th17 e Th22) on the basis of the differential expression of chemokine receptors and to distinguish two major components of immunological memory: central memory and effector memory T cells. Her studies in experimental models have clarified the mechanisms that control lymphocyte migration into lymph nodes and central nervous system, and the proliferation and stability of follicular helper T cells. Recently her laboratory

has clarified the mechanisms that generate Th17 lymphocytes with different inflammatory capacity and demonstrated that, within a single clone, T cells can acquire different functional properties. For her scientific achievements, she 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 was President of the Swiss Society for Allergology and Immunology for the period 2013-2015.



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 - Tess M. Brodie, PhD student - Antonino Cassotta, PhD student - Corinne De Gregorio, PhD student - Jérémie Goldstein, PhD - Daniela Latorre, PhD - Roberta Marzi, PhD - Federico Mele, PhD student - Sara Natali, PhD student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Silvia Preite, PhD student - Tomasz Wypych, PhD student.

Tema della ricerca

Il nostro laboratorio studia la risposta immunitaria nell'uomo attraverso un'analisi delle cellule del sistema immunitario, in particolare i linfociti T, utilizzando saggi cellulari e molecolari, tra cui il sequenziamento del DNA di ultima generazione e l'analisi del trascrittoma a livello di singola cellula, la metabolomica e la proteomica. Con i nostri studi stiamo definendo i segnali attraverso cui le cellule del sistema immunitario innato, ad esempio le cellule dendritiche ed i monociti, determinano la differenziazione, la proliferazione ed il mantenimento a lungo termine dei linfociti T, che, insieme ai linfociti B, costituiscono il sistema immunitario adattativo. Questi studi si propongono di fornire risposte a domande fondamentali relative a come il sistema immunitario ci difende dai diversi patogeni microbici, ad esempio virus o batteri, ed anche informazioni utili per la messa a punto di nuove e più efficienti strategie vaccinali. Più recentemente, stiamo conducendo studi per capire il motivo per cui, in pazienti con infezioni croniche o disseminate, compresi bambini con immunodeficienze primarie rare causate da malattie genetiche, il sistema immunitario non riesce a svolgere la sua funzione protettiva. Applicando le stesse metodologie sperimentali, svolgiamo studi per capire come alcuni individui hanno risposte immunitarie contro antigeni ambientali non nocivi o auto-antigeni, reazioni che sono alla base delle allergie e delle malattie autoimmuni. In questo contesto, stiamo continuando i nostri studi nei pazienti affetti da disturbi neurologici, tra cui la sclerosi multipla e, più recentemente, la narcolessia, in collaborazione con gli ospedali universitari di Zurigo, Berna e Genova, e il Neurocentro della Svizzera Italiana. Infine, stiamo sviluppando nuovi strumenti che possano contribuire al miglioramento delle promettenti e fortemente innovative immunoterapie dei tumori.

Research Focus

The focus of our laboratory is the analysis of the immune response in humans using novel high throughput cell-based assays complemented with powerful analytical technologies, such as next generation sequencing, single cell transcriptomics, metabolomics and proteomics. With our studies, we are defining the signals through which cells of the innate immune system, such as dendritic cells and monocytes, determine the differentiation, proliferation and long-term survival of cells of the adaptive immune system. These studies aim to address fundamental questions related to how the immune system can protect us against different classes of microbial pathogens, such as viruses, or bacteria, and to provide insights for the design of new and more effective vaccine strategies. More recently, we are conducting studies to understand why in patients with chronic or disseminated infections, including children with rare primary immunodeficiencies caused by genetic disorders, the immune system fails to protect the host. By applying the same experimental approach, we perform studies to understand how some individuals mount immune responses against not harmful environmental antigens or self-antigens, which cause allergy and autoimmunity. In this context, we are continuing our studies, in patients suffering from neurological disorders, including multiple sclerosis and, more recently, narcolepsy, in collaboration with university hospitals in Zurich, Bern and Genova, and the Neurocenter of Southern Switzerland. Finally, we are developing new tools to advance the highly active and exciting field of cancer immunotherapy.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

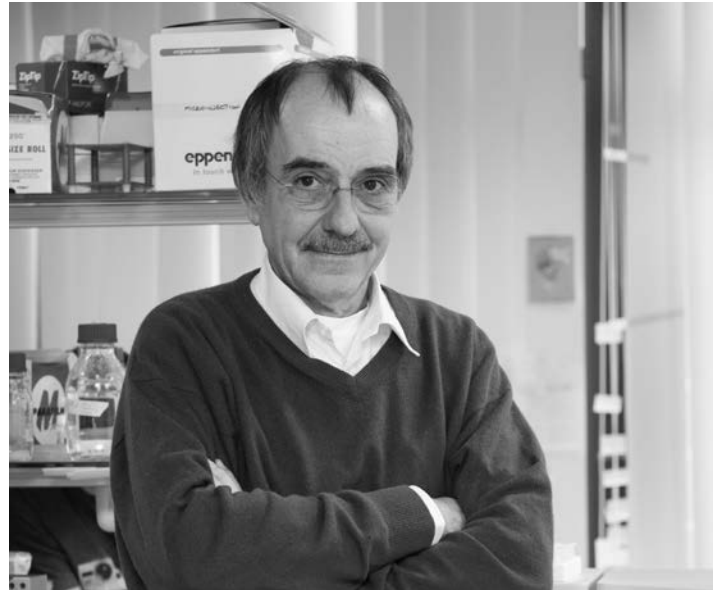
Marcus Thelen, PhD

Trasduzione del segnale

Signal Transduction

Marcus Thelen ha studiato biochimica all'Università di Tübingen (DE), ed ha ricevuto il titolo di PhD dall'Università di Berna. In seguito si è trasferito al Theodor Kocher Institut dell'Università di Berna dove ha iniziato ad interessarsi ad 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 ed 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 e in seguito nel 2001 è stato eletto professore onorario presso la stessa Università. Nel 2000 si è trasferito a Bellinzona dove ha contribuito all'apertura dell'IRB. Da allora, Marcus Thelen dirige il laboratorio di Trasduzione del Segnale.

*Marcus Thelen studied biochemistry at the University of Tübingen (DE) and 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 the 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:

Sabrina Casella, Master student - Marie-Luise Humpert, PhD
- Viola Puddinu, PhD student - Egle Radice, PhD student - Sylvia Thelen, PhD

Tema della ricerca

Durante lo sviluppo degli organismi mammiferi le cellule migrano lungo gradienti per trovare le loro destinazioni. Negli adulti, il movimento cellulare più importante è la migrazione continua delle cellule immunitarie coinvolte nella difesa dell'ospite e nella sorveglianza immunitaria e questo movimento è orchestrato dal sistema delle chemochine. Tuttavia, anche le cellule non ematopoietiche utilizzano il sistema delle chemochine per l'orientamento, ad esempio, durante la neovascolarizzazione. Non è quindi sorprendente che alcuni tumori abbiano adottato un regime migratorio per sfuggire le reazioni immunitarie. Le chemochine prodotte localmente formano dei gradienti su cui le cellule possono migrare. Un aspetto importante per il mantenimento ed il confinamento locale dei gradienti è il requisito di rimozione in apposizione alla fonte di produzione. I recettori delle chemochine atipici (ACKR) sono stati recentemente definiti come un gruppo di recettori strutturalmente correlati che agiscono principalmente mediando la degradazione delle chemochine promovendo così la migrazione delle cellule.

Fin dalla sua scoperta come recettore per CXCL12, ACKR3 (ex CXCR7) è emerso come regolatore critico dell'asse CXCR4/CXCL12. ACKR3, che si lega a CXCL12 con affinità superiore rispetto a CXCR4, modula l'attività del CXCR4 tramite la disponibilità del CXCL12.

All'interno della famiglia delle chemochine, CXCL12 e il suo recettore CXCR4 possiedono delle proprietà particolari. Infatti, la delezione genetica di una di queste due molecole porta allo stesso fenotipo letale. Il fenotipo che si osserva in seguito a delezione genetica è caratterizzato da un'alterata linfopoiesi e mielopoiesi, da una vascolarizzazione imperfetta e da uno sviluppo anomalo del cervello e del cuore che porta alla morte perinatale. Queste evidenze hanno portato all'ipotesi che CXCR4 e CXCL12 rappresentino una coppia monogama di recettore e chemochina. Inoltre l'espressione di CXCR4 è strettamente correlata con il potenziale metastatico di diverse cellule tumorali. CXCR4 ha delle proprietà uniche di segnale, in quanto è in grado di promuovere l'attivazione sostenuta di segnali intracellulari, che è strettamente dipendente dalla disponibilità del CXCL12 extracellulare.

Mentre la maggior parte dei recettori per le chemochine segue un modello comune di attivazione cellulare i recettori ACKR hanno una struttura a sette eliche simile ai recettori per la rodopsina, ma non si associano alle proteine G. Nonostante la mancanza di attivazione attraverso le proteine G, ACKR3 può utilizzare la via delle arrestine. Il recettore svolge inoltre un ruolo fondamentale nello sviluppo, perché la sua eliminazione nei topi è letale.

Research Focus

During development of mammalian organisms cells migrate along predefined gradients to find their destinations. Orchestrated by the chemokine system, in adults the most prominent cell movement is the continuous migration of immune cells engaged in host defense and immune surveillance. However, also non hematopoietic cells use the chemokine system for guidance, e.g. during neovascularization. It is therefore not surprising that some tumors adopted the migratory scheme to escape immune reactions. Locally produced chemokines form patterns on which cells can migrate through the activation of G-protein coupled chemokine receptors. An important aspect for the maintenance and local confinement of gradients is the requirement of sinks in apposition to the source of attractant. The atypical chemokine receptors (ACKR) were recently grouped separately, renamed and defined as a group of structurally related receptors for chemokines which mainly act as sinks and can promote cell migration through this activity.

Since its discovery as receptor for CXCL12, ACKR3 (formerly CXCR7) emerged as critical regulator of the CXCR4/CXCL12 axis. ACKR3, which binds CXCL12 with higher affinity than CXCR4, modulates the activity of CXCR4 through the availability of CXCL12.

Within the chemokine system CXCL12 and its signaling receptor CXCR4 distinguish by particular properties. Genetic deletion of either molecule leads to a comparable lethal phenotype, which is exceptional as deletion of no other receptor or chemokine is fatal within the chemokine system. The phenotype is characterized by markedly impaired lymphopoiesis and myelopoiesis, imperfect vasculature, abnormal brain and heart development leading to perinatal death. These findings led to the assumption that CXCR4 and CXCL12 represent a monogamous receptor-chemokine pair. In addition expression of CXCR4 strongly correlates with the metastatic potential of diverse tumor cells. CXCR4 has unique signaling properties capable of promoting the sustained activation of intracellular signaling cascades, which is strictly dependent on the availability of extracellular CXCL12.

While most chemokine receptors follow a common paradigm of Gi-protein coupled receptor-mediated cell activation, ACKRs share the heptahelical structure of rhodopsin-like receptors, but do not couple to G-proteins. Despite the lack of signaling through G-proteins, ACKR3 may use biased signaling through arrestin. The receptor plays a critical role in development, as targeted deletion in mice is lethal. We have shown that ACKR3 in mammalian displays scavenger activity.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Mariagrazia Uguccioni, MD

Chemochine e Immunità

Chemokines in Immunity

Mariagrazia Uguccioni si è laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Bologna (IT) dove si è specializzata in Ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 è stata membro dell'Istituto Theodor Kocher, dell'Università di Berna (CH), dal 2000 è direttore del laboratorio "Chemochine nell'immunità" presso l'IRB, e vicedirettore dell'istituto dal 2010. È membro dell'Accademia delle Scienze di Bologna dal 2009. Mariagrazia Uguccioni ha studiato vari aspetti di ematologia ed immunologia umana: l'espressione delle chemochine e delle loro attività in condizioni normali e patologiche, l'attivazione dei leucociti, gli antagonisti naturali delle chemochine e le molecole dell'infiammazione che sinergizzano con le chemochine. Il suo gruppo si concentra principalmente sull'attività delle chemochine nelle malattie infiammatorie umane, nei tumori e nelle infezioni, continuando a studiare i meccanismi molecolari che portano allo sviluppo della sinergia tra molecole dell'infiammazione e chemochine nell'attivazione dei globuli bianchi.

Mariagrazia Uguccioni 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, and vice-director since 2010. She is member of the Bologna Academy of Science since 2009. Mariagrazia Uguccioni'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 continuing dissecting the mechanisms leading to chemokine synergism in leukocytes.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Mariagrazia Uguccioni, MD

> mariagrazia.uguccioni@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Michelle Berni, Master student - Valentina Cecchinato, PhD - Gianluca D'Agostino, PhD student - Maria Gabriela Danelon, Technician - Alessia Landi, Ph student - Michele Proietti, MD - Lorenzo Raeli, PhD

Tema della ricerca

Il nostro interesse di ricerca rimane focalizzato sul traffico cellulare in fisiologia e patologia, con particolare attenzione ai meccanismi che regolano la modulazione dell'espressione e dell'attività delle chemochine. Le chemochine sono delle proteine chiave nel controllo della migrazione cellulare. Gli effetti delle chemochine sono mediati da recettori a sette domini transmembrana che sono differenzialmente espressi in una vasta gamma di cellule del sangue e non solo. La diversità di espressione dei recettori e la loro reattività alle chemochine garantiscono la corretta distribuzione tissutale dei diversi tipi di globuli bianchi sia in condizioni normali che patologiche. L'orientamento delle cellule nell'organismo è assicurato attraverso gradienti di chemochine. Spesso, ancora oggi, ci manca per molte condizioni patologiche una prova diretta dell'attività del recettore per le chemochine, che potrebbe essere rilevante per lo sviluppo della malattia e quindi bersaglio di una nuova terapia. Fin dall'inizio della risposta infiammatoria ed anche nel caso delle malattie autoimmuni, il rilascio sequenziale di agenti esogeni (ad esempio prodotti batterici e virali) e l'induzione di mediatori endogeni (ad esempio citochine, chemochine e DAMPS) contribuiscono al reclutamento di globuli bianchi circolanti al sito infiammatorio. Ci sono molti modi per migliorare o ridurre la risposta infiammatoria e per modulare il reclutamento di globuli bianchi. Il nostro gruppo ha descritto un meccanismo di regolazione della migrazione leucocitaria che mostra come diverse molecole possano indurre i globuli bianchi a rispondere a concentrazioni di chemochine che per se sarebbero inattive, abbassando così la loro "soglia migratoria". Tuttavia, sappiamo ancora molto poco sulle caratteristiche di questi complessi formati da molecole infiammatorie e chemochine e sulle loro interazioni. I nostri studi si stanno ora concentrando sulle malattie infiammatorie, sul ruolo che questi complessi hanno nello sviluppo della malattia ed anche sulle interazioni reciproche (sinergismo o antagonismo) di citochine e proteine dell'infiammazione, come HMGB1.

Research Focus

Our research interest remains focused on cell trafficking in physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of chemokine 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. Directional guidance of cells via gradients of chemokines is considered crucial, but we often lack in many pathological conditions, a direct evidence of chemokine receptor functionality, which may be relevant in the development of the disease, and can be modulated by the therapy. During the inflammatory response, from the onset to the chronic phase and even in the case of autoimmune diseases, the sequential release of exogenous agents (e.g.: bacterial and viral products) and induction of endogenous mediators (e.g.: cytokines, chemokines and DAMPS) contributes to the recruitment of circulating leukocytes to the inflamed site. There are many different ways to enhance or reduce the inflammatory response and to fine tune leukocytes recruitment. We have described a novel regulatory mechanism of leukocyte migration that shows how several non-ligand chemokines may trigger leukocytes to respond to agonist concentrations that per se would be inactive, thus lowering their "migratory threshold" ability. However, very little is known about the capacity of non-ligand molecules, other than chemokines, to synergize with chemokine agonists. Our studies are now focusing on deciphering the role of known chemokine heterocomplexes which act in synergism in inflammatory conditions, and also of the reciprocal interactions (synergism or antagonism) of cytokines and inflammation derived proteins, such as HMGB1.

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). Con un approccio multidisciplinare, utilizza le informazioni sperimentali che vanno dal NMR ai test cellulari per guidare e validare le simulazioni computazionali di interazioni anticorpo-patogeno.

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. In a highly multidisciplinary approach, he uses experimental information ranging from NMR to cellular assays to guide and validate computational simulations of antibody-pathogen interactions.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Mattia Pedotti, PhD - Luca Simonelli, PhD - 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. I computer possono anche simulare il movimento naturale delle proteine nel tempo (Molecular Dynamics). 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, docking computazionale e molecular dynamics e lo applichiamo ad interessanti problemi biologici.

I progetti attualmente in corso includono la caratterizzazione delle interazioni anticorpo-patogeno (malattie infettive e cancro) o delle interazioni delle chemokine. Siamo inoltre in grado di modificare razionalmente le proteine e anticorpi con lo scopo di migliorarne le proprietà o testare il ruolo di particolari residui nei processi biochimici.

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. Computers can also simulate the natural movement of proteins over time (Molecular Dynamics). Computational models, 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, computational docking and molecular dynamics in single workflow, and to apply it to biologically relevant cases such as the interactions between antibodies and pathogens (infectious diseases and cancer) or between chemokines. We are also able to rationally modify proteins and antibodies with the purpose of improving their properties or test the role of particular residues in biochemical processes.

Ricercatori Aggiunti

Associate Members

Andrea Cavalli, PhD

Biologia strutturale computazionale

Computational structural biology

Andrea Cavalli si è laureato in fisica teorica presso l'ETH di Zurigo nel 1995 e ha conseguito il dottorato di ricerca in matematica nel 2001. Dopo un periodo nel gruppo di Amedeo Caflisch presso l'Università di Zurigo, nel 2004 entra a far parte dei gruppi di Christopher Dobson e Michele Vendruscolo presso l'Università di Cambridge (UK), con un Advanced Research Fellowship dal Fondo Nazionale Svizzero. Durante questo periodo, il suo lavoro si è focalizzato sullo sviluppo di metodi teorici e computazionali per la determinazione della struttura delle proteine da dati sperimentali. Questa linea di ricerca ha portato allo sviluppo del metodo CHESHIRE che ha reso possibile la prima determinazione accurata dello stato nativo di proteine usando chemical shift NMR (Cavalli et al., Proc Natl Acad Sci USA (2007), vol. 104 (23) pp 9615-9620) e, successivamente, la caratterizzazione strutturale dello stato intermedio di una proteina (Neudecker et al., Science (2012), vol. 336 (6079), pp 362-36). Dal dicembre 2012 è ricercatore aggiunto presso l'IRB. La sua ricerca è focalizzata sullo sviluppo di metodi computazionali per la determinazione della struttura dei vari stati di ripiegamento delle proteine a partire da un numero esiguo di dati sperimentali.

Andrea Cavalli earned his degree in theoretical physics at the ETH in Zurich in 1995 and a Ph.D. in mathematics in 2001. After a period in the group of Amedeo Caflisch at the University of Zurich, in 2004 he joined the groups of Christopher Dobson and Michele Vendruscolo at the University of Cambridge, UK, with an Advanced Researcher Fellowship from the Swiss National Science Foundation. During this period of time, his work focused on the development of theoretical and computational methods for the determination of the structure of proteins from sparse experimental data. This line of research led to the development of the CHESHIRE method, which has enabled the first accurate determination of the native state of proteins using NMR chemical shifts (Cavalli et al., Proc Natl Acad Sci USA (2007), vol. 104 (23) pp. 9615-9620) and the structural characterization of the intermediate state of a protein (Neudecker et al., Science (2012), vol. 336(6079), pp. 362-36). In December 2012, he joined the IRB as an Associated Member. His research is focused on the development of computational methods for the determination of the structure of folded and misfolded states of proteins from minimal sets of experimental data.



Ricercatore aggiunto / Associate Member:

Andrea Cavalli, PhD > andrea.cavalli@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Dariusz Ekonomiuk, PhD - Simon Olsson, PhD - Jacopo Sgrignani, PhD

Tema della ricerca

L'obiettivo principale della nostra ricerca è quello di comprendere il ruolo giocato da struttura e dinamica nella definizione della funzione di biomolecole. Al fine di svolgere la loro funzione, infatti, proteine, RNA e altre molecole biologiche subiscono una serie di cambiamenti conformazionali che richiedono un preciso equilibrio tra flessibilità e stabilità. Variazioni di questo equilibrio, indotte da modifiche quali ad esempio mutazioni genetiche, sono spesso all'origine di gravi malattie.

Sviluppi recenti nelle tecniche sperimentali stanno iniziando a fornirci una quantità sempre maggiore di dati sulla struttura e la dinamica di molecole biologiche. Il nostro obiettivo è quello di sviluppare metodi accurati e matematicamente solidi per integrare questi dati in simulazioni al computer. In particolare siamo interessati all'uso dei dati sperimentali per migliorare l'accuratezza delle simulazioni di dinamica molecolare ed estenderne il campo di applicazione. Questo ci consentirà di studiare, a livello atomistico, processi complessi come quali riconoscimento molecolare, l'aggregazione e il misfolding di proteine.

Research Focus

The overall objective of our research is to understand the role that structure and dynamics play in the definition of the function of biomolecules. In order to perform their function proteins, RNA and other biological molecules undergo a series of conformational changes that requires a precise balance between flexibility and stability. Changes in this equilibrium, induced by modifications such as genetic mutations, are often at the origin of diseases.

Novel and improved experimental techniques are starting to provide us with an increasing amount of data about structure and dynamics of biomolecules. Our aim is to develop accurate and mathematically sound methods to incorporate this data in computer simulations. We are particularly interested in the use of experimental data to extend the scope and accuracy of molecular dynamics simulations. This will enable us to study, at an atomistic level of details, complex processes such as molecular recognition, protein misfolding and aggregation.



XCell SureLock™
Invitrogen
life technologies
IR8001065
IR8001068

7.5% A
10 // SDS
PCB

F3



Power On/Off
Time
23.25
Speed
Start Stop/Reset

Power On/Off
Time
Start Stop/Reset
Grant-bio







Persone

People

CONSIGLIO DI FONDAZIONE

FOUNDATION COUNCIL

Gabriele Gendotti, President *

Felice Zanetti, Vice-President

Paolo Agustoni *

Franco Cavalli

Hans Hengartner

Carlo Maggini

Piero Martinoli *

Dario Neri

Giorgio Nosedà *

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

Alberto Togni *

* Membro del Comitato Esecutivo

** Member of the Executive Committee*

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 Ugucconi, Vice-director

Guido Turati (Fidinam)

Fosca Bognuda

Giada Bosia

Denise Dos Santos Neves

Maryse Letiembre

Jelena Markovic

Adelle Parsons

Jessica Roberti Zanellato

Fabiano Wildi

DIRETTORI DI LABORATORIO

GROUP LEADERS

Santiago F. González

Fabio Grassi

Antonio Lanzavecchia

Maurizio Molinari

Silvia Monticelli

Federica Sallusto

Marcus Thelen

Mariagrazia Ugucconi

Luca Varani

RICERCATORI AGGIUNTI

ASSOCIATE MEMBERS

Andrea Cavalli

RICERCATORI *RESEARCHERS*

Martina Beltramello
Riccardo Bernasconi
Costanza Casiraghi
Valentina Cecchinato
Nikolaos Chatziandreou
Davide Corti
Darius Ekonomiuik
Carmela Galli
Roger Geiger
Jérémie Goldstein
Gabor Gy lv szi
Anna Kabanova
Daniela Latorre
Elisabetta Loggi
Roberta Marzi
Samuele Notarbartolo
Simon Olsson
Mattia Pedotti
Kathrin Pieper
Debora Pinna
Michele Proietti
Lorenzo Raeli
Luca Simonelli
Jordi Sintes
Jacopo Sgrignani
Tatiana Sold 
Sylvia Thelen

STUDENTI *STUDENTS*

Dominik Aschenbrenner
Simona Baldassari
Marco Bardelli
Camilla Basso
Simone Becattini
Thimothy Bergmann
Giorgia Brambilla Pisoni
Elena Brenna
Tess Brodie
Anna Casati
Sabrina Casella
Antonino Cassotta
Flavio Cueni
Gianluca D'Agostino
Corinne De Gregorio
Lorenzo Deh 
Caterina Elisa Faliti
Yagmur Farsakoglu
Ilaria Fregno
Alexander Fr hwirth
Fiorenza Fumagalli
Dario Fuschillo
Valentina Gilardi
Louise Humpert
Daniela Iannotta
Daniela Impellizzieri
Esther Ketelaars
Alessia Landi
Cristina Leoni

Elsa Livoti
Matteo Mauri
Federico Mele
Jessica Merulla
Sara Montagner
Francesco M ller
Sara Natali
Julia Noack
Miguel Palomino
Leontios Pappas
Lisa Perruzza
Luca Piccoli
Dora Pinto
Diego Pizzagalli
Silvia Preite
Viola Puddinu
Tanja Rezzonico Jost
Egle Radice
Sara Ravasio
Andrea Romagnani
Elsa Rottoli
Karolin Rommel
Joshua Hoong Yu Tan
Lucia Vincenzetti
Florian Wimmers
Tobias Wolf
Tomasz Wypych
Silvia Zanaga

TECNICI *TECHNICIANS*

Maria Gabriela Danelon
Elisa Fasana
Blanca Fernandez-Rodriguez
Mathilde Foglierini Perez
Isabella Giacchetto-Sasselli
Sandra Jovic
Andrea Minola
Luana Perlini
Chiara Silacci Fregni

LABORATORIO DI CITOMETRIA E MICROSCOPIA

IMAGING FACILITY

Rocco D'Antuono
David Jarrossay
Erica Montani

LABORATORIO PRODUZIONE PROTEINE

GEPP FACILITY

Laurent Perez
Jessica Marcandalli
Lina Maciariello

STABULARIO

ANIMAL HOUSE FACILITY

Ghassan Bahnan
Emanuele Cavadini
Andrea D'Ercole
Toma Kobkyn
Enrica Mira Catò

SERVIZI DI SUPPORTO

SUPPORT STAFF

Ronnie Baccalà
Mauro Pasteris
Beatrice Pasteris

SUPPORTO INFORMATICO

IT SUPPORT

Andrea Dellavia (TI-EDU)
Ivano Di Remigio (TI-EDU)
TI-EDU Team

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

SOSTENITORI MAGGIORI

MAJOR DONORS

Signora Alessandra
Banca della Svizzera Italiana
COMEL Foundation
ESOF Foundation
Fondazione ADIUVARE
Fondazione del Ceresio
Fondazione Coromandel
Fondazione Fidinam
Fondazione Gelu
Fondazione Henry Kreuter
Fondazione Sievers
Fondazione per lo studio
delle malattie neurodegenerative
Monique Fulcieri
The Gabriele Charitable Trust
Augusto Gallera
Heinrich & Myriam Gebert
GGG Foundation
Dorina Guidotti
Gurta SA
Gurten & Jauch

Silvio Leoni
Sergio Monti
Pina Petroli SA
Jost Reinhold
Ricerca Svizzera contro il Cancro
Fondazione San Salvatore
Silva Casa Foundation
Stelinvest
Tito Tettamanti
Meynarda & Jantje Van Terwisga
Hans Wyder

AMICI DELL'ISTITUTO

FRIENDS OF THE INSTITUTE

Fabio Abate
G Ambrosini
Giuseppe Antonioli
Marco Agustoni
Marco G Berini
Giancarlo Berther
Carlo Bertinelli
Armando Boneff
Marisa Bonzanigo
Luisella Bonzanigo-Burini
Carlo Borradori
Massimo Brandini
Livio Casellini
Simona Cetti
Carlo e Antonella Chicherio
Ekaterina Chigrinova
Andrea Crespi
Del Biaggio-Bianchi
Michela Delcò Petralli
Giacomo Ghezzi
Giovanni Ghezzi
Dario Ghisletta
Erminio Giudici
Iva Jauch
Eliane Lotrecchiano
Carlo E Michelotti
Davide Molo
Francesca R Molo
Rodolfo Molo
Rasini & Sigon
Iginio Rezzonico
Aldo Robustelli
Lauro e Miriam Rotanza
Rosalia Sansossio-Cippà
Loredana Schlegel-Pacciorini
Augusto Solari
Corrado Solcà
Taurus Asset Management SA
Fausto Tognacca
Fernanda Tognacca
Teodolinda Tognacca
Altri / *Others*

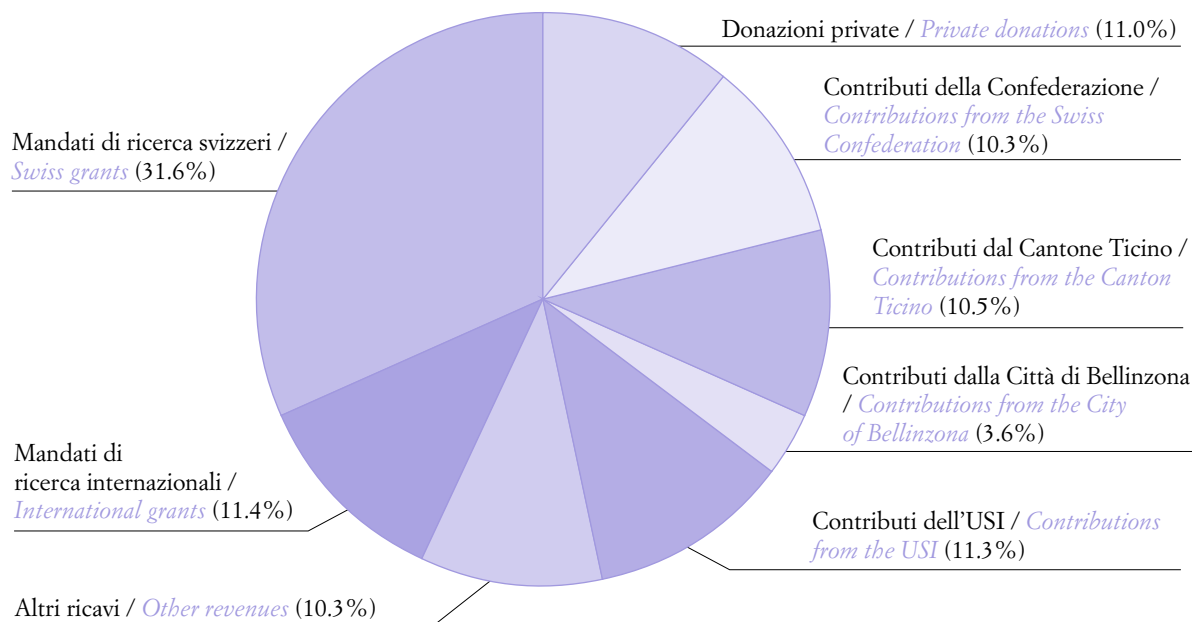
Dati finanziari 2014 (in Franchi svizzeri)

Financial Data 2014 (in Swiss Francs)

Grazie all'aumento delle entrate, nel corso dell'esercizio 2014 è stato possibile costituire un fondo strategico con lo scopo principale quello di contribuire a garantire il finanziamento a lungo termine dell'attività di ricerca, attività che anche l'anno scorso ha superato gli 8 milioni di CHF e ha generato finanziamenti per oltre il 43% dell'intero budget della Fondazione.

Thanks to the increase in revenues, in 2014 it was possible to constitute a strategic fund with the main purpose of helping to ensure the long-term funding of the research activities, which last year surpassed CHF 8 million and financed more than 43% of the entire budget of the Foundation.

Funding by source 2014 / Contributi per fonte 2014



Bilancio al 31 dicembre 2014

(in Franchi svizzeri)

Balance Sheet as of December 31, 2014

(In Swiss Francs)

ATTIVO / ASSETS	31.12.2014	31.12.2013
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	12'317'997	12'207'162
2. Crediti / <i>Receivables</i>	864'531	1'037'433
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	3'472'350	1'516'938
Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	16'654'878	14'761'533
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Investimenti finanziari / <i>Financial investments</i>	2'000'000	2'000'000
6. Immobili / <i>Buildings</i>	2'812'440	3'767'440
7. Attrezzature / <i>Furnishing & Equipment</i>	1	40'000
Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	4'824'941	5'819'940
Totale attivo / <i>Total Assets</i>	21'479'819	20'581'473

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2014	31.12.2013
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Payables for goods and services</i>	660'096	692'172
2. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	586'365	397'865
3. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	3'616'813	5'093'950
4. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	2'779'215	2'251'302
5. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	2'067'863	1'848'770
Capitale di terzi a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	9'710'352	10'284'059
6. Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	2'800'000	2'800'000
Capitale di terzi a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	2'800'000	2'800'000
7. Capitale proprio / <i>Capital Resources</i>	7'497'414	7'390'363
8. Fondo strategico / <i>Strategic Fund</i>	1'400'000	0
9. Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	72'053	107'051
Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	8'969'467	7'497'414
Totale passivo / <i>Total Liabilities</i>	21'479'819	20'581'473

Conto economico esercizio 2014

(in Franchi svizzeri)

Profit and Loss Account for the year 2014

(In Swiss Francs)

COSTI / COSTS	2014	2013
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	7'842'993	7'639'255
2. Fabbisogno medico / <i>Consumables</i>	2'271'482	2'200'775
3. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	867'513	862'766
4. Investimenti / <i>Investments</i>	1'561'993	2'233'055
5. Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	1'000'412	1'004'681
6. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'321'149	1'324'961
7. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	893'598	960'448
8. Trasferite, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travels, Congresses and Guests</i>	300'037	300'746
9. Costituzione fondi / <i>Constitution of Funds</i>	1'500'000	400'000
10. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	988'177	715'847
Totale costi / <i>Total Costs</i>	18'547'355	17'642'534

RICAVI / REVENUES	2014	2013
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'950'000	1'800'000
2. Contributi Canton Ticino / <i>Contributions from the Canton Ticino</i>	1'978'000	2'022'000
3. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contributions from the City of Bellinzona</i>	681'000	680'860
4. Contributi USI / <i>Contributions from USI</i>	2'124'900	818'279
5. Contributi Fondazione Helmut Horten / <i>Contributions from the Helmut Horten Foundation</i>	1'500'000	1'768'000
6. Altri Contributi / <i>Other Contributions</i>	1'104'954	1'155'140
7. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	8'116'352	8'512'517
8. Altri ricavi / <i>Other Revenues</i>	1'164'201	992'789
Totale ricavi / <i>Total Revenues</i>	18'619'408	17'749'585

RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT

72'053

107'051

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 61 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, 60 PhD thesis have been successfully defended.

Andrea Cerutti

“Innate signaling networks in splenic and intestinal immune responses”
Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona (ES) / 06.11.2013

Ana Cuervo

“Selective autophagy: fighting aging one protein at a time”
Albert Einstein College of Medicine, New York (US) / 19.12.2013

Jim Di Santo

“Transcriptional regulation of innate lymphocyte differentiation”
Pasteur Institute, Paris (FR) / 18.02.2014

Yasmine Belkaid

“Role of the microbiota in local and systemic control of immunity”
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda (US) / 18.03.2014

Leo James

“Intracellular antibodies - in the wrong place, at the right time”
Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (UK) / 28.03.2014

Thomas Winkler

“B cell and T cell immunity in MCMV reactivation after allogeneic bone marrow transplantation”
University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen (DE) / 24.04.2014

Stephen T. Smale

“Transcriptional cascades associated with innate immunity and inflammation”
University of California Los Angeles (US) / 27.05.2014

Ed Palmer

“Strong-self / Weak-self: How T lineage cells calculate antigen affinity and avoid autoimmunity”
University Hospital Basel, Basel (CH) / 10.06.2014

Jacques Neefjes

“The systems biology of MHC class II antigen presentation and application in DC biology”
Netherlands Cancer Institute, Amsterdam (NL) / 20.06.2014

Continuous monitoring of Naproxen by a cytochrome P450-based electrochemical sensor.

Baj-Rossi, C., T. Rezzonico Jost, A. Cavallini, F. Grassi, G. De Micheli and S. Carrara
Biosens Bioelectron. 2014; 53:283-287.

International Union of Pharmacology. LXXXIX. Update on the Extended Family of Chemokine Receptors and Introducing a New Nomenclature for Atypical Chemokine Receptors.

Bachelier, F., A. Ben-Baruch, A. M. Burkhardt, C. Combadiere, J. M. Farber, G. J. Graham, R. Horuk, A. H. Sparre-Ulrich, M. Locati, A. D. Luster, A. Mantovani, K. Matsushima, P. M. Murphy, R. Nibbs, H. Nomiyama, C. A. Power, A. E. Proudfoot, M. M. Rosenkilde, A. Rot, S. Sozzani, M. Thelen, O. Yoshie and A. Zlotnik
Pharmacol Rev. 2014; 66:1-79.

CXCR7 influences the migration of B cells during maturation.

Humpert, M. L., D. Pinto, D. Jarrossay and M. Thelen
Eur J Immunol. 2014; 44:694-705.

A conformational ensemble derived using NMR methyl chemical shifts reveals a mechanical clamping transition that gates the binding of the HU protein to DNA.

Kannan, A., C. Camilloni, A. B. Sahakyan, A. Cavalli and M. Vendruscolo
J Am Chem Soc. 2014; 136:2204-2207.

CXCR4 antibody treatment suppresses metastatic spread to the lung of intratibial human osteosarcoma xenografts in mice.

Brennecke, P., M. J. Arlt, C. Campanile, K. Husmann, A. Gvozdenovic, T. Apuzzo, M. Thelen, W. Born and B. Fuchs
Clin Exp Metastasis. 2014; 31:339-349.

Determination of the individual roles of the linker residues in the interdomain motions of calmodulin using NMR chemical shifts.

Kukic, P., C. Camilloni, A. Cavalli and M. Vendruscolo
J Mol Biol. 2014; 426:1826-1838.

Macrophage activation: glancing into diversity.

Natoli, G. and S. Monticelli
Immunity. 2014; 40:175-177.

New nomenclature for atypical chemokine receptors.

Bachelier, F., G. J. Graham, M. Locati, A. Mantovani, P. M. Murphy, R. Nibbs, A. Rot, S. Sozzani and M. Thelen
Nat Immunol. 2014; 15:207-208.

Within-Host Evolution Results in Antigenically Distinct GII.4 Noroviruses.

Debbink, K., L. C. Lindesmith, M. T. Ferris, J. Swanstrom, M. Beltramello, D. Corti, A. Lanzavecchia and R. S. Baric
J Virol. 2014; 88:7244-7255.

ALMOST: An all atom molecular simulation toolkit for protein structure determination.

Fu, B., A. B. Sahakyan, C. Camilloni, G. G. Tartaglia, E. Paci, A. Caflisch, M. Vendruscolo and A. Cavalli
J Comput Chem. 2014; 35:1101-1105.

MicroRNAs in hematopoietic development.

Montagner, S., L. Deho and S. Monticelli
BMC Immunol. 2014; 15:14.

CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis.

Zohar, Y., G. Wildbaum, R. Novak, A. L. Salzman, M. Thelen, R. Alon, Y. Barsheshet, C. L. Karp and N. Karin
J Clin Invest. 2014; 124:2009-2022.

CXCR7 prevents excessive CXCL12-mediated downregulation of CXCR4 in migrating cortical interneurons.

Abe, P., W. Mueller, D. Schutz, F. Mackay, M. Thelen, P. Zhang and R. Stumm
Development. 2014; 141:1857-1863.

Particle Conformation Regulates Antibody Access to a Conserved GII.4 Norovirus Blockade Epitope.

Lindesmith, L. C., E. F. Donaldson, M. Beltramello, S. Pintus, D. Corti, J. Swanstrom, K. Debbink, T. A. Jones, A. Lanzavecchia and R. S. Baric
J Virol. 2014; 88:8826-8842.

A probabilistic approach to the determination of native state ensembles of proteins.

Olsson, S., B. R. Vögeli, A. Cavalli, W. Boomsma, J. Ferkinghoff-Borg, K. Lindorff-Larsen and T. Hamelryck
J. Chem. Theory Comput. 2014; 10:3484-3491.

How viruses hijack the ERAD tuning machinery.

Noack, J., R. Bernasconi and M. Molinari
J Virol. 2014; 88:10272-10275.

Innate immune cells express IL-17A/F in acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis.

Kakeda, M., C. Schlapbach, G. Danelon, M. M. Tang, V. Cecchinato, N. Yawalkar and M. Ugucioni
Arch Dermatol Res. 2014; 306:933-938.

Proteome-wide analysis of HIV-specific naive and memory CD4+ T cells in unexposed blood donors.

Campion, S. L., T. M. Brodie, W. Fischer, B. T. Korber, A. Rossetti, N. Goonetilleke, A. J. McMichael and F. Salustro
J Exp Med. 2014; 211:1273-1280.

Two functionally distinct subsets of mast cells discriminated by IL-2-independent CD25 activities.

Deho, L., C. Leoni, T. M. Brodie, S. Montagner, M. De Simone, S. Polletti, I. Barozzi, G. Natoli and S. Monticelli
J Immunol. 2014; 193:2196-2206.

Rational modification of estrogen receptor by combination of computational and experimental analysis.

Ferrero, V. E., M. Pedotti, A. Chiado, L. Simonelli, L. Calzolari, T. Lettieri and L. Varani
PLoS One. 2014; 9:e102658.

The Oral Commensal Streptococcus mitis Shows a Mixed Memory Th Cell Signature That Is Similar to and Cross-Reactive with Streptococcus pneumoniae.

Engen, S. A., H. Valen Rukke, S. Becattini, D. Jarrossay, I. J. Blix, F. C. Petersen, F. Sallusto and K. Schenck
PLoS One. 2014; 9:e104306.

Proteostasis: Bad news and good news from the endoplasmic reticulum.

Noack, J., G. Brambilla Pisoni and M. Molinari
Swiss Med Wkly. 2014; 144:w14001.

Tumour-infiltrating Gr-1+ myeloid cells antagonize senescence in cancer.

Di Mitri, D., A. Toso, J. J. Chen, M. Sarti, S. Pinton, T. R. Jost, R. D'Antuono, E. Montani, R. Garcia-Escudero, I. Guccini, S. Da Silva-Alvarez, M. Collado, M. Eisenberger, Z. Zhang, C. Catapano, F. Grassi and A. Alimonti
Nature. 2014; 515:134-137.

Rag Defects and Thymic Stroma: Lessons from Animal Models.

Marrella, V., P. L. Poliani, L. D. Notarangelo, F. Grassi and A. Villa
Front Immunol. 2014; 5:407.

Autoantibodies to neurofascin-186 and gliomedin in multifocal motor neuropathy.

Notturmo, F., T. Di Febo, N. Yuki, B. M. Fernandez Rodriguez, D. Corti, E. Nobile-Orazio, M. Carpo, A. De Lauretis and A. Uncini
J Neuroimmunol. 2014; 276:207-212.

Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity.

Toso, A., A. Revandkar, D. Di Mitri, I. Guccini, M. Proietti, M. Sarti, S. Pinton, J. Zhang, M. Kalathur, G. Givenni, D. Jarrossay, E. Montani, C. Marini, R. Garcia-Escudero, E. Scanziani, F. Grassi, P. P. Pandolfi, C. V. Catapano and A. Alimonti
Cell Rep. 2014; 9:75-89.

Rapid development of broadly influenza neutralizing antibodies through redundant mutations.

Pappas, L., M. Foglierini, L. Piccoli, N. L. Kallewaard, F. Turrini, C. Silacci, B. Fernandez-Rodriguez, G. Agatic, I. Giacchetto-Sasselli, G. Pellicciotta, F. Sallusto, Q. Zhu, E. Vicenzi, D. Corti and A. Lanzavecchia
Nature. 2014; 516:418-422.

FRT - Fondation Rene Touraine: Pour La Dermatologie.

Sakaguchi, S., F. Sallusto, T. Gebhardt, G. Stingl, R. A. Clark, L. F. Santamaria-Babi, E. Guttman-Yassky, G. Schuler and H. J. Koenen
Exp Dermatol. 2014; 23:772-785.

Full fabrication and packaging of an implantable multi-panel device for monitoring of metabolites in small animals.

Baj-Rossi, C., E. G. Kilinc, S. S. Ghoreishizadeh, D. Casarino, T. R. Jost, C. Dehollain, F. Grassi, L. Pastorino, G. De Micheli and S. Carrara
IEEE Trans Biomed Circuits Syst. 2014; 8:636-647.

Protein trafficking: RESETting proteostasis.

Noack, J. and M. Molinari
Nat Chem Biol. 2014; 10:881-882.

LPS Nephropathy in Mice Is Ameliorated by IL-2 Independently of Regulatory T Cells Activity.

Bertelli, R., A. Di Donato, M. Cioni, F. Grassi, M. Ikehata, A. Bonanni, M. P. Rastaldi and G. M. Ghiggeri
PLoS One. 2014; 9:e111285.

ATP-Gated Ionotropic P2X7 Receptor Controls Follicular T Helper Cell Numbers in Peyer's Patches to Promote Host-Microbiota Mutualism.

Proietti, M., V. Cornacchione, T. Rezzonico Jost, A. Romagnani, C. E. Faliti, L. Perruzza, R. Rigoni, E. Radaelli, F. Caprioli, S. Preziuso, B. Brannetti, M. Thelen, K. D. McCoy, E. Slack, E. Traggiai and F. Grassi
Immunity. 2014; 41:789-801.

Interleukin-1 beta induces the expression and production of stem cell factor by epithelial cells: crucial involvement of the PI-3K/mTOR pathway and HIF-1 transcription complex.

Wyszynski, R. W., B. F. Gibbs, L. Varani, D. Iannotta and V. V. Sumbayev
Cell Mol Immunol. 2014;

Antibody-driven design of a human cytomegalovirus gHgLpUL128L subunit vaccine that selectively elicits potent neutralizing antibodies.

Kabanova, A., L. Perez, D. Lillieri, J. Marcandalli, G. Agatic, S. Becattini, S. Preite, D. Fuschillo, E. Percivalle, F. Sallusto, G. Gerna, D. Corti and A. Lanzavecchia
Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111:17965-17970.

T cell immunity. Functional heterogeneity of human memory CD4(+) T cell clones primed by pathogens or vaccines.

Becattini, S., D. Latorre, F. Mele, M. Foglierini, C. De Gregorio, A. Cassotta, B. Fernandez, S. Kelderman, T. N. Schumacher, D. Corti, A. Lanzavecchia and F. Sallusto
Science. 2015; 347:400-406.

The immune receptor Tim-3 mediates activation of PI3 kinase/mTOR and HIF-1 pathways in human myeloid leukaemia cells.

Prokhorov, A., B. F. Gibbs, M. Bardelli, L. Ruegg, E. Fasler-Kan, L. Varani and V. V. Sumbayev
Int J Biochem Cell Biol. 2014; 59C:11-20.

Characterization of the Conformational Fluctuations in the Josephin Domain of Ataxin-3.

Sanfelice, D., A. De Simone, A. Cavalli, S. Faggiano, M. Vendruscolo and A. Pastore
Biophys J. 2014; 107:2923-2931.

N-linked sugar-regulated protein folding and quality control in the ER.

Tannous, A., G. B. Pisoni, D. N. Hebert and M. Molinari
Semin Cell Dev Biol. 2014;

Immunological consequences of intragenus conservation of Mycobacterium tuberculosis T-cell epitopes.

Lindestam Arlehamn, C. S., S. Paul, F. Mele, C. Huang, J. A. Greenbaum, R. Vita, J. Sidney, B. Peters, F. Sallusto and A. Sette
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112:E147-155.

Herpes simplex virus enhances chemokine function through modulation of receptor trafficking and oligomerization.

Martinez-Martin, N., A. Viejo-Borbolla, R. Martin, S. Blanco, J. L. Benovic, M. Thelen and A. Alcami
Nat Commun. 2015; 6:6163.

Insights into the coiled-coil organization of the Hendra virus phosphoprotein from combined biochemical and SAXS studies.

Beltrandi, M., D. Blocquel, J. Eroles, P. Barbier, S. Longhi and A. Cavalli
Virology. 2015; 477C:42-55.

Reduced DNA methylation and hydroxymethylation in patients with systemic mastocytosis.

Leoni, C., S. Montagner, L. Deho, R. D'Antuono, G. Matteis, A. V. Marzano, S. Merante, E. M. Orlandi, R. Zanotti and S. Monticelli
Eur J Haematol. 2015;

A novel UGGT1 and p97-dependent checkpoint for native ectodomains with ionizable intramembrane residue.

Merulla, J., T. Solda and M. Molinari
Mol Biol Cell. 2015

Book Chapters

Antibody-mediated immunity

Baumgarth, N., M. C. Carroll and S. González (2013).
Textbook of Influenza, 2nd Edition (eds R. G. Webster, A. S. Monto, T. J. Braciale and R. A. Lamb), John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK.

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

©2015 Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti
Printing: Tipografia Torriani SA
Paper Cover: Normaset Puro 240 m²
Pages: Normaset Puro 100 m²
Running printing: 400

