

Fondazione
per l'Istituto
di ricerca in
biomedicina

Fondazione IRB
Rapporto **2018**
IRB Foundation
*Report **2018***

Sommario

Index

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	8
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	36
Persone	
<i>People</i>	
	39
Dati Finanziari 2018	
<i>Financial Data 2018</i>	
	44
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	45
Pubblicazioni 2018	
<i>Publications 2018</i>	

Una copia cartacea dell'edizione
2018 è disponibile su richiesta.
*Copies of the 2018 edition are
available upon request.*

Prefazione *Foreword*

Gabriele Gendotti

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) con sede in Bellinzona, istituto di livello universitario affiliato all'USI, anche nel 2018 si è contraddistinto per un'intensa attività che ha permesso di consolidare la sua presenza nell'ambito della ricerca di base in un contesto internazionale. Grazie ad una leadership di rinomanza internazionale e ad un'attività di ricerca di alta qualità è nuovamente stato possibile ottenere importanti grants su più fronti nel campo della ricerca competitiva e rimanere costantemente presenti in una rete di collaborazioni eccellenti.

L'Istituto, che conta ora 13 laboratori con altrettanti Group Leader, può continuare a differenziarsi per una sua particolare collocazione che permette la conduzione di una ricerca scientifica ad alto livello con una limitata attività di insegnamento.

Il Consiglio di Fondazione ha potuto reclutare due nuovi membri di chiara fama e di grande esperienza nelle persone del prof. Rudolf Aebersold, professore emerito dell'ETH di Zurigo e della prof. Nouria Hernandez, rettrice dell'Università di Losanna.

Nel corso dell'anno si è rafforzata la stretta cooperazione con la Facoltà di scienze biomediche dell'USI che, dopo aver nominato professori ordinari il direttore prof. Antonio Lanzavecchia e la prof. Federica Sallusto, ha conferito il titolo di professori straordinari dell'USI a Greta Guarda, Petr Cejka, nonché di professore assistente a Roger Geiger.

La prof. Federica Sallusto è stata eletta presidente della Federazione europea delle società di immunologia (EFIS), organizzazione che rappresenta 33 società immunologiche europee e riunisce 13'000 ricercatori e clinici.

La prof. Federica Sallusto è pure stata eletta membro del Consiglio svizzero della ricerca del Fondo Nazionale Svizzero (FNS) per la divisione biologia e medicina.

Pure nell'anno trascorso il Direttore Prof. Antonio Lanzavecchia ha ricevuto alcuni prestigiosi premi e riconoscimenti a livello internazionale, in particolare

– Il premio della Fondazione Louis-Jeantet

Altri ricercatori dell'IRB hanno pure ricevuto importanti riconoscimenti:

– Greta Guarda ha ricevuto il “Premio Dr. Ettore Balli 2018”, premio destinato a giovani ricercatori nel campo della medicina e della biologia;

– Sara Montagner ha ricevuto il premio Marie Heim-Vögtlin 2018 del Fondo Nazionale Svizzero (FNS) per il suo lavoro sulla funzione delle cellule immunitarie pubblicato su diversi giornali scientifici di alto livello;

– Greta Guarda e Sonia Chelbi hanno ricevuto il Premio Pfizer per il settore “infettivologia, reumatologia e immunologia” per un lavoro di ricerca di diversi anni concernente il funzionamento della proteina RFX7. Ricerca pubblicata su *Nature Immunology*.

Da segnalare che Roger Geiger ha ottenuto dal Consiglio

europeo della ricerca un ERC Starting Grant dotato di 1,4 milioni di Euro.

Anche nel 2018 ricercatori dell'Istituto hanno garantito una notevole produzione scientifica e sono stati presenti sulle più prestigiose riviste specializzate con 55 pubblicazioni con un fattore di impatto (IF) del 10.7. In particolare è stata pubblicata sulla prestigiosa rivista scientifica *Cell* una ricerca prodotta dal laboratorio di Laurent Perez su Nanoparticelle proteiche progettate quale vaccino contro il virus respiratorio sinciziale umano.

Nel corso dell'anno la speciale Commissione di specialisti istituita dall'USI ha proseguito i lavori per la designazione, sulla scorta di un concorso internazionale, del nuovo direttore IRB. La procedura è in dirittura d'arrivo e dovrebbe consentire di nominare il nuovo direttore nella seduta di giugno del Consiglio di Fondazione con un'entrata in funzione il 1° luglio 2020.

Anche il cantiere per la costruzione della nuova sede dell'IRB procede senza intoppi. È stato sinora possibile mantenere le scadenze entro i termini fissati e procedere all'attribuzioni delle più importanti delibere sulla scorta dei concorsi pubblici in base alla Legge sulle commesse pubbliche. I preventivi dei costi dell'investimento risultano rispettati e l'obiettivo di chiudere il cantiere entro la fine 2020 inizio 2021 appare raggiungibile.

A nome dell'intero Consiglio di Fondazione e di tutti i ricercatori dell'IRB, rinnovo la mia 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, aprile 2019

The Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level institute affiliated to Università della Svizzera italiana (USI) and located in Bellinzona, once again in 2018 stood out for its intense activity, which allowed it to consolidate its global presence in the field of basic research. Thanks to internationally renowned leadership and high quality research activities, the IRB has again managed to obtain important grants in the field of competitive research and to maintain a constant presence in a network of leading collaborations.

The Institute, which now has 13 laboratories, with the same number of Group Leaders, can continue to stand out for the ideal situation that defines it, conducting high-level scientific research with limited teaching activity.

The Foundation Council was able to recruit two new members of clear fame and great experience, Prof. Rudolf Aebersold, Emeritus Professor of the ETH Zurich, and Prof. Nouria Hernandez, Rector of the University of Lausanne.

In the course of the year, close cooperation with the Faculty of Biomedical Sciences at USI was strengthened. After having appointed IRB Director Antonio Lanzavecchia and Group Leader Federica Sallusto both as Full Professors, the Faculty conferred the title of Associate Professor at USI to Greta Guarda and Petr Cejka, and that of Assistant Professor to Roger Geiger.

In addition, Prof. Federica Sallusto was appointed President of the European Federation of Immunological Societies (EFIS), an organization that represents 33 European immunological societies and brings together 13,000 researchers and clinicians.

Prof. Federica Sallusto was also elected member of the Swiss Research Council of the Swiss National Science Foundation (SNSF) in the biology and medicine division. Also in the past year, Prof. Antonio Lanzavecchia has received a number of prestigious awards and recognitions at the international level, in particular:

– The Louis-Jeantet Foundation Award

Other IRB researchers have also received important prizes:

– Greta Guarda received the "Dr. Ettore Balli Award 2018", a prize for young researchers in the field of medicine and biology;

– Sara Montagner received the Marie Heim-Vögtlin 2018 award from the Swiss National Science Foundation (SNSF) for her work on immune cell function published in various high-level scientific journals;

– Greta Guarda and Sonia Chelbi have received the Pfizer Award in the field of "infectious disease, rheumatology and immunology" for a several year research project on the function of the RFX7 protein. The research was published in Nature Immunology.

Roger Geiger has also obtained an ERC Starting Grant of € 1.4 million from the European Research Council.

Also in 2018, researchers of the Institute achieved a remarkable scientific production and were present in the most prestigious specialized journals with 55 publications and an impact factor (IF) of 10.7. In particular, research produced by Laurent Perez's laboratory on protein nanoparticles designed as a vaccine against human respiratory syncytial virus was published in the prestigious scientific journal Cell.

During 2018, the Commission of specialists set up by USI continued the work for the designation, on the basis of an international call, of the new IRB director. The procedure is in its final stage and should lead to the appointment of the new director at the June session of the IRB Foundation Council. The new IRB director shall take office on July 1st, 2020.

The construction of the new IRB headquarters is also running smoothly. It has so far been possible to maintain the set deadlines and conclude the most important construction contracts, after public tenders and following the Public Procurement Law. The budget forecasts are met and the objective of closing the construction site by the end of 2020 - early 2021, appears to be achievable.

On behalf of the Foundation Board and of all IRB researchers, we would like to renew our gratitude to our main supporters, in particular to the Helmut Horten Foundation, the Ruth & Gustav Jacob Foundation, the Mäxi Foundation and the Gelu Foundation, and also to the many other supporters and private donors who enable the Institute to continue to carry out its research under the best possible conditions – on a non-profit basis – and to train and develop young researchers by focusing on the acquisition of new knowledge, thus making an important contribution to innovation and improving the quality of life and economic and social growth.

Atty. Gabriele Gendotti,
President of the IRB Foundation Council

Bellinzona, April 2019



Prefazione *Foreword*

Antonio Lanzavecchia

La relazione scientifica dell'Istituto per la Ricerca in Biomedicina (IRB) contiene una descrizione sintetica dell'attività svolta dai 13 gruppi di ricerca dell'Istituto. I temi riguardano primariamente la difesa dell'ospite contro gli agenti infettivi e i meccanismi alla base delle malattie infiammatorie e degenerative.

L'originalità e la rilevanza della ricerca svolta all'IRB sono testimoniate dal successo dei suoi ricercatori nell'ottenere finanziamenti competitivi. I costi della ricerca, che costituiscono il 40% del budget dell'IRB, sono infatti interamente coperti da finanziamenti competitivi, in particolare del Fondo Nazionale Svizzero (FNS), e dell'Unione Europea (Horizon 2020 and ERC). Attualmente quattro ricercatori dell'IRB hanno ricevuto grant dall'ERC, in particolare nel 2018 Roger Geiger per un progetto che mira a ottimizzare l'uso di linfociti infiltranti i tumori per sviluppare nuove terapie cellulari.

La ricerca sulla risposta immunitaria al parassita della malaria ha portato alla scoperta di anticorpi estremamente potenti in grado di bloccare l'infezione. Questi anticorpi, descritti in una pubblicazione su *Nature Medicine*, riconoscono diversi siti sulla proteina di superficie degli sporozoi, la forma infettiva del parassita iniettato dalla zanzara, e potranno essere usati sia per la profilassi dell'infezione sia per migliorare l'attuale vaccino, che mostra una scarsa efficacia. Nel 2018 Antonio Lanzavecchia ha ricevuto il premio Louis-Jeantet per la sua ricerca sulla risposta immunitaria contro le infezioni e la sua rilevanza per lo sviluppo di vaccini e anticorpi terapeutici. La dotazione del premio permetterà di continuare le ricerche su un nuovo meccanismo di generazione degli anticorpi, che è stato recentemente scoperto in questo laboratorio.

L'anticorpo monoclonale mAb114, in grado di neutralizzare il virus Ebola, è stato testato sul campo nel corso di una recente epidemia di Ebola in Zaire e ha dimostrato efficacia a livello terapeutico in uno studio fatto dal National Institutes of Health americano. Sempre nel campo degli anticorpi, il gruppo di Luca Varani, ha disegnato *in silico* un anticorpo bispecifico in grado di bloccare l'oligomerizzazione e la tossicità dei prioni. Questo risultato, pubblicato sulla rivista *PLOS Pathogens*, rappresenta un passo importante verso la terapia di queste rara ma fatale patologia.

Una ricerca pubblicata su *Nature* dal gruppo di Federica Sallusto ha svelato il meccanismo che sta alla base della narcolessia, una malattia enigmatica causata dalla perdita di neuroni che producono l'ormone ipocretina. In collaborazione con Claudio Bassetti della Clinica neurologica di Berna e Mauro Manconi del Neurocentro della Svizzera Italiana, i ricercatori dell'IRB hanno dimostrato l'esistenza, in pazienti affetti da narcolessia, di linfociti T

che riconoscono l'ipocretina e che possono uccidere direttamente o indirettamente i neuroni che la producono. Questo studio rappresenta un importante contributo del nuovo centro di immunologia medica (CIM) dell'IRB.

La migrazione delle cellule nella risposta immunitaria rimane un argomento di primario interesse all'IRB. In una pubblicazione su *Nature Immunology*, il laboratorio di Federica Sallusto ha definito i meccanismi molecolari che regolano la capacità delle cellule T di migrare e risiedere nei tessuti periferici.

In un altro studio, pubblicato sul *British Journal of Anaesthesia*, il laboratorio di Mariagrazia Ugucioni, in collaborazione con l'Ospedale di Bellinzona ha riportato che un anestetico locale, la lidocaina, è in grado di inibire la migrazione delle cellule tumorali in vitro.

Laurent Perez, responsabile della "Protein Production Facility", ha pubblicato, come co-senior author, due importanti lavori sulla prestigiosa rivista *Cell*. Il primo lavoro, fatto in collaborazione con Andrea Ciferri della Genentech, identifica la neuropilina 2 come uno dei recettori del citomegalovirus umano. Questo studio completa quindi una serie di pubblicazioni dell'IRB che hanno chiarito la biologia di questo importante patogeno, aprendo la strada a nuove terapie basate su anticorpi e vaccini. Il secondo lavoro è frutto di una collaborazione con il gruppo di David Baker a Seattle e riporta la produzione e l'uso di nanoparticelle proteiche come vaccino contro il virus respiratorio sinciziale umano, un risultato di particolare rilievo medico vista la mancanza di un vaccino contro questo importante patogeno.

Le ricerche all'IRB nell'ambito della biologia cellulare continuano a dare eccellenti risultati. Il laboratorio di Maurizio Molinari che studia i meccanismi di controllo di qualità della sintesi proteica, ha definito, in un lavoro su *EMBO Journal*, i meccanismi di trasporto e degradazione dei polimeri proteici. Il laboratorio di Greta Guarda ha dal canto suo svelato, in un lavoro su *Nature Immunology*, il ruolo del fattore di trascrizione Rfx7 nel controllo delle cellule "natural killer" (NK). Infine, il laboratorio di Petr Cejka continua la linea di ricerca sinora sviluppata sui meccanismi biochimici di riparazione del DNA, e in particolare ha analizzato il ruolo della fosforilazione della proteina Sae2 nella resezione del DNA in una pubblicazione su *Nature Communication*.

La protezione della proprietà intellettuale (PI) rimane una priorità dell'IRB e l'impegno in questo ambito è stato rafforzato dalla collaborazione con l'USI. Nuovi brevetti, sono stati depositati nell'ambito di anticorpi, vaccini e metabolismo. La società Humabs, la prima start-up nata sui brevetti dell'IRB e ora integrata nella americana Vir Biotechnology, continua a svilupparsi con successo e ha trovato una nuova sede nello stabile Business Center

di Bellinzona. La collaborazione di Humabs con i ricercatori dell'IRB ha portato a numerose pubblicazioni su riviste prestigiose, dimostrando l'efficacia della collaborazione tra industria e accademia. Una nuova società, MicroVaccines, è stata creata per sviluppare vaccini orali, grazie alla tecnologia sviluppata nel laboratorio di Fabio Grassi. Questa tecnologia si basa sull'osservazione che l'apirasi, un enzima che degrada l'ATP, è in grado di aumentare la risposta anticorpale.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il nostro programma di dottorato ha consentito a 92 studenti di conseguire il titolo di dottore in ricerca (PhD) presso l'ETH e altre università svizzere ed europee. Molti dei nostri studenti continuano le loro carriere con successo nel mondo accademico o nell'industria farmaceutica. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 31 dottorandi che oggi lavorano presso l'IRB hanno accesso ad un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti internazionali, nonché la possibilità di presentare il proprio lavoro durante il ritiro annuale dei dottorandi, che nel 2018 si è tenuto a Einsiedeln, nel Canton Svitto. L'IRB collabora con i Politecnici di Zurigo (ETHZ) e di Losanna (EPFL) nonché con diverse Università svizzere.

In chiusura, insieme ai membri dell'IRB vorremmo esprimere la nostra gratitudine a tutti i membri attuali e passati del Consiglio di Fondazione per il successo ottenuto nella ricerca di finanziamenti e per l'energia dedicata alla pianificazione del nuovo edificio che permetterà all'IRB di espandersi e di ampliare le sue aree di ricerca. Siamo particolarmente grati ai nostri principali sponsor: 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 attraverso donazioni e sovvenzioni. Crediamo che i progressi e i risultati dell'Istituto ripagheranno la loro dedizione al progresso della scienza.

Antonio Lanzavecchia,
Direttore IRB

Bellinzona, maggio 2019

The annual report of the Institute for Research in Biomedicine (IRB) contains a succinct description of the current research interest of its 13 research groups. The main topics of the research deal with the host defense against infectious agents and with the mechanisms of inflammatory and degenerative diseases.

The originality and relevance of the research carried out at the IRB are proven by the success of its researchers in obtaining competitive funding. Research costs, which make up 40% of the IRB budget, are in fact entirely covered by competitive funding, in particular from the Swiss National Science Foundation (SNSF), and from the European Union (Horizon 2020 and ERC). Currently, four IRB researchers have received grants from the ERC. In particular, Roger Geiger received an ERC-Starting grant in 2018 for a project that aims to optimize the use of lymphocytes infiltrating tumours to develop new cell therapies.

Research on the immune response to the malaria parasite has led to the discovery of extremely powerful antibodies capable of blocking the infection. These antibodies, described in a publication in Nature Medicine, recognize several sites on the surface protein of sporozoites, the infectious form of the mosquito-injected parasite, and can be used both for the prophylaxis of the infection as well as for the improvement of the current vaccine, which shows a poor effectiveness. In 2018, Antonio Lanzavecchia received the Louis-Jeantet Prize for Medicine for his research on the immune response against infections and its relevance for the development of vaccines and therapeutic antibodies. The total amount of the prize will allow pursuing research on a new mechanism of antibody generation, which was recently discovered in this laboratory.

The monoclonal antibody mAb114, capable of neutralizing the Ebola virus, was tested against an active Ebola out-



break in Zaire and demonstrated therapeutic efficacy in a study done by the American National Institutes of Health. Also in the field of antibodies, Luca Varani's group has designed in silico a bispecific antibody capable of blocking oligomerization and toxicity of prions. This result, published in the journal PLOS Pathogens, represents an important step towards the therapy of these rare but fatal pathology.

Research published in Nature by Federica Sallusto's group has revealed the mechanism that underlies narcolepsy, an enigmatic disease caused by the loss of neurons that produce the hypocretin hormone. In collaboration with Claudio Bassetti of the Department of Neurology at the University of Bern and Mauro Manconi of the Neurocentro della Svizzera Italiana, the IRB researchers have shown the existence, in patients suffering from narcolepsy, of T lymphocytes that recognize hypocretin and that can kill directly or indirectly the neurons that produce it. This study represents an important achievement from the new Center of Medical Immunology (CIM) of the IRB.

Cell migration in the immune response remains a topic of primary interest to the IRB. In a publication in Nature Immunology, Federica Sallusto's laboratory defined the molecular mechanisms that regulate the ability of T cells to migrate and reside in peripheral tissues.

In another study, published in the British Journal of Anaesthesia, the laboratory of Mariagrazia Ugucconi, in collaboration with the Ente Ospedaliero Cantonale of Bellinzona, reported that a local anesthetic, lidocaine, is able to inhibit the migration of tumour cells in vitro.

Laurent Perez, head of the "Protein Production Facility", has published as co-senior author two important works on the prestigious journal Cell. The first work, done in collaboration with Andrea Ciferri from Genentech, identifies neuropilin 2 as one of the receptors of the human cytomegalovirus. This study then completes a series of IRB publications that have clarified the biology of this important pathogen, paving the way for new therapies based on antibodies and vaccines. The second work is the result of a collaboration with the group of David Baker in Seattle and reports the production and use of protein nanoparticles as a vaccine against the human respiratory syncytial virus, a result of particular medical importance given the current lack of a vaccine against this important pathogen.

IRB research in the field of cellular biology continues to give excellent results. Maurizio Molinari's laboratory, which studies the quality control mechanisms of protein synthesis, defined, in a paper on EMBO Journal, the transport and degradation mechanisms of protein polymers. Greta Guarda's laboratory has unveiled, in a work on Nature Immunology, the role of the transcription factor Rfx7 in the control of natural killer (NK) cells. Finally, Petr Cejka's laboratory continues the research line devel-

oped so far on the biochemical mechanisms of DNA repair, and in particular has analysed the role of the Sae2 protein phosphorylation in DNA resection in a publication on Nature Communication.

The protection of the intellectual property (IP) remains a priority for the IRB and its commitment in this area has been strengthened by a collaboration with Università della Svizzera italiana (USI). New patents have been filed in the field of antibodies, vaccines and metabolism. Humabs, the first start-up founded on IRB patents and now part of American Vir Biotechnology, continues to develop successfully and has moved its headquarters to the Business Center building in Bellinzona. The collaboration between Humabs and IRB researchers has led to numerous publications in prestigious journals, demonstrating the effectiveness of the collaboration between industry and academy. A new start-up, MicroVaccines, was created to develop oral vaccines thanks to the technology developed in the laboratory of Fabio Grassi. This technology is based on the observation that apyrase, an enzyme that degrades ATP, is able to increase the antibody response.

The IRB continues to play an important role in teaching. Our doctoral program has enabled 92 students to obtain the PhD degree at the ETH and other Swiss and European universities. Many of our students have since embarked on successful careers in the academic or biopharmaceutical industry. Thanks to the contribution of the Gustav & Ruth Jacob Foundation, the 31 PhD students currently at the IRB have access to a program of lectures and seminars held by international experts, as well as the opportunity to present their work during the annual PhD students' retreat, which in 2018 was held in Einsiedeln, in the Canton of Schwyz. The IRB cooperates with the Swiss Federal Institutes of Technology in Zurich (ETHZ) and Lausanne (EPFL) as well as a number of Swiss universities.

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

*Antonio Lanzavecchia,
Director of the IRB*

Bellinzona, May 2019



Gruppi di Ricerca

Research Groups

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). Nel dicembre 2012 è entrato a far parte dell'IRB come ricercatore aggiunto ed è stato nominato group leader nel giugno del 2016. 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 Associate Member and was appointed as Group Leader in June 2016. 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.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Maura Garofalo, PhD student - Miloš Matković, PhD - Jacopo Sgrignani, PhD - Enrico Fassi, student.

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.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

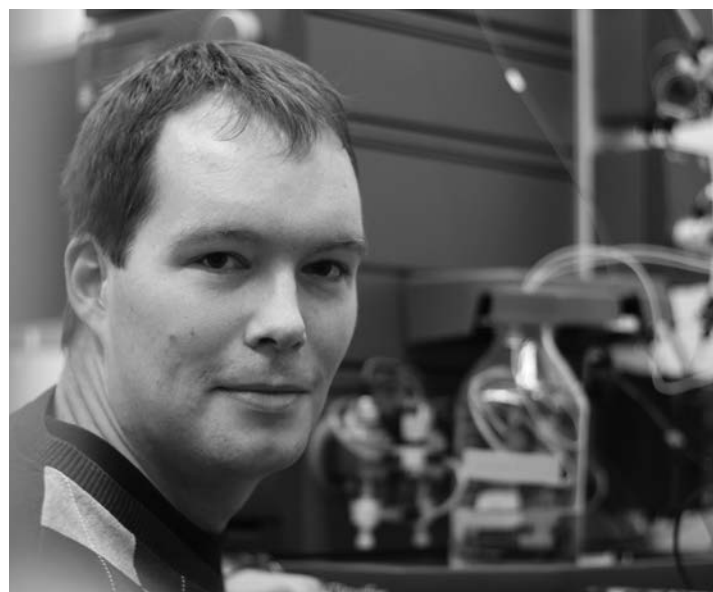
Petr Cejka, PhD

Meccanismi di ricombinazione

Recombination Mechanisms

Petr Cejka si è laureato nel 2000 presso l'Università "Charles University" di Praga, ed ha conseguito il dottorato di ricerca nel 2004 presso l'Università di Zurigo. Durante i suoi studi di dottorato con il Prof. J. Jiricny, Petr Cejka ha studiato i meccanismi di riparazione del DNA in cellule umane. In particolare, ha studiato come la riparazione dei "mismatches" nel DNA possa influenzare la sensibilità del DNA verso gli agenti metilanti che vengono usati per la terapia antitumorale. Petr Cejka ha in seguito ottenuto una borsa di studio dal Fondo Nazionale Svizzero ed è entrato a far parte del gruppo del Prof. S. Kowalczykowski presso l'University of California, Davis, USA. Durante gli anni di post dottorato il Dott. Cejka si è specializzato nell'utilizzo di tecniche di biochimica delle proteine ed i suoi studi hanno contribuito alla comprensione dei meccanismi di ricombinazione omologa del DNA. Nel 2011 ha ottenuto dal Fondo Nazionale Svizzero una posizione di professore associato ed è tornato all'Università di Zurigo, presso l'"Institute of Molecular and Cancer Research" dove ha avviato un suo gruppo di ricerca indipendente. I suoi studi sono focalizzati sullo studio dei vari aspetti della ricombinazione omologa del DNA. Grazie ai suoi risultati scientifici il Dott. Cejka ha ricevuto il "Dr. Ernst Th. Jucker Award 2015" per il suo contributo alla ricerca sul cancro. Nel 2016 il Prof. Cejka ha ottenuto un "ERC Consolidator Grant" e si è trasferito all'IRB come direttore di laboratorio.

the LS2 section of Molecular and Cellular Biosciences. In 2016, Dr. Cejka received an ERC consolidator grant and moved to the Institute for Research in Biomedicine.



Petr Cejka received his Master's degree in 2000 from the Charles University in Prague and PhD in 2004 from the University of Zurich. During his PhD studies with Prof. Josef Jiricny, Petr Cejka studied the function of the mismatch repair system in human cells, as well as how mismatch repair mediates the sensitivity of DNA methylating agents used in anti-cancer therapy. Petr Cejka then received a postdoctoral fellowship from the Swiss National Science Foundation to move to the laboratory of Prof. Stephen Kowalczykowski at University of California, Davis, US. Dr. Cejka received extensive training in protein biochemistry and contributed to our understanding of homologous recombination. In 2011, Petr Cejka was awarded Assistant Professorship from the Swiss National Science Foundation and returned to the University of Zurich. Dr. Cejka then established his own independent research group. The research in Dr. Cejka's laboratory is focused on various steps in the homologous recombination pathway. For his scientific achievements, Dr. Cejka received the Dr. Ernst Th. Jucker Award 2015 for contributions to cancer research and in 2017 the Friedrich Miescher Award from

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Petr Cejka, PhD > petr.cejka@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Roopesh Anand, PhD - Elda Cannavò Cejka, PhD - Swagata Halder, PhD - Sean Michael Howard, PhD - Lepakshi, PhD - Giordano Reginato, PhD student - Ananya Acharya, PhD student - Ilaria Ceppi, PhD student.

Tema della ricerca

Il DNA contiene l'informazione genetica e le istruzioni che permettono lo sviluppo e il funzionamento corretto di tutti gli organismi viventi. L'integrità del DNA deve essere mantenuta durante tutti i processi cellulari per preservare le funzioni cellulari e trasmettere correttamente le informazioni genetiche alla prossima generazione. Il numero di lesioni al DNA di ogni cellula umana è stato stimato essere di decine di migliaia al giorno. Le cause di queste lesioni variano da agenti esterni, come radiazioni solari o mutageni chimici, a danni causati dai normali processi metabolici delle cellule. Questi eventi rappresentano una sfida importante: se non riparate infatti le lesioni possono bloccare l'accesso alle informazioni genetiche e prevenire la duplicazione fedele del DNA. D'altra parte se le lesioni vengono riparate in modo incorretto si possono verificare mutazioni (cambiamenti delle informazioni genetiche) o aberrazioni cromosomiche (alterazioni del numero o della struttura cromosomica). Questi eventi possono risultare nella morte cellulare o, in alcuni casi, nella divisione cellulare incontrollata e quindi nello sviluppo di tumori.

Il nostro gruppo studia le basi dei meccanismi di riparazione del DNA: vogliamo capire come questi funzionano in cellule sane e come i difetti associati a questi meccanismi sono responsabili di disordini genetici e patologie diverse. In particolare uno dei nostri interessi principali è lo studio di un meccanismo di riparazione del DNA chiamato Ricombinazione Omologa. La Ricombinazione Omologa comprende una serie di complessi meccanismi che portano alla riparazione di rotture nei filamenti del DNA. La maggior parte delle cellule contiene più di una copia di materiale genetico e il processo della Ricombinazione Omologa utilizza questa caratteristica per riparare il DNA. La sequenza di DNA identica (o omologa) viene infatti usata come stampo ed in questo modo l'integrità del DNA è salvaguardata. Con questo meccanismo il DNA viene riparato in modo molto accurato. Il processo della Ricombinazione Omologa è molto conservato durante l'evoluzione: i meccanismi che prendono luogo nel batterio *Escherichia coli* o nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* sono molto simili a quelli che avvengono nelle cellule umane. Questa osservazione sottolinea l'importanza fondamentale di questo meccanismo in tutte le creature viventi. Gli organismi più semplici rappresentano inoltre un modello di ricerca più facile da utilizzare dove spesso è possibile effettuare esperimenti che non sarebbero fattibili in cellule umane. Nel nostro gruppo di ricerca utilizziamo sia il lievito *Saccharomyces cerevisiae* che le cellule umane.

Research Focus

Deoxyribonucleic acid (DNA) stores genetic information that contains instructions for the proper development and function of all living organisms. The integrity of DNA must be preserved during the life cycle in order to maintain cellular functions and to pass information encoded in it onto the next generation. It has been estimated that each cell in a human body acquires tens of thousands of DNA lesions per day. The sources of DNA damage may stem from the environment, such as sunlight or chemicals, or result from regular cellular processes such as metabolism. These events represent a major challenge: if left unrepaired, the lesions could block access to the genetic information and prevent faithful replication (copying) of the DNA molecule. On the other hand, incorrect repair may lead to mutations (changes in genetic information) or chromosomal aberrations (larger scale rearrangements of genetic material). These events may threaten cell viability or, in some cases, result in uncontrolled cell division (cancer).

*Our research group is interested in DNA repair mechanisms from a basic research standpoint: we want to learn how these pathways operate in healthy cells and how defects lead to abnormalities and disease. Specifically, we focus on a DNA repair pathway termed homologous recombination. Homologous recombination is a highly intricate complex of processes, which repairs breaks in DNA strands. Most cells contain more than one copy of genetic information in each cell, and homologous recombination can exploit that in a very elegant manner. It can restore the integrity of the damaged DNA molecule by using genetic information stored in the identical (or homologous) copy of DNA. This process may thus restore DNA integrity in a largely accurate manner. Homologous recombination is highly conserved in evolution: the mechanism in the bacterium *Escherichia coli* or in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* is very similar to the mechanism in human cells. This observation underlines the fundamental importance of this pathway in all kingdoms of life. Also, by using the simple organisms as research models, we can learn about homologous recombination in an experimentally more feasible setup. Our research group is using both *Saccharomyces cerevisiae* and human systems.*

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Roger Geiger, PhD

Immunologia dei sistemi

Systems Immunology

Roger Geiger ha conseguito il Master in biochimica presso l'ETH di Zurigo nel 2007. Durante i suoi studi di dottorato presso l'ETH di Zurigo con Ari Helenius, Roger ha studiato come i virus senza involucro penetrano nella membrana della cellula ospite. Nel 2011 è entrato a far parte del gruppo di Antonio Lanzavecchia presso l'IRB e ha ricevuto una borsa di studio dalla fondazione SystemsX per postdoc. Il focus della sua ricerca era sulle regolazioni metaboliche durante la risposta immunitaria dei linfociti T. Nel 2016, Roger è entrato a far parte del gruppo di ricerca di Matthias Mann presso il Max Planck Institute of Biochemistry di Monaco dove si è specializzato nella proteomica basata sulla spettrometria di massa. Nell'agosto 2017 Roger ha avviato il proprio gruppo di ricerca presso l'IRB per studiare le risposte dei linfociti T ai tumori utilizzando tecniche di biologia dei sistemi.

Roger Geiger obtained his Master's degree in biochemistry from the ETH Zürich in 2007. During his PhD studies at the ETH Zürich with Ari Helenius, Roger studied how non-enveloped viruses penetrate the host cell membrane. In 2011, he joined the laboratory of Antonio Lanzavecchia at the IRB and received a transition postdoc fellowship from SystemsX. The focus of his research was on metabolic regulations during the T cell response. In 2016, Roger joined the research group of Matthias Mann at the Max Planck Institute of Biochemistry in Munich and received training in mass spectrometry-based proteomics. In August 2017, Roger started his own independent research group at the Institute for Research in Biomedicine to study T cell responses to tumors using systems biology techniques.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Roger Geiger, PhD > roger.geiger@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Marco Benevento, PhD - Fernando Canale, PhD - Stefania Geiger, research assistant - Wenjie Jin, PhD student - Silvano Re, stagiaire - Janusz von Renesse, visiting scientist - Giada Zoppi, PhD student.

Tema della ricerca

Nel sistema immunitario le cellule T sono attori chiave con la capacità di rilevare ed eliminare le cellule infette e i tumori. Il nostro gruppo studia le regolazioni molecolari alla base dell'attivazione delle cellule T e dell'attività antitumorale. A questo scopo, utilizziamo una vasta gamma di tecnologie, tra cui la proteomica basata sulla spettrometria di massa, la genomica funzionale e la tecnologia microfluidica. I nostri progetti mirano a fornire approfondimenti dettagliati sulla funzionalità delle cellule T che possono essere tradotti in clinica per migliorare le immunoterapie anti-cancro.

Il nostro gruppo è particolarmente interessato alla risposta immunitaria contro il cancro del fegato. Le cellule T che si infiltrano nei tumori del fegato sono spesso esaurite e non funzionano correttamente. Per aumentare potenzialmente la loro funzionalità, analizziamo in modo sistematico le cellule in questione utilizzando la spettrometria di massa ad alta risoluzione e analisi funzionali per studiare i meccanismi di regolazione sottostanti.

In un progetto correlato, sviluppiamo flussi di lavoro per isolare in modo efficiente le cellule T che riconoscono gli antigeni tumorali del fegato. Le cellule T reattive al tumore possono essere coltivate, moltiplicate e utilizzate per terapie con cellule T adottive, una forma altamente personalizzata di terapia del cancro. In collaborazione con il gruppo di ricerca di Andrew deMello (ETH Zürich), utilizziamo tecnologia microfluidica a goccioline per manipolare e analizzare singole cellule T con alta risoluzione ed alta capacità produttiva.

Research Focus

T cells are key players in the immune system with the ability to detect and eliminate infected cells and tumors. We study molecular regulations underlying T cell activation and anti-tumor activity. For this, we use a wide range of technologies including mass spectrometry-based proteomics, functional genomics, and microfluidics-based systems. Our projects aim to provide detailed insights into T cell functionality that can be translated into the clinic to improve anti-cancer immunotherapies.

We are particularly interested in the immune response to liver cancer. T cells that infiltrate liver tumors are often exhausted and do not work properly. To potentially increase their functionality, we study the underlying regulations by systematically analyzing tumor-infiltrating T cells with high-resolution mass spectrometry and functional assays.

In a related project, we develop workflows to efficiently isolate T cells that recognize liver tumor antigens. Tumor-reactive T cells can be grown to large numbers and used for adoptive T cell therapies, a highly personalized form of cancer therapy. In collaboration with the research group of Andrew deMello (ETH Zürich), we use droplet-based microfluidics systems to manipulate and analyze single T cells in a high-throughput format.

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 residenti 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:

Juliana Falivene, PhD - Irene Latino, PhD student - Daniel Molina Romero, PhD student - Diego Morone, Imaging Specialist - Miguel Palomino, PhD - Mauro Di Pilato, PhD - Diego Pizzagalli, PhD student - Alain Pulfer, PhD student - Tommaso Virgilio, PhD student.

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 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 ordinario 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 full 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:

Benedetta De Ponte Conti, Master student - Massimiliano Fontana, Master student - Lisa Perruzza, PhD, post-doc - Tanja Rezzonico Jost, staff scientist - Elsa Rottoli, PhD student - Matteo Raneri, PhD, Post-doc - Morena Scantamburlo, Master student - Francesco Strati, PhD, Post-doc.

Tema della ricerca

L'intestino umano è una complessa nicchia ecologica, in cui i tre domini della vita (Archaea, Bacteria ed Eukarya) e Virus coesistono in stretta associazione con l'ospite. Questa complessa comunità microbica, denominata microbiota, è evoluta con l'ospite in una relazione mutualistica, che influenza una moltitudine di funzioni fisiologiche dell'organismo. Il sottile equilibrio tra microbiota intestinale e ospite è un elemento chiave per la salute umana. Alterazioni della comunità microbica, chiamate disbiosi, vengono sempre più associate a condizioni patologiche. Poiché il sistema immunitario e il microbiota intestinale si sviluppano insieme dalla nascita, è stato ipotizzato che la loro co-evoluzione selezionino e mantenga microrganismi mutualistici o simbiotici all'interno della nicchia intestinale. La produzione locale d'immunoglobulina A (IgA) svolge un ruolo centrale in questa relazione omeostatica. L'interazione delle IgA con il recettore polimerico Ig (pIgR) e la secrezione luminale garantiscono la protezione della mucosa mediante l'intrappolamento dei microorganismi nel muco e la neutralizzazione dei patogeni invasori e dei composti infiammatori microbici. L'adenosina trifosfato (ATP) è un messaggero extracellulare ubiquitario, che attiva recettori purinergici nella membrana plasmatica denominati P2. Il sottotipo P2X7 è un canale cationico non selettivo ed è espresso in una varietà di tipi cellulari. Nelle cellule T la stimolazione prolungata del recettore porta alla morte cellulare. P2X7 svolge un ruolo cruciale nella regolazione delle cellule CD4 "T helper" follicolari (Tfh) e quindi nella produzione di IgA secretorie. Stiamo studiando il ruolo di ATP extracellulare di origine batterica come molecola di segnale nella regolazione del mutualismo ospite / microbiota nell'intestino.

Research Focus

The human gastrointestinal (GI) tract is a complex ecological niche, in which all the three domains of life (Archaea, Bacteria and Eukarya) and Viruses co-exist in close association with the host. This complex microbial community, referred to as the gut microbiota, has co-evolved with the host in a mutualistic relationship that influences many physiological functions such as energy harvesting, development and function of the immune system. The subtle equilibrium between the gut microbiota and the host is a key element in human health. In fact, alterations in the composition of the microbial community structure, termed dysbiosis, have been associated to an increasing number of medical conditions. Since the immune system and the gut microbiota start developing together at birth, it has been hypothesized that their co-evolution selects and maintains mutualistic or symbiotic microorganisms within the GI niche. Central in this homeostatic relationship is the local production of immunoglobulin A (IgA), which is the most copious Ig isotype produced by the human immune system. IgA interaction with the polymeric Ig receptor (pIgR) and luminal secretion guarantee mucosal protection by entrapping microorganism in the mucus, neutralizing invading pathogens and microbial inflammatory compounds. Adenosine triphosphate (ATP) is a ubiquitous extracellular messenger, which activates purinergic receptors in the plasma membrane termed P2 receptors. The P2X7 receptor subtype is an ATP-gated nonselective cationic channel expressed in a variety of cell types. In T cells protracted receptor stimulation leads to cell death. P2X7 plays a crucial role in regulating regulating T follicular helper (Tfh) cells abundance and thereby T dependent secretory IgA (SIgA) and microbiota composition. We investigate different aspects of the extracellular ATP (eATP)/P2X7 axis in regulating host/microbiota mutualism in the gut.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Greta Guarda, PhD

Meccanismi del sistema immunitario

Immune Mechanisms

Greta Guarda studia Biologia molecolare all'Università di Zurigo e svolge il lavoro di Diploma al Politecnico federale di Zurigo. In seguito, dal 2004 al 2007, svolge il dottorato all'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB), a Bellinzona, studiando l'immunità mediata dai linfociti T. Nel 2007 inizia a lavorare come post-doc all'Università di Losanna, dove diventa "senior lecturer" nel 2010. In questo periodo studia i recettori di tipo NOD ed il complesso infiammatorio denominato "inflammasome". Nel 2012 fonda il suo gruppo di ricerca grazie ad una "professorship" del Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca e ad un fondo di ricerca europeo "Starting Grant" ottenuto nel 2013. Nel marzo 2018, Greta Guarda torna all'IRB come direttore di laboratorio. Per le sue contribuzioni scientifiche ha ricevuto il "Premio Fondazione Dr. Ettore Balli 2018" ed il "Pfizer Research Prize 2019". Dal 2016 è membro della Commissione etica federale sulle biotecnologie non-umane.

Greta Guarda studied Molecular Biology at the University of Zurich and performed her diploma work at the Swiss Federal Institute of Technology, Zurich. From 2004 to 2007, she carried out her PhD work on T cell-mediated immunity at the Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona. In 2007, she joined as post-doctoral fellow the University of Lausanne, where she became senior lecturer in 2010. During these years, she focused her research on NOD-like receptors and inflammasome function. She established her independent research group in 2012 thanks to the award of a Swiss National Science Foundation professorship and a European Research Council starting grant in 2013. In March 2018, Greta Guarda joined the IRB as Group Leader. For her scientific contributions, she was awarded the "Premio Fondazione Dr. Ettore Balli 2018" and the "Pfizer Research Prize 2019". Since 2016, she is member of the Federal Ethics Committee on Non-Human Biotechnology.

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Greta Guarda, PhD > greta.guarda@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Sonia Chelbi, PhD - Berenice Fischer, PhD student - Nicolas Fonta, technician - Hanif Javanmard Khameneh, PhD - Pedro Ventura, PhD student - Alessandro Zenobi, technician.

Tema della ricerca

La nostra ricerca si concentra sull'interazione tra il complesso maggiore di istocompatibilità di classe I, i linfociti T citotossici e le cellule "natural killer" nel contesto di patologie infettive o tumorali. Infatti, il riconoscimento da parte dei linfociti T di cellule infettate o cancerogene dipende dall'espressione di questo complesso. Grazie ad una strategia di riconoscimento complementare, i linfociti "natural killer" riconoscono ed eliminano invece cellule pericolose che hanno perso l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I, che si rivela quindi centrale nel funzionamento del sistema immunitario. Il nostro gruppo studia nuovi meccanismi molecolari che regolano l'espressione di questo complesso, come pure la funzione ed il metabolismo dei linfociti in determinate condizioni patologiche. A questo scopo, utilizziamo approcci genetici, genomici, biochimici, molecolari e modelli traslazionali.

Research Focus

Our research focuses on the interplay between major histocompatibility complex (MHC) class I, cytotoxic T cells, and natural killer (NK) cells in the context of infection and cancer. In fact, recognition of infected or transformed cells by cytotoxic T lymphocytes requires MHC class I molecules. NK cells, using a complementary strategy, eliminate hazardous cellular targets lacking MHC class I expression. These molecules are therefore central players in immunity and we study novel mechanisms – relevant for innate and adaptive cytotoxic responses – regulating their levels. Further, we investigate new molecular pathways controlling function and metabolic fitness of lymphocytes in health and disease. To achieve these goals, we use a variety of approaches, including genetic, genomic, biochemical, and molecular techniques, as well as translational models.



Gruppi di Ricerca

Research Groups

Antonio Lanzavecchia, MD

Regolazione del sistema immunitario

Immune regulation

Antonio Lanzavecchia è un immunologo conosciuto per i suoi studi sui meccanismi di presentazione dell'antigene sulla biologia delle cellule dendritiche, sull'attivazione dei linfociti e sulle basi cellulari della memoria immunologica. Lanzavecchia si è laureato in Medicina all'Università di Pavia dove si è specializzato in Pediatria e in Malattie infettive. Dal 1983 al 1999 ha lavorato al Basel Institute for Immunology e dal 2000 è direttore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. È stato professore di immunologia umana al Politecnico federale di Zurigo e dal 2017 è professore nella Facoltà di Scienze Biomediche dell'Università della Svizzera italiana (USI). Lanzavecchia ha ricevuto la Medaglia d'oro dell'EMBO, il premio Cloetta ed è membro dell'EMBO, dell'Accademia Svizzera di Scienze Mediche e della US National Academy of Sciences. Nel 2017, ha ricevuto il premio Robert Koch e il premio Sanofi-Institut Pasteur e, nel 2018, il Premio Louis-Jeantet per la medicina.



Antonio Lanzavecchia is an immunologist known for his work on antigen presentation, T cell activation, immunological memory and human monoclonal antibodies. Born in Italy, Lanzavecchia obtained a medical degree from the University of Pavia, where he specialized in paediatrics and in infectious diseases. He worked at the Basel Institute for Immunology and, since 2000, is the founding Director of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona, Switzerland. From 2009 to 2016 has been professor of human immunology at the Federal Institute of Technology and since 2017 is Professor at the Faculty of Biomedical Sciences of the Università della Svizzera italiana (USI). Lanzavecchia received the EMBO Gold Medal and the Cloetta Prize and is a member of the EMBO, of the Swiss Academy of Medical Sciences and of the US National Academy of Sciences. In 2017, he received the Robert Koch Prize and the Sanofi-Institut Pasteur Award and, in 2018 the Louis-Jeantet Prize for Medicine.

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Sonia Barbieri, PhD - Blanca Fernandez-Rodriguez, technician
- Yiwei Chen, PhD student - Mathilde Foglierini, Staff Scientist
- Isabella Giacchetto-Sasselli, technician - David Jarrossay, PhD
- Michael Kramer, PhD student - Mikhail Lebedin, stagiaire -
Philipp Paparoditis, PhD student - Debora Pinna, PhD - Dora
Pinto, PhD - Luca Piccoli, PhD - Kathrin Pieper, PhD - Sara
Ravasio, PhD student - Chiara Silacci Fregni, technician - Jo-
shua Hoong Yu Tan, PhD - Tobias Wolf, PhD student.

Tema della ricerca

Il laboratorio di Lanzavecchia studia il ruolo degli anticorpi nella protezione da agenti infettivi. I ricercatori utilizzano metodiche di screening cellulari per isolare anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro. Questi anticorpi possono essere sviluppati per la profilassi e la terapia delle malattie infettive e usati come strumento per identificare le componenti essenziali di un vaccino. I ricercatori studiano anche aspetti fondamentali della risposta anticorpale, come il ruolo delle mutazioni somatiche e la relazione tra infezioni e autoimmunità. Recentemente hanno scoperto, in individui esposti al parassita della malaria, un nuovo meccanismo di diversificazione degli anticorpi che consiste nell'inserzione nei geni di immunoglobuline di sequenze di DNA provenienti da altri cromosomi.

Research Focus

Lanzavecchia's laboratory investigates the mechanisms of antibody-mediated resistance to infectious diseases. They use high-throughput cellular screens to isolate potent and broadly neutralizing antibodies, which can be developed for prophylaxis and treatment of infectious diseases and used as tools for vaccine design. They also address fundamental aspects of the antibody response, such as the role of somatic mutations in affinity maturation and the relationship between infection and autoimmunity. Recently, they discovered in malaria-immune individuals a new mechanism of antibody diversification that involves insertions of templated DNA sequences into immunoglobulin genes.

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 di i) 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; ii) caratterizzare il timer intracellulare basato sul processamento di zuccheri presenti sulle proteine che determina il tempo a disposizione per ogni proteina per completare il programma di ripiegamento, prima che venga iniziata la sua distruzione; iii) descrivere una serie di nuovi meccanismi simil-autofagici che permettono alle cellule di riprendersi da stress (recovER-phagy) e di eliminare aggregati proteici tossici (ER-to-lysosomes-associated degradation) che sono un tratto distintivo di molte malattie rare provocate dall'accumulo di prodotti genici difettosi. Maurizio Molinari ha ricevuto il Friedrich-Miescher Award 2006. 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 2013 al 2017 è stato membro della Commissione per la Ricerca Scientifica presso l'Università della Svizzera italiana. Dal 2017 presenta dei corsi sulla medicina e la ricerca scientifica all'Università della Terza Età. Ha partecipato attivamente al concepimento e alla creazione della Piattaforma Malattie Rare Svizzera italiana, di cui è membro dalla sua fondazione nel 2016 (<https://www.malattierare-si.ch>).

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. Between 1998 and 2000, he returned at the ETH-Zurich in the laboratory of Ari Helenius. Since October 2000, he is group leader at the IRB in Bellinzona. The studies performed by Molinari's group at the IRB contributed to the knowledge of

mechanisms devised by cells for the production of functional polypeptides and for efficient disposal of folding-defective proteins. Amongst the scientific contributions of Molinari's group, there is i) a novel passive vaccination strategy using an immunoisolated allogeneic implant capable of expressing, processing, and secreting single chain antibodies against the Abeta peptide that was successfully used in a model for Alzheimer's disease; ii) the characterization of the intracellular timer based on sequential processing of protein-bound oligosaccharides that decides the time allocated to newly synthesized proteins to complete the folding program before onset of proteasomal degradation; iii) the description of novel autophagy-like mechanisms ensuring recovery from endoplasmic reticulum stress (recovER-phagy) and removal from cells of toxic protein aggregates (ER-to-lysosomes-associated degradation) as hallmarks of several rare diseases caused by intracellular production of faulty gene products. Maurizio Molinari received the Friedrich-Miescher Award 2006. Since 2008, he is Adjunct Professor at the ETH-Lausanne, in 2012 he has been nominated commissary for chemistry and biology teaching at the High Schools in Cantone Ticino and from 2013 to 2017 he has been member of the Research Committee at the Università della Svizzera italiana. Since 2017 gives courses on medicine and scientific research at the Università della Terza Età. He actively participated to the creation of the Rare Diseases Platform recently established in the Italian-speaking part of Switzerland (<https://www.malattierare-si.ch>).

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Timothy Bergmann, PhD student - Nicole Cesarato, Master student - Elisa Fasana, PhD - Ilaria Fregno, PhD student - Carmela Galli Molinari, MSc - Annamaria Gamper, visiting scientist - Concetta Guerra, PhD student - Marisa Loi, PhD student - Alessandro Marazza, PhD student - Tatiana Soldà, Msc.

Tema della ricerca

Il reticolo endoplasmatico (ER) contiene un'alta concentrazione di chaperoni molecolari ed enzimi che facilitano il ripiegamento delle proteine destinate all'ambiente extra-cellulare, alla membrana della cellula e agli organelli endocitici e della via secretoria. Contiene anche fattori che controllano la qualità delle proteine espresse e che selezionano quelle difettose che devono essere rapidamente distrutte per evitare effetti tossici risultanti dal loro accumulo. Mutazioni, delezioni e interruzioni delle sequenze proteiche possono rendere impossibile il corretto ripiegamento e sono all'origine di numerose patologie causate dalla perdita della funzione della proteina mutata o dall'accumulo di proteine difettose in aggregati tossici. Organismi patogeni come virus e batteri possono sfruttare i meccanismi che garantiscono 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 trascrizionali e post-traslazionali attivate in cellule sottoposte a stress, dei meccanismi che controllano la rimozione dalle cellule di aggregati proteici, e allo studio di malattie rare come la deficienza di α 1-antitripsina, le malattie da accumulo lisosomiale e la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth 1B. La comprensione esaustiva dei processi che regolano la produzione di proteine e il mantenimento della proteostasi 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 selected for degradation. More recently, particular emphasis has been given to the characterization of transcriptional and post translational responses activated by cells experiencing ER stresses, to the mechanisms ensuring clearance of polymeric and aggregated proteins from the ER and to the study of select rare diseases such as α 1-antitrypsin deficiency, lysosomal storage diseases and Charcot-Marie-Tooth 1B neuropathy. A thorough knowledge of the processes ensuring protein biogenesis and maintenance of cellular proteostasis 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. L'interesse del suo laboratorio è legato allo studio di meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica nell'attivazione e nelle funzioni di cellule del sistema immunitario, incluso il ruolo di fattori trascrizionali, microRNA e di modificazioni epigenetiche quali la metilazione del DNA genomico.

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 at understanding 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. The main focus of her lab is the study of transcriptional and post-transcriptional mechanisms of regulation of gene expression in the activation and function of cells of the immune system, including the role of transcription factors, microRNAs as well as epigenetic modifications such as methylation of the genomic DNA.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Niccolò Bianchi, PhD student - Michele Chirichella, PhD - Stefan Emming, PhD student - Cristina Leoni, PhD - Sara Montagner, PhD - Lucia Vincenzetti, PhD student.

Tema della ricerca

Il nostro gruppo è interessato allo studio di meccanismi di regolazione dell'espressione genica che regolano il differenziamento, la proliferazione e le funzioni di cellule del sistema immunitario. I meccanismi molecolari che studiamo nel nostro laboratorio includono fattori trascrizionali, microRNA (miRNA) e modificazioni epigenetiche. Per regolazione epigenetica si intendono comunemente tutti quei meccanismi che possono alterare l'espressione di un gene, senza però (a differenza delle mutazioni genetiche) alterare la sequenza del DNA. Un meccanismo importante di regolazione epigenetica è la metilazione del DNA, che deve essere accuratamente regolata per esempio durante lo sviluppo embrionale, ma anche per una corretta risposta immune all'invasione da parte di agenti patogeni o nocivi. Abbiamo recentemente dimostrato che la mancanza di un enzima che favorisce la metilazione del DNA determina un'iperattivazione aberrante di cellule del sistema immunitario, che può portare al danneggiamento dei tessuti e all'insorgenza di malattie (Leoni C. et al. *PNAS* 2017). Inoltre, abbiamo visto che il DNA viene demetilato in linfociti T umani in seguito ad attivazione, in un processo necessario perché le cellule acquistino le loro capacità funzionali. Questo processo è principalmente legato a meccanismi di demetilazione passiva, connessa alla capacità delle cellule di proliferare (Vincenzetti L. et al. *European Journal of Immunology* 2019; Monticelli S. *Trends in Biochemical Sciences* 2019).

Altri meccanismi molecolari di regolazione sono legati all'espressione cellulare di miRNA. I miRNA sono una classe di piccoli RNA non-codificanti in grado di influenzare tutti gli aspetti di una cellula tramite la regolazione dei livelli di espressione delle proteine. L'espressione dei miRNA regola i livelli di proteine che possono essere espresse durante lo sviluppo e il normale differenziamento cellulare, ma anche durante l'insorgenza di svariati tipi di patologie. Per esempio, la perdita degli enzimi 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. Uno degli obiettivi 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.

Research Focus

*The research topic of our group concerns the study of transcriptional and post-transcriptional mechanisms of regulation of gene expression in cells of the immune system. The general goal is to extend our knowledge of the mechanisms that regulate immune cell differentiation, proliferation and functions and to disclose networks of interaction between epigenetic modifications, transcription factors, microRNAs (miRNAs) and their targets. Epigenetic modifications include all those sustained changes in transcription programs and cell physiology that do not involve irreversible genetic changes in the DNA. The methylation of the genomic DNA represents an important epigenetic mechanism of regulation of gene expression. The process of DNA methylation must be carefully regulated for example during embryonic development, but it is also important in the immune response to pathogenic or noxious agents. For instance, we recently found that the absence of an enzyme responsible for DNA methylation leads to the hyper-activation of cells of the immune system, which in turn can lead to tissue damage and disease (Leoni C. et al. *PNAS* 2017). We also determined the dynamics of these modifications in the genomic DNA, and addressed whether DNA demethylation processes linked to T cell activation occur primarily through active or passive processes. We found that activation of human T lymphocytes led to a global reduction of genomic modifications, which was crucial for the proper acquisition of T cell effector functions and that was primarily linked to a proliferation-dependent process of dilution of DNA modifications (Vincenzetti L. et al. *European Journal of Immunology* 2019; Monticelli S. *Trends in Biochemical Sciences* 2019).*

Other regulatory molecular mechanisms are linked to the cellular expression of miRNAs. MiRNAs are small non-coding RNAs that have emerged as key post-transcriptional regulators in a wide variety of organisms and biological processes, by acting through the modulation of levels of protein expression. Because each miRNA can regulate expression of a distinct set of genes, miRNA expression can shape the repertoire of proteins that are 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 might lead to disease. In our lab we are studying the role of DNA methylation, transcription factors and miRNAs in the differentiation and function of cells of the immune system, with a special focus on T lymphocytes and mast cells.

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 nel 1988 e ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità di Roma e al Basel Institute for Immunology di Basilea, dove è stato membro dal 1997 al 2000. Dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB dove ha anche stabilito il Centro di Immunologia Medica nel 2016. A febbraio 2017 è stata nominata Professore di Immunologia Medica presso la Scuola Politecnica Federale di Zurigo. Tra i suoi contributi scientifici vi è un metodo per coltivare le cellule dendritiche, la scoperta che nell'uomo i linfociti Th1, Th2 e Th17 esprimono diversi recettori per le chemochine, la definizione dei linfociti della memoria centrale ed effettrice, dei linfociti Th22 della pelle, e di due tipi diversi di linfociti Th17. Nel modello animale, le sue ricerche hanno dimostrato che le cellule NK, i linfociti T helper and i linfociti T citotossici possono migrare nei linfonodi reattivi dove modulano la risposta immunitaria e che i linfociti Th17 encefalitogenici utilizzano il recettore CCR6 per entrare nel CNS attraverso il plesso coroideo. 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. Dal marzo 2013 al marzo 2015 è stata Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia ed è attualmente Presidente eletto della Federazione Europea delle Società di Immunologia (EFIS). Nel 2018 è diventata membro del Consiglio Nazionale della Ricerca del Fondo Nazionale Svizzero (FNS).

Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome in 1988, and performed post-doctoral work at the Istituto Superiore di Sanità in Rome and at the Basel Institute for Immunology, where she was a member from 1997 to 2000. Since 2000 she is Group leader of the Cellular Immunology Laboratory at the IRB where she has also established the Center of Medical Immunology. Since 2017, she is Full Professor in Medical Immunology at the ETH Zurich and at the Università della Svizzera italiana (USI), Lugano (joint professorship). Among her original contributions are the development of a method to culture human dendritic cells, the discovery that human Th1, Th2 and Th17 cells express distinct sets of chemokine receptors, the definition of central and effector memory T cell subsets, of skin-homing Th22 cells and of two distinct types of Th17 cells. In the mouse sys-

tem, her work has shown that NK cells, T helper cells, and cytotoxic T cells can migrate to inflamed lymph nodes, where they profoundly modulate T cell responses, and that encephalitogenic Th17 cells use CCR6 to enter the CNS through the choroid plexus. 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 Study of Neurodegenerative Diseases in 2010. She was elected member of the German Academy of Science Leopoldina in 2009 and of EMBO in 2011. From March 2013 to March 2015 she was president of the Swiss Society for Allergology and Immunology and is currently President elect of the European Federation of Immunological Societies (EFIS). In 2018, she became member of the National Research Council of the Swiss National Science Foundation (SNSF).



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Federica Sallusto, PhD > federica.sallusto@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Camilla Basso, PhD - Antonino Cassotta, PhD student - Corinne De Gregorio, PhD student - Greta Durini, Master student - Jérémie Goldstein, PhD - Mengyun Hu, PhD student - Sandra Jovic, Technician - Roberta Marzi, PhD - Federico Mele, Staff scientist - Sara Natali, PhD student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Laura Terzaghi, Technician - Daniela Vaqueirinho, 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. Recentemente, abbiamo identificato condizioni per modificare le cellule T umane utilizzando il sistema CRISPR/Cas9. Questo sistema ha un grande potenziale non solo per definire i meccanismi fisiologici di attivazione, differenziazione e plasticità delle cellule T, ma anche per produrre cellule T più efficaci per l'immunoterapia.

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 are expected to provide relevant information for the design of new and more effective vaccine strategies. We are also characterizing human T cells that are induced by commensal microbes to define their functional properties and pattern of reactivity in the steady state and in inflammatory conditions. By applying the same experimental approaches, we conduct 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 and how not harmful environmental antigens or self-antigens can cause pathology (allergy and autoimmunity) in some individuals. Recently, we have identified conditions for efficient gene knock in human T cells using the CRISPR/Cas9 system. The system has great potential not only to define physiological mechanisms of T cell activation, differentiation and plasticity, but also to find ways to engineer more effective T cells for 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. Al Theodor Kocher Institut dell'Università di Berna 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 in 1985. As postdoc at the Theodor-Kocher-Institute in Bern, 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 received 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:

Sylvia Thelen, PhD - Rafet Ameti, PhD student - Sabrina Casella, PhD student - Matteo Napoli, Master student - Diego Pizzagalli, PhD student - Egle Radice, PhD student - Paola Antonello, PhD student.

Tema della ricerca

Durante lo sviluppo dei 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'organismo e nella sorveglianza immunitaria. Questo movimento è orchestrato dal sistema delle chemochine. Anche le cellule non ematopoietiche utilizzano tale sistema per orientarsi, ad esempio, durante la neovascolarizzazione. Molti tumori esprimono recettori di chemochine e utilizzano le chemochine per invadere i tessuti e metastasi.

Le chemochine, prodotte localmente, sono comunemente presentate sulla superficie dei tessuti limitrofi al fine di formare gradienti vicini alla fonte (~100-150 µm) lungo i quali le cellule possono migrare attraverso l'attivazione di recettori specifici accoppiati alle G-proteine. Un aspetto importante per il mantenimento ed il confinamento locale dei gradienti è la necessità di rimuovere la chemochina in apposizione alla fonte di produzione. I recettori atipici delle chemochine (ACKRs) sono stati recentemente classificati come un gruppo di recettori strutturalmente correlati ai recettori classici delle chemochine, ma agiscono principalmente mediando la degradazione delle chemochine promuovendo così la migrazione delle cellule.

Attraverso l'attività di scavenging, ACKRs possono promuovere 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 lega CXCL12 con affinità superiore rispetto a CXCR4, modula l'attività di quest'ultimo tramite la disponibilità di CXCL12. Il laboratorio studia il ruolo di ACKR3 nella formazione e nel mantenimento dei gradienti locali nei tessuti linfatici per lo sviluppo di una risposta immunitaria umorale efficiente. Inoltre il team investiga la funzione di ACKR3 nello sviluppo dei tumori.

Risultati recenti hanno evidenziato che ACKR3 può svolgere un ruolo fondamentale nella diffusione del linfoma e potrebbe quindi essere un potenziale bersaglio per un intervento terapeutico.

Research Focus

Cell migration and positioning is principal feature in the organization of multicellular organisms. Cells migrate along predefined gradients to find their destinations. In adults, the most prominent cell movement is the continuous migration of immune cells during immune surveillance and host defense after infection. The chemokine system plays a critical role in these processes by orchestrating cell migration. In addition, the chemokine system can guide non-hematopoietic cells, e.g. during neovascularization. Many tumors express chemokine receptors and use chemokines for tissue invasion and metastasis.

Locally produced chemokines are presented on the surface of cells or extracellular matrix to form haptotactic gradients in close vicinity of the source (~100-150µm). Cells are guided by the gradients 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. Atypical chemokine receptors (ACKRs), recently defined as a separate group of receptors, which are structurally related to typical chemokine receptors, act mainly as sinks for chemokines. Through the scavenging activity, ACKRs can promote cell migration.

Since its discovery as receptor for CXCL12, ACKR3 (formerly CXCR7) emerged as critical regulator of the CXCL12/CXCR4 axis. ACKR3, which binds CXCL12 with higher affinity than CXCR4, modulates the activity of CXCR4 through the availability of CXCL12. The team is investigating on one side the role of ACKR3 in the formation and maintenance of local gradients in lymphoid tissue in the generation of efficient humoral immune responses; on the other side, the laboratory explores the function of ACKR3 in tumor development. Recent findings revealed that ACKR3 plays a critical role in lymphoma dissemination and might therefore be a potential target for therapeutic intervention.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Mariagrazia Uguccioni, MD

Chemokine ed 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 "Chemokine ed Immunità" presso l'IRB, e vicedirettore dell'istituto dal 2010. Dal 2016 è Professore Straordinario presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Humanitas University (Milano, IT). Nominata membro dell'Accademia delle Scienze di Bologna nel 2009 per i suoi studi sull'importanza delle chemochine nella patologia umana, Mariagrazia Uguccioni continua a studiare vari aspetti di ematologia e immunologia. 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, sono alcuni degli argomenti studiati dal suo gruppo. Recentemente, gli studi si concentrano principalmente sull'attività delle chemochine nella patologia umana – infiammazione, tumori e infezioni - continuando a studiare i meccanismi molecolari che portano allo sviluppo della sinergia tra molecole dell'infiammazione e chemochine nell'attivazione dei globuli bianchi, e le modificazioni cellulari che portano a mal funzionamento dei recettori delle chemochine nell'infiammazione cronica.

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. In 2016 she has been nominated extraordinary Professor at the Medical faculty of Humanitas University (Milan, IT). She was elected Member of the Bologna Academy of Science in 2009 for her studies on the relevance of chemokines in human pathology. Mariagrazia Uguccioni's research covers various 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. Her group continue focusing on chemokine activities in human inflammatory diseases, tumours, and infections, and is recently dissecting the mechanisms leading to chemokine synergism in leukocytes, and the modifications occurring in leukocytes from patients with chronic inflammatory conditions, which lead to dysfunction of the chemokine receptors.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Mariagrazia Uguccioni, MD

> mariagrazia.uguccioni@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Valentina Cecchinato, PhD - Gianluca D'Agostino, PhD student - Maria Gabriela Danelon, Technician - Ajay Panakal, technician - Edisa Pirani, PhD student. Studenti di PhD in visita / Visiting PhD students: Ylenia Silvestri (Italy).

Tema della ricerca

Il nostro interesse di ricerca rimane focalizzato sul traffico cellulare nella fisiologia e patologia umana, con particolare attenzione ai meccanismi che regolano la modulazione dell'espressione e dell'attività delle chemochine, molecole chiave nel controllo della migrazione cellulare, e dei loro recettori. 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. Numerose evidenze sperimentali mostrano il diretto coinvolgimento di recettori delle chemochine in molte condizioni patologiche, e rendendo questa famiglia di recettori un possibile bersaglio di una nuove e mirate terapie farmacologiche.

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 allarmine) contribuiscono al reclutamento di globuli bianchi circolanti nel sito infiammatorio. Vari meccanismi regolano la risposta infiammatoria e 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 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 croniche, come ad esempio l'Artrite Reumatoide e la Spondilite Anchilosante, sul ruolo che questi complessi hanno nello sviluppo della malattia e su come si possa intervenire per favorire la risoluzione dell'infiammazione. Recentemente abbiamo dimostrato che anche l'attività dei recettori per le chemochine può essere influenzata da uno stato di attivazione cronica del sistema immunitario. Questi ulteriori studi sul traffico leucocitario, possono favorire lo sviluppo di nuove terapie in pazienti con infezioni persistenti, favorendo il ripristino delle funzioni di popolazioni cellulari attive nella risposta immunitaria.

Research Focus

Our research interest remains focused on cell trafficking in human physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of chemokine expression and activity, in order to identify novel therapeutic target for pharmacological intervention. Chemokines are secreted proteins, 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 alarmins) 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 chronic inflammatory diseases, such as Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis, and on the role, chemokine heterocomplexes may have on the development of the disease. In parallel to the study of chemokine activities, we are now focusing on the modulation of the activity of chemokine receptors, that might occurs in chronic inflammation. These studies might shed new light on novel pharmacological interventions aimed at dampening and resolving inflammation.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Luca Varani, PhD

Biologia strutturale

Structural Biology

Luca Varani si è laureato in chimica all'università di Milano e ha ottenuto un dottorato di ricerca al prestigioso MRC-Laboratory of Molecular Biology (Cambridge, UK) usando biologia molecolare e strutturale per studiare le interazioni RNA-proteina. Durante il PhD ha contribuito a dimostrare il ruolo chiave giocato dal RNA nella regolazione dell'espressione genica. Le numerose pubblicazioni di alto livello, culminate nella determinazione della più grande struttura tridimensionale ottenuta, fino ad allora, tramite la risonanza magnetica, gli hanno permesso di ottenere una posizione a Stanford con una "long term EMBO fellowship", riservata ai migliori giovani biologi molecolari europei. In California Luca Varani ha completato il primo studio di risonanza magnetica sui complessi TCR/pMHC, proteine chiave del sistema immunitario.

Dall'ottobre 2007 guida il gruppo di biologia strutturale dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) di Bellinzona. L'attività principale riguarda la caratterizzazione delle interazioni tra patogeni ed anticorpi, molecole del sistema immunitario in grado di curare e proteggere da malattie. Il gruppo cerca di scoprire le caratteristiche molecolari che permettono ad un dato anticorpo di eliminare un patogeno. Gli studi si concentrano principalmente su "malattie orfane" come il virus Dengue, Zika, le malattie prioniche e forme rare di leucemia. L'approccio NMR sviluppato a Stanford è stato spinto avanti all'IRB, dove informazioni sperimentali guidano e validano simulazioni al computer che permettono di ottenere la struttura atomica tridimensionale di anticorpi e patogeni.

Il gruppo è riuscito a modificare un anticorpo esistente aumentandone 50 volte l'efficacia contro il virus Dengue utilizzando, per la prima volta, solo informazioni computazionali. Ha anche completato uno dei rari studi NMR su anticorpi, mostrando come l'anticorpo interferisca con la funzionalità del patogeno alterandone la flessibilità. Lo stesso approccio ha permesso di costruire un anticorpo bispecifico che neutralizza il virus Zika e non gli permette di evadere il sistema immunitario, nonché un bispecifico che cura i prioni anche quando segni di neurodegenerazione sono già evidenti in test cellulari. Il gruppo ha avuto recenti pubblicazioni di alto impatto in riviste come *Cell* e si caratterizza per l'approccio fortemente multidisciplinare che varia dalla determinazione sperimentale di strutture molecolari agli esperimenti cellulari, dalla biologia computazionale alla produzione e modifica razionale di proteine ed anticorpi, dalla sintesi di nanoparticelle alla microscopia elettronica.

Luca Varani graduated in chemistry at the University of Milan (Italy) and obtained a PhD degree at the prestigious MRC-Laboratory of Molecular Biology (University of Cambridge, UK) using molecular and structural biology to study RNA-protein interactions. He contributed to show the key role played by RNA in regulation of gene expression and how RNA itself can be a valid therapeutic target against dementia. His numerous high caliber publications, culminated in the determination of the largest NMR structure available at the time, allowed him to move to Stanford with a "long term EMBO fellowship", reserved to the best young molecular biologists in Europe. In California, Luca Varani completed the first magnetic resonance study on TCR/pMHC, key proteins of the immune system.

Since October 2007 he leads the Structural Biology group of the Institute for Research in Biomedicine (Bellinzona, CH). The main research activity involves the characterization of interactions between pathogens and antibodies, molecules of the immune system capable of curing and protecting from illness. His group strives to understand the molecular properties that allow a given antibody to eliminate a pathogen. Studies involve mainly rare and neglected diseases such as Dengue or Zika virus, Prion or rare form of Leukemias. The NMR approach developed at Stanford was pushed forward at the IRB, where computational techniques allow discovering which part of the pathogen is recognized by antibodies. Experimentally guided and validated computational simulations yield the atomic three-dimensional structure of antibody/pathogen complexes. The group managed to rationally modify an existing antibody utilizing, for the first time, only computational tools, thus, increasing its ability to neutralize Dengue virus by 50 fold. It also completed one of the rare studies on antibody flexibility, showing how the antibody interferes with the pathogen altering its flexibility. More recently, the same approach led to the design of a bispecific antibody capable of preventing Zika virus escape mechanisms and another bispecific that can cure prion disease even when signs of neurodegeneration are already evident in cellular assays. The group has had recent high impact publications in journals such as Cell, Science, Nat. Mol. Biol. and PNAS.

The group uses a highly multidisciplinary approach, varying from structure determination to cellular experiments, from computational biology to protein and antibody production and engineering, from synthesis of nanoparticles to confocal microscopy.

Tema della ricerca

Il nostro gruppo usa tecniche biochimiche, biofisiche e computazionali per capire come gli anticorpi, molecole del sistema immunitario, riconoscano e sconfiggano i patogeni. Queste informazioni ci permettono di migliorare anticorpi esistenti o progettarne di nuovi, artificiali. Comprendere il funzionamento degli anticorpi ha anche rilevanza per lo sviluppo di vaccini, poiché essi mirano a generare una risposta anticorpale nell'individuo. Capire quale parte del patogeno venga riconosciuta dagli anticorpi più efficaci permette di scoprire e bloccare i punti nevralgici del patogeno stesso. Ci occupiamo in particolare di malattie "orfane", che non attirano l'attenzione dell'industria farmaceutica, come la febbre Dengue, Zika, le malattie prioniche o alcune forme rare di leucemia. Dengue e Zika sono virus tropicali in rapida espansione mentre il prione, balzato alla cronaca per i casi di "mucca pazza" negli anni '90, provoca una malattia neurodegenerativa incurabile e tuttora largamente sconosciuta. Il nostro gruppo adotta un approccio fortemente multidisciplinare per studiare funzione e struttura atomica tridimensionale di anticorpi e patogeni, integrando dati biochimici, validazione strutturale sperimentale e simulazioni computazionali. La Biologia Strutturale Computazionale, in particolare, è un campo in rapido sviluppo che diventerà sempre più diffusa e determinante nel prossimo futuro. Per ora, tuttavia, le predizioni computazionali non sono sempre accurate, per cui è fondamentale guidarle e validarle con esperimenti di laboratorio. La sinergia tra simulazioni computazionali e tecniche classiche di biofisica, biologia molecolare e biologia cellulare permette di combinare il meglio dei due approcci: la velocità e il basso costo del computer con l'affidabilità e rigore della validazione sperimentale. È opinione diffusa tra gli scienziati che il connubio tra computer e laboratorio rappresenti il futuro delle scienze biomediche.

Research Focus

Our group uses computational, biochemical and biophysical tools to understand how antibodies, molecules of the immune system, can recognize and defeat pathogens. This information allows us to optimize existing antibodies or design new ones. Understanding how antibodies function also has implications for vaccine design, since vaccines aim to generate a protective antibody response in the individual. Discovering which part of a pathogen is recognized by the most effective antibodies allows identifying and blocking the key parts of the pathogen itself.

We work on rare diseases that do not attract investment from pharmaceutical companies such as Dengue and Zika, Prion diseases or rare forms of Leukemia. Dengue and Zika are tropical viruses in rapid expansion whereas Prion, famous in the 90s due to the Mad Cow scare, causes a fatal neurodegenerative disease with no cure and still poorly understood.

Our group studies the function and three-dimensional atomic structure of antibodies with a highly multidisciplinary approach that merges biochemical data, experimental structural information and computational simulations. Computational Structural Biology, in particular, is a rapidly developing and increasingly important field. At this time, however, computational predictions are not always accurate; it is therefore crucial to guide and validate them with experimental data. The synergy between computational simulations and classic biophysics, molecular and cellular biology combines the best of both approaches: the low cost and high speed of computers with rigorous and reliable experimental validation. It is common opinion among scientists that future biomedical sciences will require a combination of computational and experimental techniques



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri / Members:

Axel Martinelli, PhD - Federica Mazzola, PhD student - Mattia Pedotti, PhD - Luca Simonelli, PhD - Marco Bardelli, PhD.







Persone

People

PRESIDENTE ONORARIO

HONORARY PRESIDENT

Giorgio Nosedà

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (fino a novembre 2018)

FOUNDATION COUNCIL

(until November 2018)

Gabriele Gendotti, President *

Mario Branda, Vice-President *

Paolo Agustoni *

Claudio Bassetti

Franco Cavalli

Boas Erez *

Bernard Keller *

Carlo Maggini

Dario Neri

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

* Membro del Comitato Esecutivo

** Member of the Executive Committee*

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (da dicembre 2018)

FOUNDATION COUNCIL

(from December 2018)

Gabriele Gendotti, President *

Rudolf Aebersold

Mario Branda, Vice-President *

Paolo Agustoni *

Claudio Bassetti

Franco Cavalli

Boas Erez *

Nouria Hernandez

Bernard Keller *

Carlo Maggini

Dario Neri

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

* Membro del Comitato Esecutivo

** Member of the Executive Committee*

CONSIGLIO SCIENTIFICO

SCIENTIFIC

ADVISORY BOARD

Vincenzo Cerundolo

University of Oxford (UK)

Reinhold Förster

Hannover Medical School (DE)

Margot Thome Miazza

University of Lausanne (CH)

Cesare Montecucco

University of Padua (IT)

Sjaak Heefjes

Netherlands Cancer Institute (NL)

AMMINISTRAZIONE

ADMINISTRATION

Antonio Lanzavecchia, Director

Mariagrazia Uguccioni, Vice-Director

Guido Turati

Ombretta Bardelli
Fosca Bognuda
Maryse Letiembre
Franziska Lupatini
Jelena Markovic
Elena Napolione Herbst
Gabriella Orlando
Melania Osto
Sarah Reist
Francesca Spaini
Jessica Roberti Zanellato

**UFFICIO TRASFERIMENTO
TECNOLOGICO**
TECHNOLOGY TRANSFER OFFICE
Andrea Foglia

DIRETTORI DI LABORATORIO
GROUP LEADERS
Andrea Cavalli
Petr Cejka
Roger Geiger
Santiago F. González
Fabio Grassi
Greta Guarda
Antonio Lanzavecchia
Maurizio Molinari
Silvia Monticelli
Federica Sallusto
Marcus Thelen
Mariagrazia Uguccioni
Luca Varani

RICERCATORI
RESEARCHERS
Roopesh Anand
Sonia Barbieri
Marco Bardelli
Camilla Basso
Marco Benvenuto
Timothy Jan Bergmann
Fernando Pablo Canale
Elda Cannavò Cejka
Valentina Cecchinato
Michele Chirichella
Mathilde Foglierini Perez
Carmela Galli Molinari
Jérémie Goldstein
Swagata Halder
Sean Michael Howard
Hanif Javanmard Khameneh
Cristina Leoni
Lepakshi
Sara Maffei
Axel Martinelli
Roberta Marzi
Miloš Matković
Federico Mele
Samuele Notarbartolo
Mattia Pedotti
Lisa Perruzza

Luca Piccoli
Kathrin Pieper
Debora Pinna
Dora Pinto
Tanja Rezzonico Jost
Elsa Rottoli
Jacopo Sgrignani
Luca Simonelli
Tatiana Soldà
Francesco Strati
Sylvia Thelen

STUDENTI
STUDENTS
Ananya Acharya
Rafet Ameti
Paola Antonello
Niccolò Bianchi
Sabrina Casella
Antonino Cassotta
Ilaria Ceppi
Yiwei Chen
Gianluca D'Agostino
Corinne De Gregorio
Stefan Emming
Yagmur Farsakoglu
Enrico Fassi
Berenice Fischer
Ilaria Fregno
Maura Garofalo
Concetta Guerra
Mengyun Hu
Wenjie Jin
Michael Kramer
Irene Latino
Marisa Loi
Alessandro Marazza
Cassandra Margotta
Federica Mazzola
Daniel Molina Romero
Sara Montagner
Sara Natali
Miguel Palomino
Philipp Paparoditis
Michela Perotti
Edisa Pirani
Diego Pizzagalli
Alain Pulfer
Egle Radice
Marco Raffaelli
Sara Ravasio
Giordano Reginato
Ylenia Silvestri
Joshua Hoong Yu Tan
Daniela Vaqueirinho
Pedro Ventura
Lucia Vincenzetti
Tommaso Virgilio
Tobias Wolf
Giada Zoppi

TECNICI

TECHNICIANS

Maria Gabriela Danelon - Sargenti
Elisa Fasana
Blanca Maria Fernandez Rodriguez
Nicolas Fonta
Isabella Giacchetto-Sasselli
Sandra Jovic
Luana Perlini
Chiara Silacci Fregni
Laura Terzaghi
Alessandro Zenobi

LABORATORIO DI CITOMETRIA E MICROSCOPIA

IMAGING FACILITY

David Jarrossay
Diego Morone

LABORATORIO PRODUZIONE PROTEINE

GEPP FACILITY

Laurent Perez
Jessica Marcandalli

LABORATORIO BIOINFORMATICA

BIOINFORMATICS FACILITY

Murodzhon Akhmedov
Ivo Kwee

STABULARIO

ANIMAL HOUSE FACILITY

Ghassan Bahnan
Sara Cusumano
Michael Di Iorio
Toma Kobkyn
Sara Maffei
Sameh Saad
Andrea Trotta

SERVIZI DI SUPPORTO

SUPPORT STAFF

Ronnie Baccalà
Beatrice Pasteris
Lisa Pasteris
Mauro Pasteris

SUPPORTO INFORMATICO

IT SUPPORT

Andrea Dellavia (TI-EDU)
Ivano Di Remigio (TI-EDU)
Pavel Spiridonov (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
Helena Burnstein
Carlo Salvi – Casal
COMEL Foundation
Fondazione ADIUVARE
Fondazione Bangerter
Fondazione Ceschina
Fondazione Daccò
Fondazione del Ceresio
Fondazione Coromandel
Fondazione Fidinam
Fondazione Gelu
Fondazione Henry Krenter
Fondazione Novartis
Fondazione per lo studio
delle malattie neurodegenerative
Fondazione Synapsis
The Gabriele Charitable Trust
Augusto Gallera
GGG Foundation
Kurt and Senta Herrmann – Stiftung
Mäxi Stiftung
Sergio Monti
Pina Petroli SA
Ricerca Svizzera contro il Cancro
Fondazione San Salvatore
Società svizzera sclerosi multipla
Vontobel-Stiftung

AMICI DELL'ISTITUTO

FRIENDS OF THE INSTITUTE

Suntis SA
Altri / *Others*

Dati finanziari 2018 (in Franchi svizzeri)

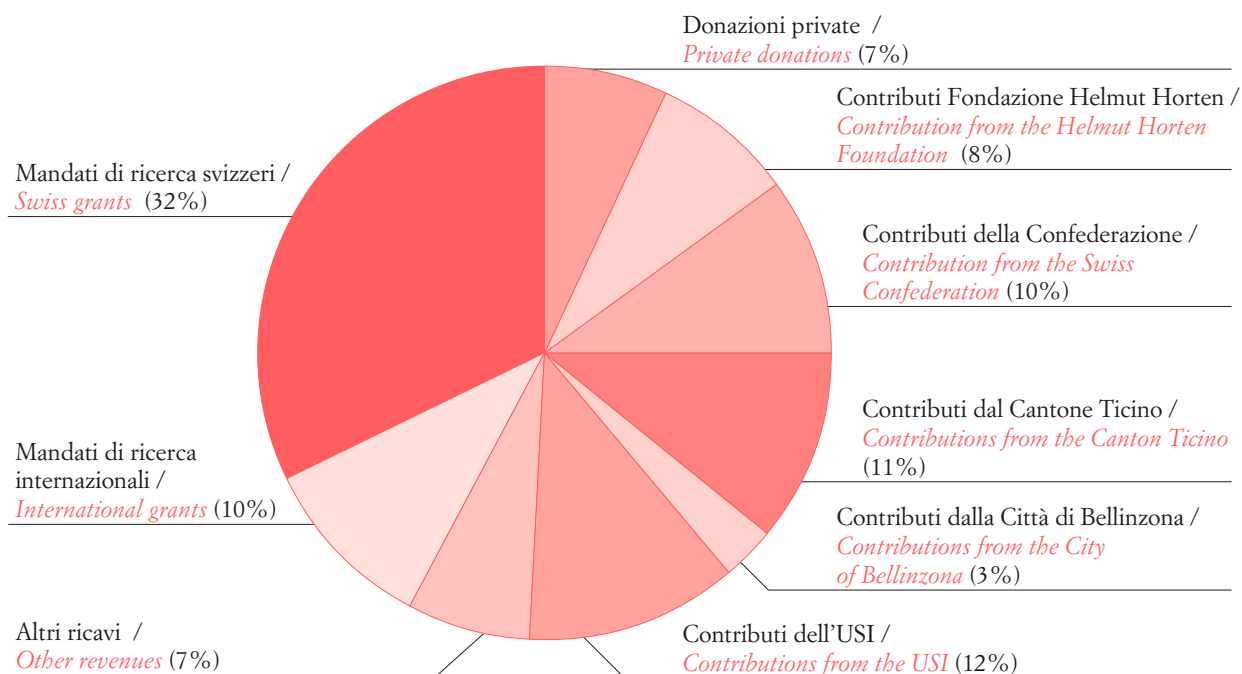
Financial Data 2018 (in Swiss Francs)

Dopo l'arrivo negli ultimi 2 anni di tre nuovi gruppi di ricerca, il 2018 ha rappresentato un anno di consolidamento delle attività di ricerca che sono aumentate raggiungendo la cifra di CHF 8,3 milioni, pari a una quota del 42% dell'intero budget della Fondazione.

Nel corso del 2018 è inoltre proseguita la costruzione della nuova sede dell'IRB che dovrebbe essere terminata per l'inizio del 2021. L'investimento complessivo è pari a ca. CHF 60 milioni, di cui CHF 48 milioni per lo stabile e CHF 12 milioni per attrezzature e arredamenti. Un terzo dell'immobile sarà destinato alla locazione a favore dello IOR (Istituto Oncologico di Ricerca) e del NSI (Laboratori di neuroscienze biomediche dell'Istituto di Neuroscienze Cliniche della Svizzera Italiana).

After the arrival of three new research groups in the last 2 years, 2018 represented a year of consolidation of the research activities that increased reaching CHF 8.3 million, i.e., 42% of the entire budget of the IRB Foundation. During 2018, the construction of the new IRB headquarters continued. The construction site should be completed by the beginning of 2021. The total investment amounts to approx. CHF 60 million, of which CHF 48 million for the building and CHF 12 million for its equipment and furnishings. One third of the building will be leased to the IOR (Institute of Oncology Research) and Laboratory for Biomedical Neurosciences (LBN) of the Neurocenter of Southern Switzerland (NSI).

Contributi per fonte 2017 / Funding by source 2018



Bilancio al 31 dicembre 2018

(in Franchi svizzeri)

Balance Sheet as of December 31, 2018

(In Swiss Francs)

ATTIVO / ASSETS	31.12.2018	31.12.2017
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	15'466'179	18'800'309
2. Crediti / <i>Receivables</i>	1'542'473	1'053'205
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	3'614'598	3'890'128
Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	20'623'250	23'743'642
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Immobilizzi finanziari / <i>Financial assets</i>	10'844	10'824
6. Immobilizzi / <i>Buildings</i>	11'298'883	5'366'398
7. Altri immobilizzi / <i>Other fixed assets</i>	1	1
Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	11'322'228	5'389'723
Totale attivo / <i>Total Assets</i>	31'945'478	29'133'365

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2018	31.12.2017
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Payables for goods and services</i>	1'467'964	1'185'731
2. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	5'356'763	4'465'081
3. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	5'718'992	5'745'225
4. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	1'000'262	1'102'973
5. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	432'992	357'910
Capitale di terzi a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	13'976'973	12'856'920
6. Fondo Nuovo IRB / <i>Fund for New Building</i>	6'300'000	5'300'000
Capitale di terzi a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	6'300'000	5'300'000
7. Capitale di dotazione / <i>Capital Resources</i>	10'076'446	7'828'820
9. Fondo Strategico / <i>Strategic Fund</i>	1'500'000	3'100'000
10. Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	92'059	47'625
Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	11'668'505	10'976'445
Totale passivo / <i>Total Liabilities</i>	31'945'478	29'133'365

Conto economico esercizio 2018

(in Franchi svizzeri)

Profit and Loss Account for the year 2018

(In Swiss Francs)

RICAVI / REVENUES	2018	2017
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'925'000	1'994'700
2. Contributi USI / <i>Contributions from USI</i>	2'367'068	2'623'042
3. Contributi Canton Ticino / <i>Contribution from the Canton Ticino</i>	2'188'285	2'188'285
4. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contribution from the City of Bellinzona</i>	622'280	632'240
5. Contributi Fondazione Helmut Horten / <i>Contributions from the Helmut Horten Foundation</i>	1'500'000	1'500'000
6. Altri Contributi / <i>Other Contributions</i>	1'351'579	1'998'296
7. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	8'309'428	8'044'613
8. Overheads progetti / <i>Overheads projects</i>	732'595	456'512
9. Altri ricavi / <i>Other Revenues</i>	705'345	558'609
Totale ricavi d'esercizio / <i>Total Revenues</i>	19'701'580	19'996'297

COSTI / COSTS		
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	10'309'755	9'677'784
2. Materiale di consumo / <i>Consumables</i>	2'206'756	2'259'500
3. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'526'000	1'551'090
4. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	800'287	846'646
5. Investimenti / <i>Investments</i>	890'001	985'579
6. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	1'221'107	941'352
7. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travels, Congresses and Guests</i>	386'545	451'000
8. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	1'775'406	2'459'790
Totale costi d'esercizio / <i>Total operational costs</i>	19'115'857	19'172'741

Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / <i>Margin before depreciation, amortisation and non operational items</i>	585'723	823'556
Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	0	431'148
Risultato operativo / <i>Operating result</i>	585'723	392'408
Incremento Fondi / <i>Fund increase</i>	1'600'000	1'400'000
Contributi straordinari per Nuovo IRB / <i>Extraordinary contributions for New Building</i>	-1'000'000	-1'000'000
Risultato Accessorio e costi straordinari / <i>Total non operational and financial items and extraordinary costs</i>	-106'336	-55'217
Risultato Accessorio / <i>Total non operational and financial items</i>	493'663	344'783

RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT	92'059	47'625
--	---------------	---------------





KG 5000

KG 5000

KG 6080

2.70

0

RAYMOND

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 91 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, 91 PhD thesis have been successfully defended.

Bodo Grimbacher

“Monogenetic causes for antibody deficiencies: How inflammation impairs specific antibody production”

Center for Chronic Immunodeficiency, University of Freiburg, Freiburg (DE) / 11.10.2017

Antonella De Matteis

“Regulation and function of the ER-Golgi contact site”

Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), University of Napoli Federico II, Pozzuoli (IT) / 17.11.2017

Alexander Flügel

“The leptomeninges: a checkpoint for autoimmune effector T cells on their way into the CNS”

University Medical Center Göttingen, Göttingen (DE) / 06.12.2017

Ronen Alon

“Chemotactic cues and mechanical barriers for transendothelial migration of leukocytes and tumor cells”

Weizmann Institute of Science, Rehovot (IL) / 18.01.2018

Martin Jinek

“CRISPR-Cas genome editors: from mechanisms to applications”

University of Zürich, Zürich (CH) / 15.02.2018

Stuart Tangye

“How much is enough? Hyperactive PI3K signaling and immune dysregulation”

Garvan Institute of Medical Research, Sydney (AU) / 14.03.2018

Lorraine Symington

“Role of the Mre11-Rad50-Xrs2 complex in the DNA damage response”

Columbia University, New York (US) / 18.04.2018

Clare Lloyd

“Immune regulation in the airways”

Imperial College London, London (UK) / 07.06.2018

Characterization of a chimeric chemokine as a specific ligand for ACKR3.

Characterization of a chimeric chemokine as a specific ligand for ACKR3.

Ameti, R., S. Melgrati, E. Radice, E. Cameroni, E. Hub, S. Thelen, A. Rot and M. Thelen
J Leukoc Biol. 2018; 104:391-400.

Methods to Study DNA End Resection I: Recombinant Protein Purification.

Anand, R., C. Pinto and P. Cejka
Methods Enzymol. 2018; 600:25-66.

Role of CXCL13 and CCL20 in the recruitment of B cells to inflammatory foci in chronic arthritis.

Armas-Gonzalez, E., M. J. Dominguez-Luis, A. Diaz-Martin, M. Arce-Franco, J. Castro-Hernandez, G. Danelon, V. Hernandez-Hernandez, S. Bustabad-Reyes, A. Cantabrana, M. Ugucioni and F. Diaz-Gonzalez
Arthritis Res Ther. 2018; 20:114.

An immunoregulatory and tissue-residency program modulated by c-MAF in human TH17 cells.

Aschenbrenner, D., M. Foglierini, D. Jarrossay, D. Hu, H. L. Weiner, V. K. Kuchroo, A. Lanzavecchia, S. Notarbartolo and F. Sallusto
Nat Immunol. 2018; 19:1126-1136.

A bispecific immunotweezer prevents soluble PrP oligomers and abolishes prion toxicity.

Bardelli, M., K. Frontzek, L. Simonelli, S. Hornemann, M. Pedotti, F. Mazzola, M. Carta, V. Eckhardt, R. D'Antuono, T. Virgilio, S. F. Gonzalez, A. Aguzzi and L. Varani
PLoS Pathog. 2018; 14:e1007335.

Influenza hemagglutinin membrane anchor.

Benton, D. J., A. Nans, L. J. Calder, J. Turner, U. Neu, Y. P. Lin, E. Ketelaars, N. L. Kallewaard, D. Corti, A. Lanzavecchia, S. J. Gamblin, P. B. Rosenthal and J. J. Skehel
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115:10112-10117.

Chemical stresses fail to mimic the unfolded protein response resulting from luminal load with unfolded polypeptides.

Bergmann, T. J., I. Fregno, F. Fumagalli, A. Rinaldi, F. Bertoni, P. J. Boersema, P. Picotti and M. Molinari
J Biol Chem. 2018; 293:5600-5612.

Three branches to rule them all? UPR signaling in response to chemically- versus misfolded proteins-induced ER stress.

Bergmann, T. J. and M. Molinari
Biol Cell. 2018; 110:197-204.

Regulatory control of DNA end resection by Sae2 phosphorylation.

Cannavo, E., D. Johnson, S. N. Andres, V. M. Kissling, J. K. Reinert, V. Garcia, D. A. Erie, D. Hess, N. H. Thoma, R. I. Enchev, M. Peter, R. S. Williams, M. J. Neale and P. Cejka
Nat Commun. 2018; 9:4016.

The transcription factor Rfx7 limits metabolism of NK cells and promotes their maintenance and immunity.

Castro, W., S. T. Chelbi, C. Niogret, C. Ramon-Barros, S. P. M. Welten, K. Osterheld, H. Wang, G. Rota, L. Morgado, E. Vivier, M. E. Raeber, O. Boyman, M. Delorenzi, D. Barras, P. C. Ho, A. Oxenius and G. Guarda
Nat Immunol. 2018; 19:809-820.

Redox-Mediated Mechanisms Fuel Monocyte Responses to CXCL12/HMGB1 in Active Rheumatoid Arthritis.

Cecchinato, V., G. D'Agostino, L. Raeli, A. Nerviani, M. Schiraldi, G. Danelon, A. Manzo, M. Thelen, A. Ciurea, M. E. Bianchi, A. Rubartelli, C. Pitzalis and M. Ugucioni
Front Immunol. 2018; 9:2118.

Insight on the regulation of chemokine activities.

Cecchinato, V. and M. Ugucioni
J Leukoc Biol. 2018; 104:295-300.

Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer.

Chen, J., I. Guccini, D. D. Mitri, D. Brina, A. Revandkar, M. Sarti, E. Pasquini, A. Alajati, S. Pinton, M. Losa, G. Civenni, C. V. Catapano, J. Sgrignani, A. Cavalli, R. D'Antuono, J. M. Asara, A. Morandi, P. Chiarugi, S. Crotti, M. Agostini, M. Montopoli, I. Masgras, A. Rasola, R. Garcia-Escudero, N. Delaleu, A. Rinaldi, F. Bertoni, J. Bono, A. Carracedo and A. Alimonti
Nat Genet. 2018; 50:219-228.

Chemokine Heterocomplexes and Cancer: A Novel Chapter to Be Written in Tumor Immunity.

D'Agostino, G., V. Cecchinato and M. Ugucioni
Front Immunol. 2018; 9:2185.

Lidocaine inhibits cytoskeletal remodelling and human breast cancer cell migration.

D'Agostino, G., A. Saporito, V. Cecchinato, Y. Silvestri, A. Borgeat, L. Anselmi and M. Ugucioni

British Journal of Anaesthesia. 2018; 121:962-968.

BRCA2 controls DNA:RNA hybrid level at DSBs by mediating RNase H2 recruitment.

D'Alessandro, G., D. R. Whelan, S. M. Howard, V. Vitelli, X. Renaudin, M. Adamowicz, F. Iannelli, C. W. Jones-Weinert, M. Lee, V. Matti, W. T. C. Lee, M. J. Morten, A. R. Venkitaraman, P. Cejka, E. Rothenberg and F. d'Adda di Fagagna
Nat Commun. 2018; 9:5376.

A meiotic XPF-ERCC1-like complex recognizes joint molecule recombination intermediates to promote crossover formation.

De Muyt, A., A. Pyatnitskaya, J. Andreani, L. Ranjha, C. Ramus, R. Laureau, A. Fernandez-Vega, D. Holoch, E. Girard, J. Govin, R. Margueron, Y. Coute, P. Cejka, R. Guerois and V. Borde
Genes Dev. 2018; 32:283-296.

Modulation of innate and adaptive immunity by P2X ion channels.

Di Virgilio, F., A. C. Sarti and F. Grassi
Curr Opin Immunol. 2018; 52:51-59.

MicroRNAs as modulators of T cell functions in cancer.

Emming, S., M. Chirichella and S. Monticelli
Cancer Letters. 2018; 430:172-178.

ER-to-lysosome-associated degradation of proteasome-resistant ATZ polymers occurs via receptor-mediated vesicular transport.

Fregno, I., E. Fasana, T. J. Bergmann, A. Raimondi, M. Loi, T. Solda, C. Galli, R. D'Antuono, D. Morone, A. Danieli, P. Paganetti, E. van Anken and M. Molinari
EMBO J. 2018; 37: e99259.

Endoplasmic reticulum turnover: ER-phagy and other flavors in selective and non-selective ER clearance.

Fregno, I. and M. Molinari
F1000Res. 2018; 7:454.

False human cytomegalovirus IgG-positivity at prenatal screening.

Furione, M., A. Sarasini, A. Arossa, C. Fornara, D. Lillieri, L. Perez, M. Parea, M. Zavattoni, A. Spinillo, P. Marone and F. Baldanti
J Clin Virol. 2018; 104:34-38.

The danger signal extracellular ATP is involved in the immuno-mediated damage of alpha-sarcoglycan deficient muscular dystrophy.

Gazzerro, E., S. Baratto, S. Assereto, S. Baldassari, C. Panicucci, L. Raffaghello, P. Scudieri, D. De Battista, C. Fiorillo, S. Volpi, L. Chaabane, M. Malnati, G. Messina, S. Bruzzone, E. Traggiati, F. Grassi, C. Minetti and C. Bruno

Am J Pathol. 2018; 31150-31151.

Regulation of the beta-cell inflammasome and contribution to stress-induced cellular dysfunction and apoptosis.

Ghiasi, S. M., M. S. Dahllof, Y. Osmay, M. Osmay, K. K. Jakobsen, A. Aivazidis, B. Tyrberg, L. Perruzza, M. C. B. Prause, D. P. Christensen, M. Fog-Tonnesen, M. Lundh, F. Grassi, L. Chatenoud and T. Mandrup-Poulsen
Mol Cell Endocrinol. 2018; 478:106-114.

Distinct Compartmentalization of the Chemokines CXCL1 and CXCL2 and the Atypical Receptor ACKR1 Determine Discrete Stages of Neutrophil Diapedesis.

Girbl, T., T. Lenn, L. Perez*, L. Rolas, A. Barkaway, A. Thiriort, C. Del Fresno, E. Lynam, E. Hub, M. Thelen, G. Graham, R. Alon, D. Sancho, U. H. von Andrian, M. B. Voisin, A. Rot and S. Nourshargh
Immunity. 2018; 49:1062-1076.

The reductase TMX1 contributes to ERAD by preferentially acting on membrane-associated folding-defective polypeptides.

Guerra, C., G. Brambilla Pisoni, T. Solda and M. Molinari
Biochem Biophys Res Commun. 2018; 938 - 943.

Enhancing coevolution-based contact prediction by imposing structural self-consistency of the contacts.

Kassem, M. M., L. B. Christoffersen, A. Cavalli and K. Lindorff-Larsen
Sci Rep. 2018; 8:11112.

Disruption of an antimycobacterial circuit between dendritic and helper T cells in human SPPL2a deficiency.

Kong, X. F., R. Martinez-Barricarte, J. Kennedy, F. Mele, T. Lazarov, E. K. Deenick, C. S. Ma, G. Breton, K. B. Lucero, D. Langlais, A. Bousfiha, C. Aytekin, J. Markle, C. Trouillet, F. Jabot-Hanin, C. S. L. Arlehamn, G. Rao, C. Picard, T. Lasseau, D. Latorre, S. Hambleton, C. Deswarte, Y. Itan, K. Abarca, D. Moraes-Vasconcelos, F. Ailal, A. Ikinciogullari, F. Dogu, I. Benhsaien, A. Sette, L. Abel, S. Boisson-Dupuis, B. Schroder, M. C. Nussenzweig, K. Liu, F. Geissmann, S. G. Tangye, P. Gros, F. Sallusto, J. Bustamante and J. L. Casanova
Nat Immunol. 2018; 19:973-985.

Dissecting human antibody responses: useful, basic and surprising findings.

Lanzavecchia, A.
EMBO Mol Med. 2018; e8879.

T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons.

Latorre, D., U. Kallweit, E. Armentani, M. Foglierini, F. Mele, A. Cassotta, S. Jovic, D. Jarrossay, J. Mathis, F. Zellini, B. Becher, A. Lanzavecchia, R. Khatami, M. Manconi, M. Tafti, C. L. Bassetti and F. Sallusto
Nature. 2018; 562:63-68.

New insights in chemokine signaling.

Legler, D. F. and M. Thelen
F1000Res. 2018; 7:95.

Human cytomegalovirus (HCMV)-specific T-cell but not neutralizing or ELISA IgG antibody responses to glycoprotein complexes gB, gHgLgO, and pUL128L correlate with protection against high HCMV viral load reactivation in solid-organ transplant recipients.

Lilleri, D., P. Zelini, C. Fornara, F. Zavaglio, T. Rampino, L. Perez, E. Gabanti and G. Gerna
J Med Virol. 2018; 90:1620-1628.

Conformational Occlusion of Blockade Antibody Epitopes, a Novel Mechanism of GII.4 Human Norovirus Immune Evasion.

Lindesmith, L. C., M. L. Mallory, K. Debbink, E. F. Donaldson, P. D. Brewer-Jensen, E. W. Swann, T. P. Sheahan, R. L. Graham, M. Beltramello, D. Corti, A. Lanzavecchia and R. S. Baric
mSphere. 2018; 3:e00518-00517.

Variable domain N-linked glycosylation and negative surface charge are key features of monoclonal ACPA: implications for B-cell selection.

Lloyd, K. A., J. Steen, K. Amara, P. J. Titcombe, L. Israelsson, S. L. Lundstrom, D. Zhou, R. A. Zubarev, E. Reed, L. Piccoli, C. Gabay, A. Lanzavecchia, D. Baeten, K. Lundberg, D. L. Mueller, L. Klareskog, V. Malmstrom and C. Gronwall
Eur J Immunol. 2018; 48:1030-1045.

Eat it right: ER-phagy and recovER-phagy.

Loi, M., I. Fregno, C. Guerra and M. Molinari
Biochem Soc Trans. 2018; 699-706.

Human IFN-gamma immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23.

Martinez-Barricarte, R., J. G. Markle, C. S. Ma, E. K.

Deenick, N. Ramirez-Alejo, F. Mele, D. Latorre, S. A. Mahdaviani, C. Aytekin, D. Mansouri, V. L. Bryant, F. Jabot-Hanin, C. Deswarte, A. Nieto-Patlan, L. Surace, G. Kerner, Y. Itan, S. Jovic, D. T. Avery, N. Wong, G. Rao, E. Patin, S. Okada, B. Bigio, B. Boisson, F. Rapaport, Y. Seeleuthner, M. Schmidt, A. Ikinciogullari, F. Dogu, G. Tanir, P. Tabarsi, M. R. Bloursaz, J. K. Joseph, A. Heer, X. F. Kong, M. Migaud, T. Lazarov, F. Geismann, B. Fleckenstein, C. L. Arlehamn, A. Sette, A. Puel, J. F. Emile, E. van de Vosse, L. Quintana-Murci, J. P. Di Santo, L. Abel, S. Boisson-Dupuis, J. Bustamante, S. G. Tangye, F. Sallusto and J. L. Casanova
Sci Immunol. 2018; 3:ii: eaau6759.

An Unbiased Screen for Human Cytomegalovirus Identifies Neuropilin-2 as a Central Viral Receptor.

Martinez-Martin, N., J. Marcandalli, C. S. Huang, C. P. Arthur, M. Perotti, M. Foglierini, H. Ho, A. M. Dosey, S. Shriver, J. Payandeh, A. Leitner, A. Lanzavecchia, L. Perez and C. Ciferri
Cell. 2018; 174:1158-1171.

A silicon nanomembrane platform for the visualization of immune cell trafficking across the human blood-brain barrier under flow.

Mossu, A., M. Rosito, T. Khire, H. Li Chung, H. Nishihara, I. Gruber, E. Luke, L. Dehouck, F. Sallusto, F. Gosselet, J. L. McGrath and B. Engelhardt
J Cereb Blood Flow Metab. 2018; 271678X18820584.

Imaging Cell Interaction in Tracheal Mucosa During Influenza Virus Infection Using Two-photon Intravital Microscopy.

Palomino-Segura, M., T. Virgilio, D. Morone, D. U. Pizzagalli and S. Gonzalez
JoVE. 2018; e58355.

Molecularly specific detection of bacterial lipoteichoic acid for diagnosis of prosthetic joint infection of the bone.

Pickett, J. E., J. M. Thompson, A. Sadowska, C. Tkaczyk, B. R. Sellman, A. Minola, D. Corti, A. Lanzavecchia, L. S. Miller and D. L. Thorek
Bone Res. 2018; 6:13.

Methods to Study DNA End Resection II: Biochemical Reconstitution Assays.

Pinto, C., R. Anand and P. Cejka
Methods Enzymol. 2018; 600:67-106.

Leukocyte Tracking Database, a collection of immune cell tracks from intravital 2-photon microscopy videos.

Pizzagalli, D. U., Y. Farsakoglu, M. Palomino-Segura, E. Palladino, J. Sintes, F. Marangoni, T. R. Mempel, W. H. Koh, T. T. Murooka, F. Thelen, J. V. Stein, G. Pozzi, M. Thelen, R. Krause and S. F. Gonzalez
Sci Data. 2018; 5:180129.

Main steps in DNA double-strand break repair: an introduction to homologous recombination and related processes.

Ranjha, L., S. M. Howard and P. Cejka
Chromosoma. 2018; 127:187-214.

Shp-2 Is Dispensable for Establishing T Cell Exhaustion and for PD-1 Signaling In Vivo.

Rota, G., C. Niogret, A. T. Dang, C. R. Barros, N. P. Fonta, F. Alfei, L. Morgado, D. Zehn, W. Birchmeier, E. Vivier and G. Guarda
Cell Rep. 2018; 23:39-49.

Pillars Article: Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. J. Exp. Med. 1994. 179:1109-1118.

Sallusto, F. and A. Lanzavecchia
J Immunol. 2018; 200:887-896.

How phosphorylation influences E1 subunit pyruvate dehydrogenase: A computational study.

Sgrignani, J., J. Chen, A. Alimonti and A. Cavalli
Sci Rep. 2018; 8:14683.

Structural Biology of STAT3 and Its Implications for Anticancer Therapies Development.

Sgrignani, J., M. Garofalo, M. Matkovic, J. Merulla, C. V. Catapano and A. Cavalli
Int. J. Mol. Sci. 2018; 19:1591.

Mapping Antibody Epitopes by Solution NMR Spectroscopy: Practical Considerations.

Simonelli, L., M. Pedotti, M. Bardelli, S. Jurt, O. Zerbe and L. Varani
Methods Mol Biol. 2018; 1785:29-51.

Structure-based design of a quadrivalent fusion glycoprotein vaccine for human parainfluenza virus types 1-4.

Stewart-Jones, G. B. E., G. Y. Chuang, K. Xu, T. Zhou, P. Acharya, Y. Tsybovsky, L. Ou, B. Zhang, B. Fernandez-Rodriguez, V. Gilardi, C. Silacci-Fre-

gni, M. Beltramello, U. Baxa, A. Druz, W. P. Kong, P. V. Thomas, Y. Yang, K. E. Foulds, J. P. Todd, H. Wei, A. M. Salazar, D. G. Scorpio, B. Carragher, C. S. Potter, D. Corti, J. R. Mascola, A. Lanzavecchia and P. D. Kwong
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115:12265-12270.

The Antibody Response to Plasmodium falciparum: Cues for Vaccine Design and the Discovery of Receptor-Based Antibodies.

Tan, J., L. Piccoli and A. Lanzavecchia
Annu Rev Immunol. 2019; 37:225-246.

A public antibody lineage that potently inhibits malaria infection through dual binding to the circumsporozoite protein.

Tan, J., B. K. Sack, D. Oyen, I. Zenklusen, L. Piccoli, S. Barbieri, M. Foglierini, C. S. Fregni, J. Marcandalli, S. Jongo, S. Abdulla, L. Perez, G. Corradin, L. Varani, F. Sallusto, B. K. L. Sim, S. L. Hoffman, S. H. I. Kappe, C. Daubenberger, I. A. Wilson and A. Lanzavecchia
Nat Med. 2018; 24:401-407.

Membrane lipid environment: Potential modulation of chemokine receptor function.

Thelen, M. and D. F. Legler
Cytokine. 2018; 109:72-75.

Highly specific targeting of human acute myeloid leukaemia cells using pharmacologically active nanoconjugates.

Yasinska, I. M., G. Cecccone, I. Ojea-Jimenez, J. Ponti, R. Hussain, G. Siligardi, S. M. Berger, E. Fasler-Kan, M. Bardelli, L. Varani, W. Fiedler, J. Wellbrock, U. Raap, B. F. Gibbs, L. Calzolari and V. V. Sumbayev
Nanoscale. 2018; 10:5827-5833.

High mobility group box 1 (HMGB1) acts as an "alarmin" to promote acute myeloid leukaemia progression.

Yasinska, I. M., I. Goncalves Silva, S. S. Sakhnevych, L. Ruegg, R. Hussain, G. Siligardi, W. Fiedler, J. Wellbrock, M. Bardelli, L. Varani, U. Raap, S. Berger, B. F. Gibbs, E. Fasler-Kan and V. V. Sumbayev
Oncoimmunology. 2018; 7:e1438109.

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. 2018; 128:1200-1201.

NBS1 promotes the endonuclease activity of the

MRE11-RAD50 complex by sensing CtIP phosphorylation.

Anand, R., A. Jasrotia, D. Bundschuh, S. M. Howard, L. Ranjha, M. Stucki and P. Cejka
EMBO J. 2019; 38: e101005.

Stepwise 5' DNA end-specific resection of DNA breaks by the Mre11-Rad50-Xrs2 and Sae2 nuclease ensemble.

Cannavo, E., G. Reginato and P. Cejka
Proc Natl Acad Sci U S A. 2019; 116: 5505-5513.

Seeing is believing: DNA zipping promotes DNA repair.

Cejka, P.
J Biol Chem. 2019; 294:3321-3322.

Engineering polymeric nanocapsules for an efficient drainage and biodistribution in the lymphatic system.

Cordeiro, A. S., J. Crecente-Campo, B. Lopez-Bouzo, S. F. Gonzalez, M. de la Fuente and M. J. Alonso
J Drug Target. 2019; 1-52.

P2X7 receptor restrains pathogenic Tfh cell generation in systemic lupus erythematosus.

Faliti, C. E., R. Gualtierotti, E. Rottoli, M. Gerosa, L. Perruzza, A. Romagnani, G. Pellegrini, B. De Ponte Conti, R. L. Rossi, M. Idzko, E. M. C. Mazza, S. Bicchato, E. Traggiai, P. L. Meroni and F. Grassi
J Exp Med. 2019; 216: 317-336.

Influenza Vaccination Induces NK-Cell-Mediated Type-II IFN Response that Regulates Humoral Immunity in an IL-6-Dependent Manner.

Farsakoglu, Y., M. Palomino-Segura, I. Latino, S. Zana-ga, N. Chatziandreou, D. U. Pizzagalli, A. Rinaldi, M. Bolis, F. Sallusto, J. V. Stein and S. F. Gonzalez
Cell Rep. 2019; 26:2307-2315 e2305.

A selective ER-phagy exerts procollagen quality control via a Calnexin-FAM134B complex.

Forrester, A., C. De Leonibus, P. Grumati, E. Fasana, M. Piemontese, L. Staiano, I. Fregno, A. Raimondi, A. Marazza, G. Bruno, M. Iavazzo, D. Intartaglia, M. Seczynska, E. van Anken, I. Conte, M. A. De Matteis, I. Dikic, M. Molinari and C. Settembre
EMBO J. 2019; 38: e99847.

Detection and kinetics of persistent neutralizing anti-interferon-beta antibodies in patients with multiple sclerosis. Results from the ABIRISK prospective cohort study.

Jensen, P. E. H., C. Warnke, K. Ingenhoven, L. Piccoli,

M. Gasis, C. Hermanrud, B. M. Fernandez-Rodriguez, M. Ryner, D. Kramer, J. Link, R. Ramanujam, M. Auer, D. Buck, V. Grummel, E. Bertotti, N. Fissolo, B. Oliver-Martos, P. Nytrova, M. Khalil, M. Guger, S. Rathmaier, C. Sievers-Stober, R. L. P. Lindberg, S. Hassler, D. Bachelet, O. Aktas, N. Donnellan, A. Lawton, B. Hemmer, E. K. Havrdova, B. Kieseier, H. P. Hartung, M. Comabella, X. Montalban, T. Derfuss, F. Sellebjerg, P. Donnes, M. Pallardy, S. Spindeldreher, P. Broet, F. Deisenhammer, A. Fogdell-Hahn, P. S. Sorensen and A. Consortium
J Neuroimmunol. 2019; 326:19-27.

Persistent Antibody Clonotypes Dominate the Serum Response to Influenza over Multiple Years and Repeated Vaccinations.

Lee, J., P. Paparoditis, A. P. Horton, A. Fruhwirth, J. R. McDaniel, J. Jung, D. R. Boutz, D. A. Hussein, Y. Tanno, L. Pappas, G. C. Ippolito, D. Corti, A. Lanzavecchia and G. Georgiou
Cell Host Microbe. 2019; 13: 367-376.

Induction of Potent Neutralizing Antibody Responses by a Designed Protein Nanoparticle Vaccine for Respiratory Syncytial Virus.

Marcandalli, J., B. Fiala, S. Ols, M. Perotti, W. de van der Schueren, J. Snijder, E. Hodge, M. Benhaim, R. Ravichandran, L. Carter, W. Sheffler, L. Brunner, M. Lawrenz, P. Dubois, A. Lanzavecchia, F. Sallusto, K. K. Lee, D. Veessler, C. E. Correnti, L. J. Stewart, D. Baker, K. Lore, L. Perez and N. P. King
Cell. 2019; 176:1420-1431 e1417.

DDR1 role in fibrosis and its pharmacological targeting.

Moll, S., A. Desmouliere, M. J. Moeller, J. C. Pache, L. Badi, F. Arcadu, H. Richter, A. Satz, S. Uhles, A. Cavalli, F. Drawnel, L. Scapozza and M. Prunotto
Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2019; S0167-4889(19)30075-8.

DNA (Hydroxy)Methylation in T Helper Lymphocytes.

Monticelli, S.
Trends Biochem Sci. 2019; S0968-0004(19)30018-0.

Shp-2 is critical for ERK and metabolic engagement downstream of IL-15 receptor in NK cells.

Niogret, C., S. M. S. Miah, G. Rota, N. P. Fonta, H. Wang, W. Held, W. Birchmeier, V. Sexl, W. Yang, E. Vivier, P. C. Ho, L. Brossay and G. Guarda
Nat Commun. 2019; 10:1444.

Two-Photon Intravital Imaging of Leukocytes in the Trachea During Pneumococcal Infection.

Palomino-Segura, M. and S. F. Gonzalez
Methods Mol Biol. 2019; 1968:183-194.

ATP released by intestinal bacteria limits the generation of protective IgA against enteropathogens.

Proietti, M., L. Perruzza, D. Scribano, G. Pellegrini, R. D'Antuono, F. Strati, M. Raffaelli, S. F. Gonzalez, M. Thelen, W. D. Hardt, E. Slack, M. Nicoletti and F. Grassi
Nat Commun. 2019; 10:250.

The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation.

Sparber, F., C. De Gregorio, S. Steckholzer, F. M. Ferreira, T. Dolowschiak, F. Ruchti, F. R. Kirchner, S. Mertens, I. Prinz, N. Joller, T. Buch, M. Glatz, F. Sallusto and S. LeibundGut-Landmann
Cell Host Microbe. 2019; 25:389-403 e386.

The contribution of active and passive mechanisms of 5mC and 5hmC removal in human T lymphocytes is differentiation- and activation-dependent.

Vincenzetti, L., C. Leoni, M. Chirichella, I. Kwee and S. Monticelli
Eur J Immunol. 2019; 49: 611-625.

Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion.

Walls, A. C., X. Xiong, Y. J. Park, M. A. Tortorici, J. Snijder, J. Quispe, E. Cameroni, R. Gopal, M. Dai, A. Lanzavecchia, M. Zambon, F. A. Rey, D. Corti and D. Veesler
Cell. 2019; 176: 1026-1039.



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

©2019 Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti
Printing: Salvioni arti grafiche, Bellinzona
Paper Cover: Normaset Puro 240 m²
Pages: Normaset Puro 100 m²
Running printing: 450



Istituto
di
ricerca
in
biomedicina

IRB
Un istituto
affiliato all'USI