

Università  
della  
Svizzera  
italiana

Institute for  
Research in  
Biomedicine



Istituto di Ricerca in Biomedicina  
*Institute for Research in Biomedicine*

---

Fondazione IRB  
Rapporto **2015**  
*IRB Foundation*  
*Report **2015***



# Sommario

## *Index*

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	12
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	30
Ricercatori aggiunti	
<i>Associate Members</i>	
	34
Persone	
<i>People</i>	
	37
Dati Finanziari 2015	
<i>Financial Data 2015</i>	
	40
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	41
Pubblicazioni 2015	
<i>Publications 2015</i>	

# Prefazione *Foreword*

## Gabriele Gendotti

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) con sede in Bellinzona, istituto di livello universitario affiliato all'USI, anche nel 2015 ha saputo consolidare e rafforzare la sua attività 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 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 continua a contraddistinguersi per una sua particolare collocazione che permette la conduzione di una ricerca scientifica ad alto livello con una limitata attività di insegnamento.

Pure nell'anno trascorso il Direttore Prof. Antonio Lanzavecchia e la Dr.ssa. Federica Sallusto si collocano nella speciale classifica Highly Cited Researchers 2015 dell'agenzia Reuters, che considera 21 aree scientifiche, fra la cerchia dei ricercatori più influenti al mondo e che rientrano nel novero dei 65 ricercatori più citati in Svizzera e degli 87 immunologi con più impatto su scala mondiale. I ricercatori dell'Istituto hanno garantito una notevole produzione scientifica e sono stati presenti sulle più prestigiose riviste specializzate con 38 pubblicazioni con un fattore di impatto (IF) del 10.5.

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

- SNF al dott. Andrea Cavalli
- SNF al dott. Luca Varani
- SNF Bonus of excellence alla dott.ssa Federica Sallusto
- MHV alla dott.ssa. Sara Montagner
- Horizon 2020: sussidio della Commissione europea per un vaccino contro la HIV (EHVA) nell'ambito di uno sviluppo di una piattaforma europea pluridisciplinare con l'obiettivo di valutare dei nuovi vaccini a scopi preventivi e terapeutici.

Nel corso dell'anno ha preso inizio l'attività del nuovo Centro di Immunologia Medica (CIM) diretto dalla dott.ssa Federica Sallusto che è stato dotato dei mezzi necessari per iniziare un'attività scientifica in un campo con ampie possibilità di sviluppo.

In questo contesto sono oramai nella fase conclusiva le trattative per accrescere la collaborazione fra l'IRB e l'Hub di Immunologia dell'ETH di Zurigo che dovrebbe sfociare con il conferimento alla dott.ssa Federica Sallusto del titolo di "Full Professor of Medical Immunology", l'attribuzione di una cattedra e la messa a disposizione di un attrezzato laboratorio che consentirà di intensificare le sinergie con il CIM.

È stato trovato un accordo con l'Università di Zurigo per il collocamento e l'utilizzo dello Spettrometro NMR ac-

quistato con il sostegno R'Equip del FNS.

Dopo l'approvazione ad opera del parlamento cantonale del Messaggio del 12 marzo 2014 del Consiglio di Stato per l'istituzione di una nuova Facoltà di scienze biomediche e la creazione di una scuola di Master in medicina, l'Università della Svizzera italiana (USI), alla quale l'IRB è affiliato, ha continuato i lavori preparatori in vista dell'inizio dell'attività della nuova Facoltà che consentirà di ulteriormente consolidare il legame dell'Istituto al mondo accademico e di favorire collaborazioni con risorse di conoscenze scientifiche presenti in altre facoltà. In questa fase di preparazione è stato possibile rielaborare l'accordo di affiliazione fra USI e IRB con nuove norme che definiscono le modalità e le procedure, sia per la nomina del direttore e dei capi progetto, sia per l'assunzione di posizioni di professore all'interno della nuova Facoltà.

Gli obiettivi principali della Fondazione IRB rimangono quelli di consolidare la struttura dell'istituto per raggiungere una massa critica che garantisca stabilità produttiva e migliori possibilità di ricambio generazionale a livello dei gruppi di ricerca anche per assicurare per il futuro importanti grants per finanziare le diverse attività di ricerca. In quest'ottica nel corso del corrente anno è stato assunto quale nuovo Group Leader il Prof. Petr. Cejka, professore e ricercatore presso "l'Institute of Molecular Cancer Research" dell'Università di Zurigo.

Sulla scorta del concorso internazionale per la progettazione della nuova sede dell'IRB nella zona "ex campo militare" il mandato per la prima fase dell'allestimento del progetto è stato assegnato al team che fa capo all'arch. Aurelio Galfetti, vincitore del concorso con il progetto "Nel parco". Del team di progettazione fanno anche parte la Messi Associati SA per l'ingegneria civile, la Erisel SA per l'energia e la fisica, nonché la Steam SRL di Padova per i settori specialistici della pianificazione di laboratorio e dell'ingegneria dell'impiantistica. Sono in corso i lavori di progettazione che dovrebbero permettere di ottenere la licenza edilizia entro i termini stabiliti dal concorso e consentire l'inaugurazione della nuova sede entro la fine del 2020. Anche le procedure per l'ottenimento dei vari finanziamenti pubblici e privati a garanzia della copertura dei costi di costruzione si trovano oramai nella loro fase conclusiva.

A nome dell'intero Consiglio di Fondazione e di tutti i ricercatori dell'IRB, rinnoviamo la nostra gratitudine ai nostri sponsor principali, in particolare alla Fondazione Helmut Horten, alla Fondazione Ruth & Gustav Jacob, alla Mäxi Stiftung e alla Fondazione Gelu, ai numerosi sponsor e donatori privati che permettono all'Istituto di continuare a svolgere la sua ricerca nelle migliori condizioni, di formare e valorizzare giovani ricercatori mettendo in primo piano, senza scopo di lucro, l'acquisizione

di nuovo sapere per contribuire in maniera fattiva a generare i presupposti per l'innovazione, il miglioramento della qualità della vita e una crescita economica e sociale.

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

Bellinzona, luglio 2016



*The Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level institute based in Bellinzona and affiliated to the USI, demonstrated again in 2015 its ability to consolidate and reinforce its basic research activities in an international context. Thanks to a leadership of international fame and to its high-level research activity, the IRB obtained important grants in several areas of competitive research and remained constantly present in a network of excellent collaborations. The Institute continues to distinguish itself for its unique arrangement that allows for the carrying out of scientific research at a high level with limited teaching activity.*

*Also this year, the Director of the IRB, Prof. Antonio Lanzavecchia, and the Group Leader, Dr. Federica Sallusto, were named in the list of Highly Cited Researchers 2015 by Reuters, which takes into account 21 scientific areas, in the circle of the most influential researchers in the world, and were ranked amongst the 65 most-cited researchers in Switzerland and amongst the 87 immunologists with most impact on a world-wide scale.*

*The researchers of the Institute ensured an outstanding scientific production and appeared on the most prestigious specialized journals with 38 publications with an impact factor (IF) of 10.5.*

*Important grants were awarded that contribute decisively to the funding of the scientific research of the Institute.*

- SNF awarded to Dr. Andrea Cavalli*
- SNF awarded to Dr. Luca Varani*
- SNF Bonus of excellence awarded to Dr. Federica Sallusto*
- MHV awarded to Dr. Sara Montagner*
- Horizon 2020: a subsidy from the European Commission for a vaccine against HIV (EHVA) as part of the creation of a multidisciplinary European platform with the goal of evaluating some new vaccines for preventive and therapeutic objectives.*

*In the course of the year, the new Center of Medical Immunology (CIM), headed by Dr. Federica Sallusto and endowed with the necessary means to initiate scientific research in a field with vast possibilities of development, began its activities.*

*In this context, the negotiations are by now in its final stages for expanding the collaboration between the IRB and the Hub of Immunology of ETH Zürich, which should give rise to the conferment of the title of “Full Professor of Medical Immunology” to Dr. Federica Sallusto, the attribution of a department and the availability of an equipped laboratory that will allow to intensify their synergy with the CIM.*

*An agreement has been reached with the University of Zürich for the placement and use of the NMR Spectrometer acquired through R’Equip support of the SNF.*

*After the approval by the cantonal parliament of the message of March 12th, 2014 of the State Council for the establishment of a new Faculty of Biomedical Sciences and the creation of a Master School in Medicine, the Università della Svizzera italiana (USI), to which the IRB is affiliated, continued its preparatory work in sight of the start of the new Faculty, which will allow to further consolidate the bond of the Institute to the academic world and to foster collaborations with resources of scientific connections in other faculties. In this preparatory phase it was possible to re-elaborate the affiliation agreement between the USI and the IRB with new regulations that define the methods and procedures, both for the appointment of the Director and of the project heads, as well as for the hiring of professorship positions within the new Faculty.*

*generating the prerequisites for innovation, the improvement of the quality of life, and economic and social growth.*

*Atty. Gabriele Gendotti, President of the IRB Foundation Board*

*Bellinzona, July 2016*

*The principal goals of the IRB Foundation remain those of consolidating the structure of the Institute in order to reach a critical mass that guarantees productive stability and better possibilities of generational turnover at the level of the research groups and also to secure important grants for the future to fund the different research activities. In that respect, this year Prof. Petr Cejka, professor and researcher at the "Institute of Molecular Cancer Research" of the University of Zürich, was hired as a new Group Leader.*

*In the wake of the international competition for the design of the new headquarters of the IRB in the "ex-military field", the mandate for the first phase of the preparation of the project was assigned to the team headed by the architect Aurelio Galfetti, winner of the competition with the project entitled "Nel parco" ('In the park'). The design team is also made up of Messi Associati SA for the civil engineering aspects, Erisel SA for the energy and physics aspects, as well as Steam SRL of Padua for the specialized sectors of the planning of the laboratories and the engineering of the plant design. Design work is currently in course that should permit the obtainment of the building license within the time limits established by the competition, and should allow for the inauguration of the new headquarters by the end of 2020. Also the procedures for the acquirement of various public and private funding to guarantee the coverage of the costs of construction are by now in their final phases.*

*On behalf of the entire Foundation Board and all the IRB researchers, we would like to renew our gratitude to our main sponsors, in particular to the Helmut Horten Foundation, the Ruth & Gustav Jacob Foundation, the Mäxi Foundation and the Gelu Foundation, and also to the many sponsors and private donors that allow the Institute to continue to carry out its research in the best possible conditions, to train and promote young researchers, while placing in the forefront on a non-profit basis, the acquisition of new knowledge to proactively contribute towards*



# Prefazione *Foreword*

**Antonio Lanzavecchia**

Questa breve introduzione contiene una descrizione sintetica della ricerca effettuata all'IRB nel corso del 2015 e nei primi mesi del 2016. I temi principali riguardano la difesa dell'ospite contro gli agenti infettivi e i meccanismi alla base delle malattie infiammatorie e degenerative.

La piattaforma per isolare anticorpi monoclonali umani sviluppata all'IRB offre una rapida ed efficace soluzione per trovare nuove terapie contro virus emergenti. In collaborazione con colleghi inglesi e americani e con la Humabs Biomed, i ricercatori del mio laboratorio hanno isolato e caratterizzato anticorpi in grado di neutralizzare i virus MERS e Ebola. Questi anticorpi hanno dimostrato efficacia terapeutica (PNAS 2015, Science 2016) e sono in via di produzione per la sperimentazione nell'uomo. La collaborazione con Humabs BioMed, la società spin-off dell'IRB, ha portato recentemente a due nuovi importanti risultati: lo sviluppo clinico di un anticorpo in grado di neutralizzare tutti i virus influenzali (Cell 2016) e la caratterizzazione della risposta immunitaria contro il virus Zika, un risultato che ha particolare rilievo sia per l'aspetto diagnostico, sia per quello terapeutico (Science 2016).

Gli anticorpi monoclonali umani possono essere utilizzati non solo come farmaci per la profilassi e il trattamento delle malattie infettive, ma anche come strumenti per identificare le componenti essenziali di un vaccino. Questo approccio ci ha portato alla produzione di un vaccino sperimentale ricombinante altamente efficace (PNAS 2015) e, più recentemente, all'identificazione del recettore usato dal virus per infettare le cellule umane (Nature Microbiology, 2016). Il nuovo vaccino contro il citomegalovirus rappresenta un esempio della capacità del nostro istituto di tradurre la ricerca di base in nuove terapie.

Nel mio laboratorio si studiano anche i meccanismi che portano alla generazione della diversità anticorpale, in particolare il ruolo delle mutazioni somatiche. La ricostruzione sistematica degli alberi genealogici dei cloni che producono anticorpi ha permesso di dimostrare che le mutazioni somatiche non solo possono aumentare l'affinità degli anticorpi, ma generano anche varianti con più ampio spettro di azione (Cell 2016). Si è scoperto tuttavia che in alcuni casi le mutazioni somatiche possono anche generare autoanticorpi (Nat Comms 2015), un dato che fornisce una possibile spiegazione alla associazione tra infezione e autoimmunità. Di particolare rilevanza è la scoperta di un nuovo meccanismo che genera anticorpi specifici attraverso la trasposizione nei geni delle immunoglobuline di frammenti di DNA derivati da un altro cromosoma (Nature 2016). Questa scoperta che è stata fatta nel corso di uno studio sulla risposta anticorpale alla malaria, ha suscitato un notevole interesse ed è stata sottolineata da un editoriale su Cell.

Il laboratorio di Federica Sallusto ha sviluppato un nuovo metodo di analisi cellulare, le librerie di linfociti T, che permette di studiare, in grande dettaglio e utilizzando piccoli campioni di sangue, il repertorio dei linfociti T. Questa metodica è stata applicata allo studio delle cellule T specifiche per l'HIV-1 o micobatteri in individui sani e in pazienti affetti da rare immunodeficienze (Science 2015, PNAS 2015). Combinando analisi cellulari con il sequenziamento di DNA di nuova generazione lo stesso gruppo ha dimostrato come, all'interno dello stesso clone, le cellule T possano andare incontro a diversi tipi di differenziazione (Science 2015). Questo risultato ha portato a proporre un nuovo modello di differenziazione delle cellule T che ha rilevanti implicazioni sulle strategie di vaccinazione (Annu Rev Immunol 2016). I meccanismi di differenziazione dei linfociti T sono stati studiati in individui sani, in pazienti con deficit immunitari e in modelli sperimentali. Questi studi hanno contribuito a chiarire il ruolo delle citochine nella differenziazione di cellule Th17 con diversa attività infiammatoria (Science 2015, PNAS 2015) e il ruolo delle cellule T regolatorie nel controllo della risposta anticorpale (Eur J Immunol 2015).

Il 2015 ha visto la costituzione del Centro di Immunologia Medica (CIM) diretto da Federica Sallusto. Questo centro si propone di implementare le piattaforme tecnologiche e le conoscenze dell'IRB nel campo dell'immunologia umana come nell'ambito della "personalized medicine" nelle malattie infettive, infiammatorie e tumorali e nelle malattie rare, come le immunodeficienze e la narcolessia.

Il laboratorio di Silvia Monticelli ha studiato i meccanismi molecolari che controllano la differenziazione dei mastociti in condizioni fisiologiche e nella mastocitosi, una rara forma di proliferazione di queste cellule (J Immunol 2014, Cell Rep 2016). Inoltre, ha contribuito a chiarire il ruolo dei micro RNA nella differenziazione dei linfociti Th17 (Nat Comms 2015).

Le chemochine svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della migrazione cellulare legandosi a recettori espressi selettivamente sulle cellule del sistema immunitario. Il laboratorio di Marcus Thelen ha studiato le vie di trasduzione del segnale ingaggiate da due recettori per le chemochine, il CXCR3 e il CXCR4 (J Leuk Biol. 2016). Inoltre ha caratterizzato un altro recettore, il CX3CR7 che ha una funzione scavenger e che regola la migrazione dei linfociti B e delle plasmacellule (Methods Enzymol 2016). Il laboratorio di Mariagrazia Ugucioni ha continuato gli studi sulle interazioni molecolari tra le chemochine e altri mediatori infiammatori che modulano la migrazione cellulare e possono avere un ruolo nelle malattie infettive e autoimmuni (J Leukoc Biol 2016, Frontiers in Immunology 2016).



Il laboratorio di Maurizio Molinari ha studiato i meccanismi che controllano il ripiegamento delle proteine e la qualità della produzione proteica. Questi meccanismi proteggono le cellule dall'accumulo di proteine mal ripiegate e, se inibiti o difettivi, possono portare ad una serie di malattie degenerative. In questo periodo il laboratorio ha definito nuovi meccanismi che controllano le proteine transmembrana (Mol Biol Cell 2015).

Il laboratorio di Fabio Grassi studia il ruolo dell'ATP e di un suo recettore, il P2X7 nella regolazione della risposta immunitaria. Recentemente ha dimostrato come una stimolazione eccessiva dell'asse ATP/P2X7 possa portare a patologia (J Exp Med 2016) e come inibitori specifici possano migliorare la risposta immunitaria attraverso un effetto sulle cellule T regolatorie (Am J Pathol 2015). Utilizzando tecniche avanzate di imaging con un nuovo microscopio a due fotoni il laboratorio di Santiago González ha studiato il ruolo dei macrofagi e delle cellule natural killer nelle fasi iniziali della risposta immunitaria.

I ricercatori dell'IRB studiano le interazioni tra molecole combinando approcci sperimentali quali studi di legame e spettroscopia NMR con la simulazione in silico attraverso docking e molecular dynamics. In particolare in questo periodo il laboratorio di Luca Varani ha caratterizzato l'interazione tra anticorpi neutralizzanti e le proteine del virus Dengue (J Virol 2015) e il laboratorio di Andrea Cavalli ha studiato i meccanismi di dimerizzazione di STAT3 (Biochemistry 2015). Queste metodiche e questi risultati hanno implicazioni per l'ottimizzazione di anticorpi e farmaci.

La qualità della ricerca dell'IRB sono testimoniate dai cospicui finanziamenti competitivi concessi ai suoi ricercatori dal Fondo Nazionale Svizzero, dall'Unione Europea e dal Consiglio Europeo della Ricerca, dal National Institutes of Health e dalla Bill and Melinda Gates Foundation. Attualmente due ricercatori dell'IRB detengono il prestigioso ERC Advanced Grant in riconoscimento dell'eccellenza e del carattere innovativo delle loro ricerche.

Per un istituto come l'IRB è di fondamentale importanza mantenere core facilities allo stato dell'arte. Nell'ultimo anno abbiamo completato la messa a punto del microscopio a due fotoni che permette di visualizzare, in un organismo vivente, le interazioni tra virus e cellule del sistema immunitario chiarendo così gli eventi precoci dello sviluppo della risposta immunitaria. Abbiamo inoltre acquistato un apparecchio per risonanza magnetica nucleare temporaneamente installato all'Università di Zurigo, che faciliterà gli studi strutturali sulla reazione antigene-anticorpo. Infine è stato acquistato uno spettrometro di massa (LC-MS/MS) per l'analisi di proteine, peptidi e metaboliti.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il programma di dottorato ha permesso a 71 studenti di ottenere il loro diploma (PhD) presso università svizzere ed europee. Molti dei nostri studenti continuano la loro carriera con successo nel mondo accademico o nel settore biofarmaceutico. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 23 dottorandi che lavorano oggi all'IRB hanno accesso a un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti internazionali. Attualmente l'IRB collabora con le scuole politecniche federali di Zurigo (ETHZ) e di Losanna (EPFL), con l'Università di Zurigo e con le Università di Berna e Friburgo attraverso il programma ProDoc. In futuro, l'IRB contribuirà all'insegnamento nella "Master Medical School Ticino" dell'Università della Svizzera italiana (USI).

I membri dell'IRB sono coinvolti nell'organizzazione di congressi scientifici e corsi teorico-pratici. Marcus Thelen ha organizzato la prima conferenza europea sulle chemochine e la migrazione cellulare, che si è tenuta a Villars-sur-Ollon, Svizzera, il 4-7 giugno 2015. Federica Sallusto ha organizzato insieme a Yasmine Belkaid la Gordon Research Conference di immunochimica e immunobiologia che si è tenuta al Ciocco, Italia il 19-24 giugno 2016.

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

Antonio Lanzavecchia, *Direttore IRB*

Bellinzona, luglio 2016



*This brief introduction contains a concise description of the research that was carried out at the IRB in 2015 and in the beginning of 2016. The main themes of research are host defense against infective agents and the basic mechanisms of inflammatory and degenerative diseases.*

*The platform developed at the IRB for isolating human monoclonal antibodies offers a rapid and effective solution for finding new therapies against emerging viruses. In collaboration with English and American colleagues and with Humabs BioMed, the researchers of my laboratory have isolated and characterized neutralizing antibodies for the viruses MERS and Ebola. These antibodies have demonstrated therapeutic effectiveness (PNAS 2015, Science 2016) and are currently under production for experimental use in humans. The collaboration with Humabs BioMed, a spin-off company of the IRB, has recently led to two new and important findings: the clinical development of an antibody that can neutralize all influenza viruses (Cell 2016), and the characterization of the immune response to the Zika virus, the second being a particularly important finding from both a diagnostic perspective as well as from a therapeutic one (Science 2016).*

*Human monoclonal antibodies may be used not only as medicine for the prevention and treatment of infectious diseases, but also as an instrument for identifying the essential components of a vaccine. This approach has led to the production of a highly-effective experimental recombinant vaccine (PNAS 2015) and, more recently, to the identification of the receptor used by the virus to infect human cells (Nature Microbiology, 2016). The new vaccine against cytomegalovirus represents an example of our Institute's ability to translate basic research into new therapies.*

*In my lab, we are also studying the mechanisms that lead to the generation of antibody diversity, particularly the role of somatic mutations. The systematic reconstruction of the genealogical trees of antibody-producing clones has demonstrated that somatic mutations are not only able to increase the affinity of the antibodies, but are also able to generate variants with a wider spectrum of action (Cell 2016). However, it has been discovered that in some cases, somatic mutations can also produce autoantibodies (Nat Comms 2015), a finding that supplies a possible explanation to the association between infection and autoimmunity. Of particular importance is the discovery of a new mechanism that creates specific antibodies through the transposition in genes of the immunoglobulins of DNA fragments derived by another chromosome (Nature 2016). This discovery, which was made during a study on the antibody response to malaria, raised a lot of interest and was highlighted by an editorial in the journal Cell.*

*The laboratory of Federica Sallusto developed a new meth-*

*od of cellular analysis, T lymphocyte libraries, that allow one to study in great detail and using small blood samples, the repertoire of T lymphocytes. This method was applied to the study of T cells specific for HIV-1 or mycobacteria in healthy individuals and in patients affected by rare immunodeficiencies (Science 2015, PNAS 2015). By combining cellular analysis with new-generation DNA sequencing, the same group demonstrated how, within the same clone, the T cells could give rise to diverse types of differentiation (Science 2015). This result brought about the proposal of a new model of T cell differentiation that has significant implications for vaccination strategies (Annu Rev Immunol 2016). The mechanisms of T lymphocyte differentiation have been studied in healthy individuals, in patients with immune deficits and in experimental models. These studies have contributed in defining the role of cytokines in the differentiation of Th17 cells with diverse inflammatory activity (Science 2015, PNAS 2015) and the role of regulatory T cells in the control of the antibody response (Eur J Immunol 2015).*

*2015 also saw the establishment of the Center of Medical Immunology (CIM), directed by Federica Sallusto. The purpose of the center is to apply the technological platforms and knowledge of the IRB to the field of human immunology, as in particular the approach of "personalized medicine", to treat infectious, inflammatory and tumorous diseases and rare disorders, such as immunodeficiencies and narcolepsy.*

*The laboratory of Silvia Monticelli studied molecular mechanisms that control the differentiation of mast cells in physiological conditions and in mastocytosis, a rare disorder caused by the proliferation of these cells (J Immunol 2014, Cell Rep 2016). Moreover, her lab contributed in defining the role of micro RNA in the differentiation of Th17 lymphocytes (Nat Comms 2015).*

*Chemokines play a key role in the regulation of cell migration by binding themselves to receptors expressed selectively on the cells of the immune system. The laboratory of Marcus Thelen studied the signal transduction pathways engaged by two chemokine receptors, CXCR3 and CXCR4 (J Leuk Biol. 2016). His lab also characterized another receptor, CX3CR7, that has a scavenger function and regulates the migration of B lymphocytes and plasma cells (Methods Enzymol 2016). The laboratory of Mariagrazia Ugucioni continued its studies on the molecular interactions between chemokines and other inflammatory mediators that modulate cell migration and that may have a role in infectious and autoimmune diseases (J Leukoc Biol 2016, Frontiers in Immunology 2016).*

*The laboratory of Maurizio Molinari studied the mechanisms that control protein folding and the quality of protein production. These mechanisms, which protect the*

cells from the accumulation of misfolded proteins, if repressed or defective may bring about a series of degenerative diseases. In this period, his lab has also defined new mechanisms that control the transmembrane proteins (Mol Biol Cell 2015).

The laboratory of Fabio Grassi studies the role of ATP and its receptor, P2X7, in the regulation of the immune response. Recently, his laboratory demonstrated how the excessive stimulation of the ATP/P2X7 axis may lead to disease (J Exp Med 2016) and how specific inhibitors could improve the immune response through an effect on the T regulatory cells (Am J Pathol 2015). Using state-of-the-art imaging techniques with a new two-photon microscope, the laboratory of Santiago González studied the role of macrophages and natural killer cells in the initial phase of the immune response.

The researchers of the IRB study the interactions between molecules combining experimental approaches, such as binding studies and NMR spectroscopy, with *in silico* simulation through docking and molecular dynamics. In particular, in this period the laboratory of Luca Varani characterized the interaction between neutralizing antibodies and proteins of the Dengue virus (J Virol 2015), and the laboratory of Andrea Cavalli studied the mechanisms of STAT3 dimerization (Biochemistry 2015). These methods and results have implications for the optimization of antibodies and drugs.

The quality of the research of the IRB is attested to by the important competitive funding granted to its researchers by the Swiss National Science Foundation, the European Union, the European Research Council, the National Institutes of Health, and by the Bill and Melinda Gates Foundation. At present, two researchers at the IRB have been awarded the prestigious ERC Advanced Grant in recognition of the excellence and innovative character of their research.

For an institute like the IRB, it is of crucial importance to maintain state-of-the-art core facilities. In the last year, we completed the installation of the two-photon microscope which allows for the visualization, in a living organism, of the interactions between a virus and cells of the immune system, thus clarifying the early events in the development of the immune response. We also purchased a Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer, which has been temporarily installed at the University of Zürich, and will facilitate structural studies on the antigen-antibody reaction. Lastly, a mass spectrometer (LC-MS/MS) was acquired for the analysis of proteins, peptides and metabolites.

The IRB continues to play an important role in education. The doctoral program has allowed 71 students to obtain their diplomas (PhD) at various Swiss and European uni-

versities. Many of our students continue their careers with success in the academic world or in the biopharmaceutical sector. Thanks to the contribution from the Gustav & Ruth Jacob Foundation, the 23 PhD students that currently work at the IRB have access to a program of lessons and seminars held by international experts. At present, the IRB collaborates with the Federal Institute of Technology of Zürich (ETHZ) and of Lausanne (EPFL), with the University of Zürich and with the Universities of Bern and Fribourg through the ProDoc Program. In the future, the IRB will contribute to the teaching in the "Master Medical School Ticino" of the Università della Svizzera italiana (USI).

Members of the IRB are involved in the organization of scientific congresses and theoretical and practical courses. Marcus Thelen organized the first European conference on chemokines and cell migration, which was held in Villars-sur-Ollon, Switzerland, from June 4th to the 7th, 2015. Federica Sallusto organized, together with Yasmine Belkaid, the Gordon Research Conference on Immunochemistry and Immunobiology, that was held in Ciocco, Italy from June 19th to the 24th, 2016.

Finally, I would like to express our gratitude to all the members of the Foundation Board of the IRB for their success in the search for funding and for the energy dedicated to the design of the new building that will allow the IRB to expand and widen its areas of research. We are particularly grateful to our principal supporters: the Helmut Horten Foundation, the City of Bellinzona, Canton Ticino, and the Swiss Confederation. Our gratitude goes out also to those who support us with donations and subsidies. We believe that the discoveries and advancements made by the Institute will reward their dedication to the progress of science.

Antonio Lanzavecchia,  
Director of the IRB

Bellinzona, July 2016





# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Santiago F. González, PhD, PhD

Infezione ed Immunità

*Infection and Immunity*

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

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

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



### Gruppo di ricerca

#### Team

#### Direttore di laboratorio / Group Leader:

Santiago F. González, PhD, PhD > [santiago.gonzalez@irb.usi.ch](mailto:santiago.gonzalez@irb.usi.ch)

#### Membri del laboratorio / Members:

Yagmur Farsakoglu, PhD student - Miguel Palomino, PhD student - Diego Pizzagalli, 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 straordinario 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](mailto:fabio.grassi@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Caterina Elisa Faliti, PhD student - Lisa Perruzza, PhD student  
- Tanja Rezzonico Jost, staff scientist - Andrea Romagnani, PhD student - Elsa Rottoli, PhD student - Michela Perotti, Diploma student - Elisa Santi, Diploma student.



## Tema della ricerca

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

## Research Focus

*Adenosine-triphosphate (ATP) is the source of chemical energy for the majority of cellular functions, serves as a substrate in signal transduction pathways and is incorporated into nucleic acids during DNA replication and transcription. In addition, eukaryotic cells release ATP, which acts as a signalling molecule in an autocrine/paracrine fashion by activating purinergic P2 receptors in the plasma membrane. The research in the lab focuses on the purinergic regulation of T cell physiology, namely T cell receptor (TCR) driven signalling, gene expression and fate determination at various stages of development. Purinergic receptors include non-selective cationic channels (named P2X) and G protein coupled receptors (named P2Y). In the T cell P2X7 is the most abundantly expressed receptor subtype, and has profound impact on T cell responsiveness and metabolism. Prolonged P2X7 stimulation or high concentration of ATP determine the opening of a pore permeable to molecules up to 900 Da and cell death. P2X7 transcription is developmentally regulated in T cells. We aim at understanding the role of P2X7 in regulating T cell homeostasis and adaptive immunity in different physiological and pathological conditions. We are currently investigating purinergic regulation of T cell metabolism and gut associated lymphoid system as well as mucosal immunity.*

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Antonio Lanzavecchia, MD

Regolazione del sistema immunitario

*Immune regulation*

Antonio Lanzavecchia si è laureato in medicina e chirurgia all'Università di Pavia e si è specializzato in Pediatria e in Malattie Infettive. Dal 1983 al 1999, ha lavorato al Basel Institute for Immunology e dal 1999 è direttore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Ha insegnato presso le Università di Genova e di Siena ed è professore di Immunologia Umana al Politecnico Federale di Zurigo. Lanzavecchia è membro dell'EMBO, fellow del Royal College of Physicians, membro onorario dell'Accademia Svizzera delle Scienze Mediche e foreign associate della US National Academy of Sciences. Lanzavecchia ha ricevuto la medaglia d'oro dell'EMBO e il premio Cloëtta ed è autore di oltre 300 pubblicazioni scientifiche. La sua ricerca ha riguardato diversi aspetti dell'immunologia umana: dalla presentazione dell'antigene alla biologia delle cellule dendritiche; dall'attivazione dei linfociti alla memoria immunologica.

*Antonio Lanzavecchia earned a degree in Medicine from the University of Pavia, where he specialized in Paediatrics and in Infectious Diseases. From 1983 to 1999, he worked at the Basel Institute for Immunology and since 1999 is the founding Director of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona. He taught immunology at the Universities of Genoa and Siena and is Professor of Human Immunology at the Swiss Federal Institute of Technology, ETH Zürich. He is Member of the EMBO, fellow of the Royal College of Physicians, honorary member of the Swiss Academy of Medical Sciences, and foreign associate of the U.S. National Academy of Sciences. Awarded the EMBO medal and the Cloëtta prize, he published more than 300 papers. His research has covered several aspects of immunology: from antigen processing and presentation to dendritic cell biology, from lymphocyte activation and trafficking to T and B cell memory.*



### Gruppo di ricerca

#### Team

#### **Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Antonio Lanzavecchia, MD > [lanzavecchia@irb.usi.ch](mailto:lanzavecchia@irb.usi.ch)

#### **Membri del laboratorio / Members:**

Marica Anderle, PhD student - Sonia Barbieri, PhD - Yiwei Chen, PhD student - Blanca Fernandez-Rodriguez, Technician - Mathilde Foglierini, Staff Scientist - Alexander Fruehwirth, PhD student - Roger Geiger, PhD - Isabella Giacchetto-Sasselli, Technician - David Jarrossay, PhD - Jessica Marcandalli, Technician - Philipp Papanodidis, PhD student - Laurent Perez, PhD - Debora Pinna, PhD - Dora Pinto, PhD - Sara Ravasio, PhD student - Luca Piccoli, PhD - Kathrin Pieper, PhD - Chiara Silacci Fregni, Technician - Joshua Hoong Yu Tan, PhD student - Tobias Wolf, PhD student

## Tema della ricerca

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

## Research Focus

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Maurizio Molinari, PhD

Controllo di qualità della produzione proteica

*Protein Folding and Quality Control*

Maurizio Molinari ha ricevuto il dottorato in Biochimica al Politecnico Federale di Zurigo nel 1995. Nel 1996-1997 ha lavorato come post-doc nel laboratorio di Cesare Montecucco al Dipartimento di Biomedicina dell'Università di Padova. Tra il 1998 e il 2000 è stato assistente nel laboratorio di Ari Helenius al Politecnico Federale di Zurigo. Dall'ottobre 2000, è Direttore di laboratorio all'IRB. Gli studi effettuati nel suo gruppo hanno dato un contributo significativo alla comprensione dei meccanismi che permettono la produzione delle proteine nelle cellule di mammifero e dei meccanismi che permettono alle cellule di eliminare proteine difettose, potenzialmente tossiche. Questi studi hanno permesso, tra l'altro, di mettere a punto un nuovo approccio terapeutico basato sull'utilizzo di mini-anticorpi che permette di contrastare la produzione di beta-amiloide, un peptide il cui accumulo causa processi neurodegenerativi associati con la malattia di Alzheimer. Recentemente, il gruppo ha proposto il concetto di ERAD tuning che spiega come le cellule riescono a regolare la loro capacità di rimuovere proteine aberranti al fine di mantenere l'omeostasi cellulare. Maurizio Molinari ha ricevuto lo Science Award 2002 della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative, il Kiwanis Club Award 2002 per le Scienze Biomediche, il Friedrich-Miescher Award 2006, il Research Award Aetas 2007 e il Regli Foundation Award 2013. Nel 2008 è stato nominato Professore Associato al Politecnico Federale di Losanna. Nel settembre 2012 è stato nominato commissario per l'insegnamento della chimica e della biologia presso le Scuole Superiori nel Cantone Ticino e dal gennaio 2013 è membro della Commissione per la Ricerca Scientifica presso l'Università della Svizzera italiana.

*Maurizio Molinari earned a PhD in Biochemistry at the ETH-Zurich in 1995. In 1996-1997, he was a post-doc in the laboratory of Cesare Montecucco at the Dept. of Biomedicine, University of Padua, Italy and subsequently in the laboratory of Ari Helenius at the ETH-Zurich (1998-2000). Since October 2000, he is group leader at the IRB in Bellinzona. The studies performed by Molinari's group at the IRB significantly contributed to the knowledge of mechanisms devised by cells for the production of functional polypeptides and for efficient disposal of folding-defective proteins. The knowledge acquired on the mechanisms of protein production and transport along the secretory line of mammalian cells allowed the group to set up a novel approach based on intracellular expression of specific single chain antibodies that proved very efficient in reducing the in vivo production of amyloid-beta (A $\beta$ ),*

*a toxic peptide that deposits in the human brain eliciting neurodegenerative processes associated with the Alzheimer's disease. More recently, the group has proposed the concept of ERAD tuning, which explains how cells can modulate their capacity to clear misfolded polypeptides from the protein folding environment, thereby maintaining cellular homeostasis. Maurizio Molinari received the Science Award 2002 from the Foundation for the study of neurodegenerative diseases, the Kiwanis Club Award 2002 for Medical Science, the Friedrich-Miescher Award 2006, the Research Award Aetas 2007 and the Regli Foundation Award 2013. Since 2008, he is Adjunct Professor at the ETH-Lausanne. In September 2012 he has been nominated commissary for chemistry and biology teaching at the High Schools in Cantone Ticino and since January 2013 he is member of the Research Committee at the Università della Svizzera italiana.*



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

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

**Membri del laboratorio / Members:**

Timothy Bergmann, PhD student - Giorgia Brambilla Pisoni, PhD student - Elisa Fasana, PhD - Ilaria Fregno, PhD student - Fiorenza Fumagalli, PhD student - Carmela Galli Molinari, MSc - Marisa Loi, 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 (trascrizionale o post-traslazionale) attivate dalle cellule che esprimono polipeptidi scorrettamente ripiegati. La comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di identificare potenziali target per farmaci e di mettere a punto interventi terapeutici per curare patologie che derivano dal mal funzionamento della "fabbrica delle proteine", dall'espressione di prodotti di geni mutati (malattie genetiche rare) o dall'attacco di patogeni.

## Research Focus

*The endoplasmic reticulum (ER) contains high concentrations of molecular chaperones and enzymes that assist maturation of newly synthesized polypeptides destined to the extracellular space, the plasma membrane and the organelles of the endocytic and secretory pathways. It also contains quality control factors that select folding-defective proteins for ER retention and/or ER-associated degradation (ERAD). Mutations, deletions and truncations in the polypeptide sequences may cause protein-misfolding diseases characterized by a "loss-of-function" upon degradation of the mutant protein or by a "gain-of-toxic-function" upon its aggregation/deposition. Pathogens hijack the machineries regulating protein biogenesis, quality control and transport for host invasion, genome replication and progeny production. Our long-standing interest is to understand the molecular mechanisms regulating chaperone-assisted protein folding and the quality control processes determining whether a polypeptide can be secreted, should be retained in the ER, or should be transported across the ER membrane for degradation. More recently, particular emphasis has been given to the characterization of responses (transcriptional or post translational) activated by cells expressing folding-defective polypeptides. A thorough knowledge of these processes will be instrumental to identify drug targets and/or to design therapies for diseases caused by inefficient functioning of the cellular protein factory, resulting from expression of defective gene products (e.g. rare genetic disorders), or elicited by pathogens.*

# Gruppi di Ricerca

## *Research Groups*

### **Silvia Monticelli, PhD**

Immunologia Molecolare

*Molecular Immunology*

Silvia Monticelli ha ottenuto il titolo di Dottorato presso l'Università di Milano (IT) e si è specializzata nello studio dei meccanismi molecolari alla base dei processi immunologici presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano (IT). Dopo un breve periodo trascorso presso l'Istituto Randall, King's College London (UK), è entrata a far parte del Center for Blood Research presso la Harvard Medical School di Boston (USA), dove ha eseguito studi volti a comprendere i meccanismi di regolazione della trascrizione delle citochine nei linfociti T e nei mastociti. Dal 2007 è direttrice di laboratorio presso l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Silvia Monticelli ha pubblicato diversi articoli su vari aspetti di processi immunologici, con particolare attenzione alla regolazione delle funzioni di linfociti T e mastociti. Uno dei suoi interessi principali riguarda il ruolo di microRNA e di modificazioni epigenetiche nell'attivazione e nelle funzioni di cellule del sistema immunitario.

*Silvia Monticelli earned her Ph.D. degree at the University of Milan (IT). She began her research training at the San Raffaele Scientific Institute in Milan (IT), where her scientific interest was sparked by the study of molecular mechanisms underlying immunological processes. After spending some time at the Randall Institute, King's College London (UK), she joined the Center for Blood Research, Harvard Medical School in Boston (USA), where she continued her scientific training by performing studies aimed to understand the mechanisms of regulation of cytokine transcription in T lymphocytes and mast cells. In 2007 she joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as Group Leader. Silvia Monticelli has published several papers covering various aspects of immunological processes, with a special focus on the regulation and function of T lymphocytes and mast cells. Her major research interests are focused on the role of regulatory microRNAs as well as epigenetic modifications in the activation and function of cells of the immune system.*



### **Gruppo di ricerca**

#### *Team*

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Silvia Monticelli, PhD > [silvia.monticelli@irb.usi.ch](mailto:silvia.monticelli@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Stefan Emming, PhD student - Cristina Leoni, PhD student - Sara Montagner, PhD student - Lucia Vincenzetti, PhD student.

## Tema della ricerca

Il nostro gruppo è interessato allo studio di meccanismi epigenetici di regolazione dell'espressione genica che potrebbero essere importanti per lo sviluppo di malattie quali per esempio la mastocitosi sistemica (una neoplasia dei mastociti), ma anche malattie autoimmuni come la sclerosi multipla. Per regolazione epigenetica si intendono comunemente tutti quei meccanismi che possono alterare l'espressione di un gene, senza però (a differenza delle mutazioni genetiche) alterarne la sequenza del DNA. Un meccanismo importante di regolazione epigenetica è la metilazione del DNA, ma più genericamente altri meccanismi includono le modificazioni istoniche e l'espressione di microRNA (miRNA). Il nostro laboratorio è particolarmente interessato allo studio del ruolo delle dinamiche di metilazione del DNA nel regolamento delle funzioni cellulari, ma anche dell'interazione tra metilazione del DNA e espressione dei miRNA. I miRNA sono una classe di piccoli RNA non-codificanti che influenza tutti gli aspetti di una cellula tramite la regolazione dei livelli di espressione delle proteine in un'ampia varietà di organismi e processi biologici. L'espressione dei miRNA regola il repertorio proteico espresso durante lo sviluppo e il normale differenziamento cellulare, ma anche durante l'insorgenza di svariati tipi di patologie. Per esempio, la perdita dei geni che permettono l'espressione dei miRNA, oppure l'alterata espressione di alcuni singoli miRNA può compromettere la corretta formazione del sistema immunitario e determinare l'insorgenza di patologie quali malattie autoimmuni e tumori. L'obiettivo dei nostri studi include la comprensione dei meccanismi di regolazione dei miRNA, ma anche l'analisi del loro ruolo nello sviluppo e nel funzionamento delle cellule del sistema immunitario. In particolare, stiamo studiando il ruolo dei miRNA e della metilazione del DNA nel differenziamento e nel funzionamento dei mastociti e dei linfociti. Oltre ad essere di fondamentale importanza per la comprensione della regolazione dell'espressione genica in generale, lo studio dei meccanismi molecolari che controllano il differenziamento, la proliferazione e il funzionamento di queste cellule del sistema immunitario, rappresenta un potenziale sviluppo in applicazioni cliniche per il trattamento di particolari tumori, ma anche di malattie autoinfiammatorie.

## Research Focus

*Our lab is interested in understanding epigenetic mechanisms of regulation of gene expression, which might be important for the development of a number of immunological diseases, from neoplasia of mast cells (mastocytosis) to autoimmune disorders such as multiple sclerosis. Epigenetic inheritance is usually independent from the DNA sequence encoding a given gene, and while in the most stringent definition this includes mostly DNA methylation (and its derivatives), it can also more broadly include histone modifications and even microRNAs (miRNAs). Our lab is mostly interested in understanding the role of DNA methylation dynamics in regulating cell differentiation and function, as well as the interplay between the DNA methylation machinery and miRNA expression. miRNAs are small non-coding RNAs that have emerged as key post-transcriptional regulators in a wide variety of organisms and biological processes. Because each miRNA can regulate expression of a distinct set of genes, miRNA expression can shape the repertoire of proteins that are actually expressed during development, differentiation or disease. Accordingly, genetic ablation of the miRNA machinery, as well as loss or dysregulation of certain individual miRNAs, severely compromises immune development and leads to immune disorders such as autoimmunity and cancer. In our lab we are studying the role of both DNA methylation and miRNAs in the differentiation and function of cells of the immune system, with a special focus on T lymphocytes and mast cells. Besides being of fundamental relevance to our understanding of cell differentiation and gene regulation, elucidation of the molecular mechanisms underlying these processes have substantial potential for clinical application in the treatment of malignancies and autoimmune diseases.*

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Federica Sallusto, PhD

Immunologia cellulare

*Cellular Immunology*

Federica Sallusto ha ottenuto il titolo di Dottore in Scienze Biologiche presso l'Università di Roma e ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità di Roma e al Basel Institute for Immunology di Basilea, dove ha sviluppato un nuovo metodo per produrre cellule dendritiche umane. Nel 1997 è divenuta membro del Basel Institute for Immunology e dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB. I suoi contributi principali riguardano i meccanismi che regolano la migrazione e la funzione effettrice dei linfociti T umani. Questi studi hanno permesso di identificare le diverse popolazioni di linfociti T effettori (Th1, Th2 Th17 e Th22) in base all'espressione dei recettori per le chemochine, e di distinguere le due componenti principali della memoria immunologica: la "memoria centrale" e la "memoria effettrice". I suoi studi in modelli sperimentali hanno chiarito i meccanismi che controllano la migrazione dei linfociti nei linfonodi e nel sistema nervoso centrale e la proliferazione e stabilità dei linfociti T follicolari. Recentemente, il suo laboratorio ha chiarito i meccanismi che generano linfociti Th17 con diversa attività infiammatoria e ha dimostrato che all'interno dello stesso clone le cellule T possono acquisire diverse proprietà effettrici. Per le sue ricerche ha ricevuto il premio della Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il premio Behring nel 2009, e il premio della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative nel 2010. È stata eletta membro della German Academy of Science Leopoldina nel 2009 e membro dell'EMBO nel 2011 ed è stata Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia per il periodo 2013-2015.

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

*tory has clarified the mechanisms that generate Th17 lymphocytes with different inflammatory capacity and demonstrated that, within a single clone, T cells can acquire different functional properties. For her scientific achievements, she received the Pharmacia Allergy Research Foundation Award in 1999, the Behring Lecture Prize in 2009, and the Science Award from the Foundation for Studies of Neurodegenerative Diseases in 2010. She was elected member of the German Academy of Science Leopoldina in 2009 and member of EMBO in 2011 was President of the Swiss Society for Allergology and Immunology for the period 2013-2015.*



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

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

**Membri del laboratorio / Members:**

Eric Armentani, PhD student - Camilla Basso, PhD - Antonino Cassotta, PhD student - Corinne De Gregorio, PhD student - Jérémie Goldstein, PhD - Daniel Hoces, Master student - Mengyun Hu, PhD student - Daniela Latorre, PhD - Roberta Marzi, PhD - Federico Mele, PhD student - Sara Natali, PhD student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Tomasz Wypych, PhD student.



## Tema della ricerca

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

## Research Focus

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Marcus Thelen, PhD

Trasduzione del segnale

*Signal Transduction*

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

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



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Marcus Thelen, PhD > [marcus.thelen@irb.usi.ch](mailto:marcus.thelen@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Rafet Ameti, PhD student - Sabrina Casella, PhD student, Diego Pizzagalli, PhD student - Viola Puddinu, PhD student - Egle Radice, PhD student - Sylvia Thelen, PhD

## 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. 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 si differenziano funzionalmente da questi ultimi, infatti gli ACKRs agiscono principalmente mediando la degradazione delle chemochine promuovendo così la migrazione delle cellule.

Fin dalla sua scoperta come recettore per CXCL12, ACKR3 (ex CXCR7) è emerso come regolatore critico dell'asse CXCR4/CXCL12. ACKR3, che 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.

All'interno della famiglia delle chemochine, CXCL12 e il suo recettore CXCR4 possiedono delle proprietà particolari, essi agiscono come regolatori omeostatici durante i processi di linfo-, mielo-, ed eritropoiesi, tuttavia tale coppia può essere anche coinvolta nella risposta infiammatoria. Infine l'asse CXCL12/CXCR4 è essenziale per lo sviluppo embrionale ma è anche coinvolta durante lo sviluppo e la diffusione di molti tumori. La delezione di uno di questi due geni causa un fenotipo molto simile che in entrambi i casi risulta letale.

CXCR4 mostra delle proprietà uniche di segnale, infatti è in grado, esclusivamente in presenza di CXCL12 extracellulare, di promuovere l'attivazione prolungata di cascate del segnale intracellulari. Mentre la maggior parte dei recettori per le chemochine segue un paradigma comune di attivazione cellulare, i recettori ACKRs, che mostrano una struttura a sette eliche simile ai recettori per la rodopsina, non si associano alle proteine G, ma possono utilizzare la via delle arrestine. Il laboratorio è impegnato nello studio delle vie d'attivazione comuni ed esclusive dei recettori attraverso l'analisi della composizione molecolare dei proteomi di ACKR3 e CXCR4.

## Research Focus

*During development of mammalian organisms cells migrate along predefined gradients to find their destinations. Orchestrated by the chemokine system, in adults the most prominent cell movement is the continuous migration of immune cells engaged in host defense and immune surveillance. However, also non hematopoietic cells use the chemokine system for guidance, e.g. during neovascularization. Locally produced chemokines are usually presented on the surface of neighboring tissue to form haptotactic gradients in close vicinity of the source (~100-150µm) on which cells can migrate through the activation of G-protein coupled chemokine receptors. An important aspect for the maintenance and local confinement of gradients is the requirement of sinks in apposition to the source of attractant. Atypical chemokine receptors (ACKRs) were recently defined as a separate group of receptors structurally related to typical chemokine receptors, which mainly act as sinks and through this activity 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.*

*Within the chemokine system, CXCL12 and CXCR4 have emerged as particular couple functioning as critical homeostatic regulators of lympho-, myelo- and erythropoiesis, however the couple can eventually also be involved in inflammatory responses. Moreover, the CXCL12/CXCR4 axis is essential for development and is involved in the growth and spreading of many tumors. Genetic deletion of either molecule leads to a comparable lethal phenotype. In addition CXCR4 has unique signaling properties capable of promoting the sustained activation of intracellular signaling cascades, which is strictly dependent on the availability of extracellular CXCL12.*

*Most chemokine receptors follow a common paradigm of Gi-protein coupled receptor-mediated cell activation. ACKRs share the heptahelical structure of rhodopsin-like chemokine receptors, but do not couple to G-proteins. Despite the lack of signaling through G-proteins, ACKR3 may use biased signaling through arrestin. The laboratory works on the elucidation of common and selective receptor activated pathways, investigating the molecular composition of the receptor proteomes of CXCR4 and ACKR3.*

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Mariagrazia Uguccioni, MD

Chemochine e Immunità

*Chemokines in Immunity*

Mariagrazia Uguccioni si è laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Bologna (IT) dove si è specializzata in Ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 è stata membro dell'Istituto Theodor Kocher, dell'Università di Berna (CH), dal 2000 è direttore del laboratorio "Chemochine nell'immunità" presso l'IRB, e vicedirettore dell'istituto dal 2010. 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. 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:**

Mara Ambrosini, Master student - Valentina Cecchinato, PhD - Gianluca D'Agostino, PhD student - Maria Gabriela Danelon, Technician - Lorenzo Raeli, PhD

**Studenti di PhD in visita / Visiting PhD students:**

Estefanía Armas González (Canary Island) - Hasnaa Rabia Mohamed Shahin (Egypt)

## 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 buon 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 DAMPS) contribuiscono al reclutamento di globuli bianchi circolanti al 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, sul ruolo che questi complessi hanno nello sviluppo della malattia e su come si possa intervenire per favorire la risoluzione dell'infiammazione.

## Research Focus

*Our research interest remains focused on cell trafficking in physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of chemokine expression and activity. Chemokines are secreted proteins and have emerged as key controllers of integrin function and cell locomotion. The effects of chemokines are mediated by seven transmembrane domain receptors coupled to GTP-binding proteins, which are differentially expressed in a wide range of cell types. The resulting combinatorial diversity in responsiveness to chemokines guarantees the proper tissue distribution of distinct leukocyte subsets under normal and inflammatory/pathological conditions. Directional guidance of cells via gradients of chemokines is considered crucial, but we often lack in many pathological conditions, a direct evidence of chemokine receptor functionality, which may be relevant in the development of the disease, and can be modulated by the therapy. During the inflammatory response, from the onset to the chronic phase and even in the case of autoimmune diseases, the sequential release of exogenous agents (e.g.: bacterial and viral products) and induction of endogenous mediators (e.g.: cytokines, chemokines and DAMPS) contributes to the recruitment of circulating leukocytes to the inflamed site. There are many different ways to enhance or reduce the inflammatory response and to fine tune leukocytes recruitment. We have described a novel regulatory mechanism of leukocyte migration that shows how several non-ligand chemokines may trigger leukocytes to respond to agonist concentrations that per se would be inactive, thus lowering their "migratory threshold" ability. However, very little is known about the capacity of non-ligand molecules, other than chemokines, to synergize with chemokine agonists. Our studies are now focusing on chronic inflammatory diseases and on the role chemokine heterocomplexes may have on the development of the disease. These studies might shed new light on novel pharmacological interventions aimed at favouring resolution of 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 conseguito un dottorato di ricerca al prestigioso MRC-Laboratory of Molecular Biology (Cambridge, UK), usando biologia molecolare e strutturale per studiare le interazioni RNA-proteina. Ha contribuito a dimostrare il ruolo chiave giocato dal RNA nella regolazione dell'espressione genica e ha mostrato come il RNA stesso possa essere considerato un bersaglio terapeutico contro la demenza. 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, che giocano un ruolo chiave nel sistema immunitario. Dall'ottobre del 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 proteggerci da malattie (per esempio vaccini). Il gruppo cerca di capire quali siano 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, Prione od alcune forme rare di leucemia. L'approccio NMR sviluppato a Stanford è stato spinto avanti all'IRB grazie all'utilizzo di tecniche computazionali che permette di scoprire a quale parte del patogeno si leghi un anticorpo. Informazioni sperimentali guidano e validano le simulazioni al computer e permettono di ottenere una struttura atomica tridimensionale del complesso anticorpo/patogeno. Il gruppo è riuscito a modificare e migliorare un anticorpo esistente aumentandone l'efficacia contro il virus Dengue utilizzando, per la prima volta, solo informazioni computazionali. Il gruppo si caratterizza per l'approccio fortemente multidisciplinare che varia dalla determinazione di strutture molecolari agli esperimenti cellulari, dalla biologia computazionale alla produzione e modificazione 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 activity involves the characterization of interactions between pathogens and antibodies, molecules of the immune system capable of curing and protecting from illness. The group tries 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 to discover 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, increasing its ability to neutralize Dengue virus by 50 fold utilizing, for the first time, only computational tools.*

*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 electron microscopy.*



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

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

**Membri / Members:**

Mattia Pedotti, PhD - Luca Simonelli, PhD - Daniela Iannotta, PhD student - Marco Bardelli, PhD student

## Tema della ricerca

Il nostro gruppo usa tecniche computazionali, biochimiche e biofisiche per determinare la struttura atomica tridimensionale di proteine e caratterizzare la loro interazione con altre molecole, con particolare attenzione alle interazioni anticorpo/proteina nelle malattie infettive. L'obiettivo è cercare di capire quali caratteristiche molecolari rendano un dato anticorpo efficace contro un patogeno, ed eventualmente sfruttare questa conoscenza per generare nuove molecole capaci di curare malattie come la febbre Dengue e Zika, il prione 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. Capire quale parte del patogeno venga riconosciuta dagli anticorpi più efficaci ci permette di scoprire e bloccare i punti nevralgici del patogeno stesso.

Il nostro gruppo adotta un approccio fortemente multidisciplinare che integra 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 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 determine the three-dimensional atomic structure of proteins and characterize their interactions with other molecules, with particular attention to antibody-antigen interactions in infectious diseases.*

*The final goal is to understand the molecular properties that make a given antibody effective against a pathogen, and eventually to exploit this knowledge to design new drugs against diseases such as Dengue and Zika, Prion or some rare form of Leukemia. Dengue and Zika are tropical viruses in rapid expansion whereas Prion, famous in the 90s due to the Mad Cow disease, causes a neurodegenerative disease with no cure and still largely unknown. Understanding which part of the pathogen is recognized by the most efficient antibodies allows us to discover and block the key parts of the pathogen itself.*

*Our group has a highly multidisciplinary approach that merges biochemical data, experimental structural information and computational simulations. Computational Structural Biology, in particular, is a rapidly developing field becoming increasingly important in the near future.*

*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 the rigorous and reliable experimental validation. It is common opinion among scientists that future biomedical sciences will require a combination of computational and experimental techniques.*

# Ricercatori Aggiunti

## *Associate Members*

### **Andrea Cavalli, PhD**

Biologia strutturale computazionale

*Computational structural biology*

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

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



**Ricercatore aggiunto / Associate Member:**

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

**Membri del laboratorio / Members:**

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



## Tema della ricerca

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

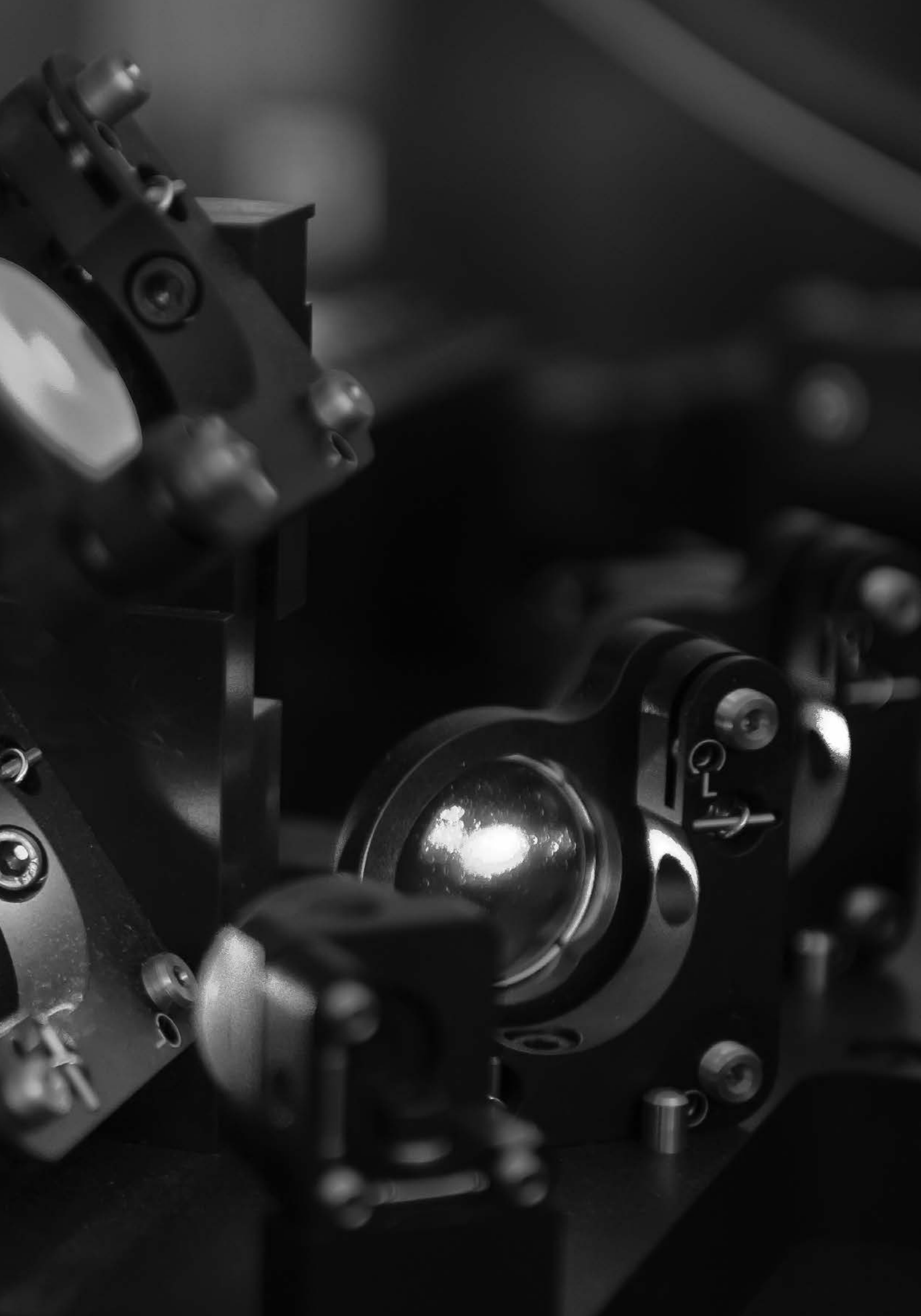
Sviluppi recenti nelle tecniche sperimentali stanno iniziando a fornirci una quantità sempre maggiore di dati sulla struttura e la dinamica di molecole biologiche. Il nostro obiettivo è quello di sviluppare metodi accurati e matematicamente solidi per integrare questi dati in simulazioni al computer.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

## Research Focus

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

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







## Persone

### People

#### CONSIGLIO DI FONDAZIONE *FOUNDATION COUNCIL*

Gabriele Gendotti, President \*

Felice Zanetti, Vice-President

Paolo Agustoni \*

Franco Cavalli

Hans Hengartner

Carlo Maggini

Piero Martinoli \*

Dario Neri

Giorgio Nosedà\*

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

Alberto Togni \*

\* Membro del Comitato Esecutivo

*\* Member of the Executive Committee*

#### CONSIGLIO SCIENTIFICO *SCIENTIFIC ADVISORY BOARD*

Adriano Aguzzi

*University Hospital Zurich (CH)*

Stefan Kaufmann

*Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin (DE)*

Alberto Mantovani

*University of Milan (IT)*

Cesare Montecucco

*University of Padua (IT)*

Anne O'Garra

*National Institute for Medical Research, London (UK)*

#### AMMINISTRAZIONE *ADMINISTRATION*

Antonio Lanzavecchia, Director

Mariagrazia Ugucconi, Vice-director

Guido Turati (Fidinam)

Fosca Bognuda

Denise Dos Santos Neves

Maryse Letiembre

Jelena Markovic

Gabriella Orlando

Melania Osto

Adelle Parsons

Sarah Reist

Anna Trillini

Jessica Roberti Zanellato

Fabiano Wildi

#### DIRETTORI DI LABORATORIO *GROUP LEADERS*

Santiago F. González

Fabio Grassi

Antonio Lanzavecchia

Maurizio Molinari

Silvia Monticelli

Federica Sallusto

Marcus Thelen

Mariagrazia Ugucconi

Luca Varani

## RICERCATORI AGGIUNTI

### *ASSOCIATE MEMBERS*

Andrea Cavalli

## RICERCATORI *RESEARCHERS*

Sonia Barbieri

Camilla Basso

Valentina Cecchinato

Nikolaos Chatziandreou

Davide Corti

Darius Ekonomiuk

Mathilde Foglierini Perez

Carmela Galli Molinari

Roger Geiger

Jérémie Goldstein

Daniela Latorre

Daniele Lilleri

Roberta Marzi

Samuele Notarbartolo

Simon Olsson

Mattia Pedotti

Luca Piccoli

Kathrin Pieper

Debora Pinna

Dora Pinto

Michele Proietti

Lorenzo Raeli

Tanja Rezzonico Jost

Jacopo Sgrignani

Luca Simonelli

Tatiana Sold 

Sylvia Thelen

## STUDENTI

### *STUDENTS*

Mara Ambrosini

Rafet Ameti

Marica Anderle

Eric Armentani

Dominik Aschenbrenner

Marco Bardelli

Thimothy Bergmann

Giorgia Brambilla Pisoni

Sabrina Casella

Antonino Cassotta

Yiwei Chen

Flavio Cueni

Gianluca D'Agostino

Corinne De Gregorio

Stefan Emming

Caterina Elisa Faliti

Yagmur Farsakoglu

Ilaria Fregno

Alexander Fr hwirth

Fiorenza Fumagalli

Valentina Gilardi

Estefan a Armas González

Daniel Hoces

Mengyun Hu

Daniela Iannotta

Alessia Landi

Cristina Leoni

Marisa Loi

Federico Mele

Sara Montagner

Sara Natali

Miguel Palomino

Philipp Paparoditis

Michela Perotti

Lisa Perruzza

Diego Pizzagalli

Silvia Preite

Viola Puddinu

Egle Radice

Sara Ravasio

Andrea Romagnani

Elsa Rottoli

Hasnaa Rabia Mohamed Shahin

Joshua Hoong Yu Tan

Lucia Vincenzetti

Tobias Wolf

Tomasz Wypych

Silvia Zanaga

## TECNICI

### *TECHNICIANS*

Maria Gabriela Danelon - Sargenti

Elisa Fasana

Blanca Maria Fernandez Rodriguez

Isabella Giacchetto-Sasselli

Sandra Jovic

Andrea Minola

Luana Perlini

Chiara Silacci Fregni

## LABORATORIO DI CITOMETRIA E MICROSCOPIA

### *IMAGING FACILITY*

Rocco D'Antuono

David Jarrossay

## LABORATORIO PRODUZIONE PROTEINE

### *GEPP FACILITY*

Laurent Perez

Jessica Marcandalli

## STABULARIO

### *ANIMAL HOUSE FACILITY*

Ghassan Bahnan

Andrea D'Ercole

Toma Kobkyn

Sara Maffei

Enrica Mira Cat 

## SERVIZI DI SUPPORTO

### *SUPPORT STAFF*

Ronnie Bacca 

Beatrice Pasteris

Mauro Pasteris

## SUPPORTO INFORMATICO

### *IT SUPPORT*

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

## SOSTENITORI

### *DONORS*

## CORE FUNDING

### *CORE FUNDING*

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

## SOSTENITORI MAGGIORI

### *MAJOR DONORS*

Signora Alessandra  
Helena Burstein  
Carlo Salvi - Casal  
COMEL Foundation  
Fondazione ADIUVARE  
Fondazione Bangerter  
Fondazione Ceschina  
Fondazione Daccò  
Fondazione del Ceresio  
Fondazione Coromandel  
Fondazione Fidinam  
Fondazione Gelu  
Fondazione Henry Kreter  
Fondazione Novartis  
Fondazione per lo studio  
delle malattie neurodegenerative  
Fondazione Synapsis  
The Gabriele Charitable Trust  
Augusto Gallera  
GGG Foundation  
Kurt und Senta Herrmann - Stiftung  
Mäxi Stiftung  
Sergio Monti  
Pina Petroli SA  
Ricerca Svizzera contro il Cancro  
Fondazione San Salvatore  
Società svizzera sclerosi multipla

## AMICI DELL'ISTITUTO

### *FRIENDS OF THE INSTITUTE*

Suntis SA  
Altri / *Others*

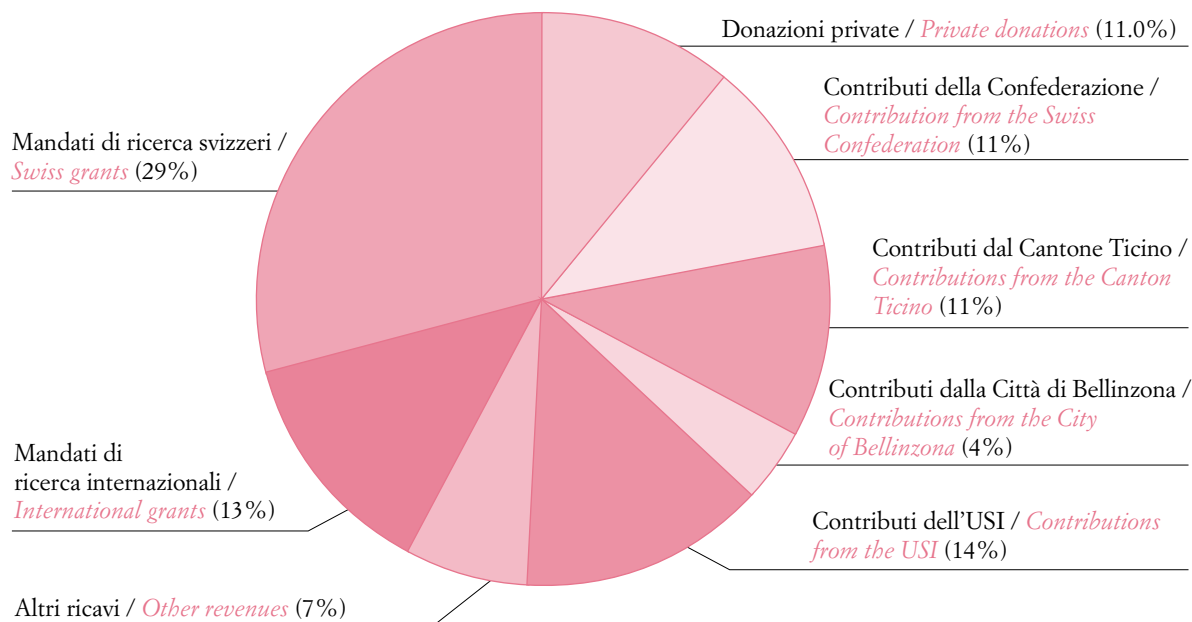
## Dati finanziari 2015 (in Franchi svizzeri)

### *Financial Data 2015 (in Swiss Francs)*

Nel corso dell'esercizio 2015 è stato possibile incrementare di 1.3 Mio CHF il fondo strategico che ha quale scopo principale quello di contribuire a garantire il finanziamento a lungo termine dell'attività di ricerca, attività che l'anno scorso è stata di 7.8 Mio CHF e ha generato finanziamenti per il 42% dell'intero budget della Fondazione.

*In 2015, the strategic fund was increased by CHF 1.3 million with the main purpose of helping to ensure the long-term funding of the research activities, which last year totalized CHF 7.8 million and financed 42% of the entire budget of the Foundation.*

### Funding by source 2015 / *Contributi per fonte 2015*



# Bilancio al 31 dicembre 2015

(in Franchi svizzeri)

*Balance Sheet as of December 31, 2015*

*(In Swiss Francs)*

ATTIVO / ASSETS	31.12.2015	31.12.2014
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	17'956'874	12'317'997
2. Crediti / <i>Receivables</i>	1'376'484	864'531
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	3'400'160	3'472'350
Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	22'733'518	16'654'878
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Immobilizzi finanziari / <i>Financial assets</i>	0	2'000'000
6. Immobilizzi / <i>Buildings</i>	1'847'440	2'812'440
7. Altri immobilizzi / <i>Other fixed assets</i>	1	1
Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	1'859'941	4'824'941
Totale attivo / <i>Total Assets</i>	24'593'459	21'479'819

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2015	31.12.2014
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Payables for goods and services</i>	1'211'338	660'096
2. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	4'489'515	3'616'813
3. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	3'780'216	2'779'215
4. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	1'314'682	2'067'863
5. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	676'446	586'365
Capitale di terzi a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	11'472'197	9'710'352
6. Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	2'800'000	2'800'000
Capitale di terzi a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	2'800'000	2'800'000
7. Capitale di dotazione / <i>Capital Resources</i>	7'569'467	7'497'414
8. Fondo strategico / <i>Strategic Fund</i>	2'700'000	1'400'000
9. Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	51'795	72'053
Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	10'321'262	8'969'467
Totale passivo / <i>Total Liabilities</i>	24'593'459	21'479'819



# Conto economico esercizio 2015

(in Franchi svizzeri)

*Profit and Loss Account for the year 2015*

*(In Swiss Francs)*

	2015	2014
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	2'056'350	1'950'000
2. Contributi USI / <i>Contributions from USI</i>	2'605'853	2'124'900
3. Contributi Canton Ticino / <i>Contributions from the Canton Ticino</i>	2'070'490	1'978'000
4. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contributions from the City of Bellinzona</i>	681'000	681'000
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>	525'000	576'098
7. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	7'798'118	8'116'352
8. Overheads progetti / <i>Overheads projects</i>	588'039	782'587
9. Altri ricavi / <i>Other Revenues</i>	795'575	946'042
<b>Totale ricavi d'esercizio / <i>Total Revenues</i></b>	<b>18'620'426</b>	<b>18'654'980</b>

	2015	2016
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	8'305'505	7'842'993
2. Fabbisogno medico / <i>Consumables</i>	2'258'875	2'271'482
3. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'485'911	1'471'641
4. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	620'000	717'022
5. Investimenti / <i>Investments</i>	834'230	1'561'993
6. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	785'331	779'127
7. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travels, Congresses and Guests</i>	426'178	300'037
8. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	1'664'041	1'241'908
<b>Totale costi d'esercizio / <i>Total operational costs</i></b>	<b>16'380'071</b>	<b>16'186'203</b>

<b>Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / <i>Margin before depreciation, amortisation and non operational items</i></b>	<b>2'240'355</b>	<b>2'468'777</b>
---	------------------	------------------

Ammortamenti / <i>Amortisations</i>	998'713	1'000'412
<b>Risultato operativo / <i>Operating result</i></b>	<b>1'241'641</b>	<b>1'468'365</b>

Incremento Fondi / <i>Fund increase</i>	1'300'000	1'500'000
Risultato Accessorio/ <i>Total non operational and financial items</i>	-110'154	-103'689
<b>Risultato Accessorio/ <i>Total non operational and financial items</i></b>	<b>1'189'846</b>	<b>1'396'311</b>

<b>RISULTATO D'ESERCIZIO / <i>ANNUAL RESULT</i></b>	<b>51'795</b>	<b>72'053</b>
---	---------------	---------------

# 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 65 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, 65 PhD thesis have been successfully defended.*

### **Eric G. Pamer**

“Microbiota-mediated defense against intestinal infection”  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, (US) / 17.11.2014

### **John Skehel**

“Sialic acid receptor recognition in influenza surveillance and transmission”  
National Institute for Medical Research, London (UK) / 16.12.2014

### **Kathleen McCoy**

“Microbial colonisation early in life impacts innate and adaptive immune regulation”  
University of Bern, Bern (CH) / 26.01.2015

### **Burkhard Becher**

“How T cells instruct myeloid cells in autoimmunity”  
University of Zurich, Zurich (CH) / 24.02.2015

### **Hans-Georg Rammensee**

“Development of individualized antigen-specific cancer immunotherapy”  
University of Tübingen, Tübingen (DE) / 27.03.2015

### **Reinhold Förster**

“B cell and T cell immunity in MCMV reactivation after allogeneic bone marrow transplantation”  
Hannover Medical School, Hannover (DE) / 24.04.2015

### **Gérard Eberl**

“Regulation of type 2 responses by symbiotic microbiota”  
Institut Pasteur, Paris (FR) / 22.05.2015

### **Shimon Sakaguchi**

“Control of immune responses by regulatory T cells”  
University of Osaka, Osaka (JP) / 09.06.2015

### **Jean-Laurent Casanova**

“Toward a genetic theory of childhood infectious diseases”  
The Rockefeller University, New York (US) / 17.06.2015

# Publicazioni

## Publications

2015

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

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

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

Tannous, A., G. B. Pisoni, D. N. Hebert and M. Molinari  
Semin Cell Dev Biol. 2015; 41:79-89.

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

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

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

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

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

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

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

Merulla, J., T. Solda and M. Molinari  
Mol Biol Cell. 2015; 26:1532-1542.

### **Epitope mapping by solution NMR spectroscopy.**

Bardelli, M., E. Livoti, L. Simonelli, M. Pedotti, A. Moraes, A. P. Valente and L. Varani  
J Mol Recognit. 2015; 28:393-400.

### **Rationally Modified Estrogen Receptor Protein as a Bio-Recognition Element for the Detection of EDC Pollutants: Strategies and Opportunities.**

Pedotti, M., V. E. Ferrero, T. Lettieri, P. Colpo, S. Follonier, L. Calzolari and L. Varani  
Int J Environ Res Public Health. 2015; 12:2612-2621.

### **Defense-in-depth by mucosally administered anti-HIV dimeric IgA2 and systemic IgG1 mAbs: Complete protection of rhesus monkeys from mucosal SHIV challenge.**

Sholukh, A. M., J. D. Watkins, H. K. Vyas, S. Gupta, S. K. Lakhashe, S. Thorat, M. Zhou, G. Hemashettar, B. C. Bachler, D. N. Forthal, F. Villinger, Q. J. Sattentau, R. A. Weiss, G. Agatic, D. Corti, A. Lanzavecchia, J. L. Heeney and R. M. Ruprecht  
Vaccine. 2015; 33:2086-2095.

### **Hitting the right spot: Mechanism of action of OPB-31121, a novel and potent inhibitor of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3).**

Brambilla, L., D. Genini, E. Laurini, J. Merulla, L. Perez, M. Fermeiglia, G. M. Carbone, S. Priol and C. V. Catapano  
Mol Oncol. 2015; 9:1194-1206.

### **Reduced DNA methylation and hydroxymethylation in patients with systemic mastocytosis.**

Leoni, C., S. Montagner, L. Deho, R. D'Antuono, G. De Matteis, A. V. Marzano, S. Merante, E. M. Orlandi, R. Zanotti and S. Monticelli  
Eur J Haematol. 2015; 95:566-575.

### **ERK phosphorylation and miR-181a expression modulate activation of human memory TH17 cells.**

Mele, F., C. Basso, C. Leoni, D. Aschenbrenner, S. Becattini, D. Latorre, A. Lanzavecchia, F. Sallusto and S. Monticelli  
Nat Commun. 2015; 6:6431.

### **Molecular Dynamics of Biomolecules through Direct Analysis of Dipolar Couplings.**

Olsson, S., D. Ekonomiuk, J. Sgrignani and A. Cavalli  
J Am Chem Soc. 2015; 137:6270-6278.

### **An atypical addition to the chemokine receptor nomenclature: IUPHAR Review 15.**

Bachelier, F., G. J. Graham, M. Locati, A. Mantovani, P. M. Murphy, R. Nibbs, A. Rot, S. Sozzani and M. Thelen  
Br J Pharmacol. 2015; 172:3945-3949.

### **Analysis of the performance of the CHESHIRE and YAPP methods at CASD-NMR round 3.**

Cavalli, A. and M. Vendruscolo  
J Biomol NMR. 2015; 62:503-509.

**Structural Repertoire of HIV-1-Neutralizing Antibodies Targeting the CD4 Supersite in 14 Donors.**

Zhou, T., R. M. Lynch, L. Chen, P. Acharya, X. Wu, N. A. Doria-Rose, M. G. Joyce, D. Lingwood, C. Soto, R. T. Bailer, M. J. Ernan-des, R. Kong, N. S. Longo, M. K. Louder, K. McKee, S. O'Dell, S. D. Schmidt, L. Tran, Z. Yang, A. Druz, T. S. Luongo, S. Moquin, S. Srivatsan, Y. Yang, B. Zhang, A. Zheng, M. Pancera, T. Kirys, I. S. Georgiev, T. Gindin, H. P. Peng, A. S. Yang, N. C. S. Program, J. C. Mullikin, M. D. Gray, L. Stamatatos, D. R. Burton, W. C. Koff, M. S. Cohen, B. F. Haynes, J. P. Casazza, M. Connors, D. Corti, A. Lanzavecchia, Q. J. Sattentau, R. A. Weiss, A. P. West, Jr., P. J. Bjorkman, J. F. Scheid, M. C. Nussenzweig, L. Shapiro, J. R. Mascola and P. D. Kwong  
Cell. 2015; 161:1280-1292.

**QM/MM MD Simulations on the Enzymatic Pathway of the Human Flap Endonuclease (hFEN1) Elucidating Common Cleavage Pathways to RNase H Enzymes.**

Sgrignani, J. and A. Magistrato  
ACS Catal. 2015; 5:3864-3875.

**Glycoprotein maturation and quality control.**

Molinari, M. and D. N. Hebert  
Semin Cell Dev Biol. 2015; 41:70.

**Dynamic binding mode of a Synaptotagmin-1-SNARE complex in solution.**

Brewer, K. D., T. Bacaj, A. Cavalli, C. Camilloni, J. D. Swarbrick, J. Liu, A. Zhou, P. Zhou, N. Barlow, J. Xu, A. B. Seven, E. A. Prinslow, R. Voleti, D. Haussinger, A. M. Bonvin, D. R. Tomchick, M. Vendruscolo, B. Graham, T. C. Sudhof and J. Rizo  
Nat Struct Mol Biol. 2015; 22:555-564.

**Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis.**

Piccoli, L., I. Campo, C. S. Fregni, B. M. Rodriguez, A. Minola, F. Sallusto, M. Luisetti, D. Corti and A. Lanzavecchia  
Nat Commun. 2015; 6:7375.

**Serum Immunoglobulin A Cross-Strain Blockade of Human Noroviruses.**

Lindesmith, L. C., M. Beltramello, J. Swanstrom, T. A. Jones, D. Corti, A. Lanzavecchia and R. S. Baric  
Open Forum Infect Dis. 2015; 2:ofv084.

**IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations.**

Okada, S., J. G. Markle, E. K. Deenick, F. Mele, D. Averbuch, M. Lagos, M. Alzahrani, S. Al-Muhsen, R. Halwani, C. S. Ma, N. Wong, C. Soudais, L. A. Henderson, H. Marzouqa, J. Shamma, M. Gonzalez, R. Martinez-Barri-carte, C. Okada, D. T. Avery, D. Latorre, C. Deswarte, F. Jabot-Hanin, E. Torrado, J. Fountain, A. Belkadi, Y. Itan, B. Boisson, M. Migaud, C. S. Arlehamn, A. Sette, S. Breton, J. McCluskey, J. Rossjohn, J. P. de Villartay, D. Moshous, S. Hambleton, S. Latour, P. D. Arkwright, C. Picard, O. Lantz, D. Engelhard, M. Kobayashi, L. Abel, A. M. Cooper, L. D. Notarangelo, S. Boisson-Dupuis, A. Puel, F. Sallusto, J. Bustamante, S. G. Tangye and J. L. Casanova  
Science. 2015; 349:606-613.

**The Protein-disulfide Isomerase ERp57 Regulates the Steady-state Levels of the Prion Protein.**

Torres, M., D. B. Medinas, J. M. Matamala, U. Woehlbier, V. H. Cornejo, T. Solda, C. Andreu, P. Rozas, S. Matus, N. Munoz, C. Vergara, L. Cartier, C. Soto, M. Molinari and C. Hetz  
J Biol Chem. 2015; 290:23631-23645.

**Structures of complexes formed by H5 influenza hemagglutinin with a potent broadly neutralizing human monoclonal antibody.**

Xiong, X., D. Corti, J. Liu, D. Pinna, M. Foglierini, L. J. Calder, S. R. Martin, Y. P. Lin, P. A. Walker, P. J. Collins, I. Monne, A. L. Suguitan, Jr., C. Santos, N. J. Temper-ton, K. Subbarao, A. Lanzavecchia, S. J. Gamblin and J. J. Skehel  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112:9430-9435.

**Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus.**

Corti, D., J. Zhao, M. Pedotti, L. Simonelli, S. Agnihothram, C. Fett, B. Fernandez-Rodriguez, M. Foglierini, G. Agatic, F. Vanzetta, R. Gopal, C. J. Langrish, N. A. Barrett, F. Sallusto, R. S. Baric, L. Varani, M. Zambon, S. Perlman and A. Lanzavecchia  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112:10473-10478.

**Division of labor among oxidoreductases: TMX1 preferentially acts on transmembrane polypeptides.**

Pisoni, G. B., L. W. Ruddock, N. Bulleid and M. Molinari  
Mol Biol Cell. 2015; 26:3390-3400.

**Quantification of Entropy-Loss in Replica-Averaged Modeling.**

Olsson, S. and A. Cavalli  
J Chem Theory Comput. 2015; 11:3973-3977.

**Molecular Determinants for Unphosphorylated STAT3 Dimerization Determined by Integrative Modeling.**

Sgrignani, J., S. Olsson, D. Ekonomiuk, D. Genini, R. Krause, C. V. Catapano and A. Cavalli  
Biochemistry. 2015; 54:5489-5501.

**Differential expression and biochemical activity of the immune receptor Tim-3 in healthy and malignant human myeloid cells.**

Goncalves Silva, I., B. F. Gibbs, M. Bardelli, L. Varani and V. V. Sumbayev  
Oncotarget. 2015; 6:33823-33833.

**Complementarity and congruence between exact NOEs and traditional NMR probes for spatial decoding of protein dynamics.**

Vogeli, B., S. Olsson, R. Riek and P. Guntert  
J Struct Biol. 2015; 191:306-317.

**Somatic mutations and affinity maturation are impaired by excessive numbers of T follicular helper cells and restored by Treg cells or memory T cells.**

Preite, S., D. Baumjohann, M. Foglierini, C. Basso, F. Ronchi, B. M. Rodriguez, D. Corti, A. Lanzavecchia and F. Sallusto  
Eur J Immunol. 2015; 45:3010-3021.

**Antigen-Specific Th17 Cells Are Primed by Distinct and Complementary Dendritic Cell Subsets in Oropharyngeal Candidiasis.**

Trautwein-Weidner, K., A. Gladiator, F. R. Kirchner, S. Becattini, T. Rulicke, F. Sallusto and S. LeibundGut-Landmann  
PLoS Pathog. 2015; 11:e1005164.

**Epigenetics of T lymphocytes in health and disease.**

Leoni, C., L. Vincenzetti, S. Emming and S. Monticelli  
Swiss Med Wkly. 2015; 145:w14191.

**Enhancement of Muscle T Regulatory Cells and Improvement of Muscular Dystrophic Process in mdx Mice by Blockade of Extracellular ATP/P2X Axis.**

Gazzerro, E., S. Baldassari, S. Assereto, F. Fruscione, A. Pistorio, C. Panicucci, S. Volpi, L. Perruzza, C. Fiorillo, C. Minetti, E. Traggiati, F. Grassi and C. Bruno  
Am J Pathol. 2015; 185:3349-3360.

**Bayesian inference of protein ensembles from SAXS data.**

Antonov, L. D., S. Olsson, W. Boomsma and T. Hamelryck  
Phys Chem Chem Phys. 2015; 18:5832-8.

**A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence.**

Menachery, V. D., B. L. Yount, Jr., K. Debbink, S. Agnihothram, L. E. Gralinski, J. A. Plante, R. L. Graham, T. Scobey, X. Y. Ge, E. F. Donaldson, S. H. Randell, A. Lanzavecchia, W. A. Marasco, Z. L. Shi and R. S. Baric  
Nat Med. 2015; 21:1508-1513.

**Association of eukaryotic translation initiation factor eIF2B with fully solubilized CXCR4.**

Palmesino, E., T. Apuzzo, S. Thelen, B. Mueller, H. Langen and M. Thelen  
J Leukoc Biol. 2016; 99:971-978

**Allosteric Modulation of Alpha7 Nicotinic Receptors: Mechanistic Insight through Metadynamics and Essential Dynamics.**

Grazioso, G., J. Sgrignani, R. Capelli, C. Matera, C. Dallanoce, M. De Amici and A. Cavalli  
J Chem Inf Model. 2015; 55:2528-2539.

**Antibody Binding Modulates Conformational Exchange in Domain III of Dengue Virus E Protein.**

Moraes, A. H., L. Simonelli, M. Pedotti, F. C. Almeida, L. Varani and A. P. Valente  
J Virol. 2015; 90:1802-1811.

**Biased signaling pathways via CXCR3 control the development and function of CD4+ T cell subsets.**

Karin, N., G. Wildbaum and M. Thelen  
J Leukoc Biol. 2016; 99:857-862.

**Chemokine interaction with synergy-inducing molecules: fine tuning modulation of cell trafficking.**

Cecchinato, V., G. D'Agostino, L. Raeli and M. Ugucioni  
J Leukoc Biol. 2016; 99:851-855.

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

Wyszynski, R. W., B. F. Gibbs, L. Varani, D. Iannotta and V. V. Sumbayev  
Cell Mol Immunol. 2016; 13:47-56.

**Frequent occurrence of T cell-mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments.**

Campana, R., K. Moritz, K. Marth, A. Neubauer, H. Huber, R. Henning, K. Blatt, G. Hoermann, T. M. Brodie, A. Kaider, P. Valent, F. Sallusto, S. Wohrl and R. Valenta  
J Allergy Clin Immunol. 2016; 137:601-609 e608.

**LPS-stimulated human bone marrow stroma cells support myeloid cell development and progenitor cell maintenance.**

Ziegler, P., S. Boettcher, H. Takizawa, M. G. Manz and T. H. Brummendorf  
Ann Hematol. 2016; 95:173-178.

**Monitoring Scavenging Activity of Chemokine Receptors.**

Moepps, B. and M. Thelen  
Methods Enzymol. 2016; 570:87-118.

**Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy.**

Klionsky, D. J., M. Molinari, et al.  
Autophagy. 2016; 12:1-222.

**The Exact NOE as an Alternative in Ensemble Structure Determination.**

Vogeli, B., S. Olsson, P. Guntert and R. Riek  
Biophys J. 2016; 110:113-126.

**A LAIR1 insertion generates broadly reactive antibodies against malaria variant antigens.**

Tan, J., K. Pieper, L. Piccoli, A. Abdi, M. Foglierini, R. Geiger, C. M. Tully, D. Jarrossay, F. M. Ndungu, J. Wambua, P. Bejon, C. S. Fregni, B. Fernandez-Rodriguez, S. Barbieri, S. Bianchi, K. Marsh, V. Thathy, D. Corti, F. Sallusto, P. Bull and A. Lanzavecchia  
Nature. 2016; 529:105-109.

**Ectonucleotidase activity and immunosuppression in astrocyte-CD4 T cell bidirectional signaling.**

Filipello, F., D. Pozzi, M. Proietti, A. Romagnani, S. Mazzitelli, M. Matteoli, C. Verderio and F. Grassi  
Oncotarget. 2016; 7:5143-56.

**Metainference: A Bayesian inference method for heterogeneous systems.**

Bonomi, M., C. Camilloni, A. Cavalli and M. Vendruscolo  
Science Advances. 2016; 2: e1501177.

**Chemokine receptor patterns in lymphocytes mirror metastatic spreading in melanoma.**

Jacquelot, N., D. P. Enot, C. Flament, N. Vimond, C. Blattner, J. M. Pitt, T. Yamazaki, M. P. Roberti, R. Daille, M. Vetizou, V. Poirier-Colame, M. Semeraro, A. Caignard, C. L. Slingluff, Jr., F. Sallusto, S. Rusakiewicz, B. Weide, A. Marabelle, H. Kohrt, S. Dalle, A. Cavalcanti, G. Kroemer, A. M. Di Giacomo, M. Maio, P. Wong, J. Yuan, J. Wolchok, V. Umansky, A. Eggermont and L. Zitvogel  
J Clin Invest. 2016; 126(3):921-37.

**T-cell epitope conservation across allergen species is a major determinant of immunogenicity.**

Westernberg, L., V. Schulten, J. A. Greenbaum, S. Natali, V. Tripple, D. M. McKinney, A. Frazier, H. Hofer, M. Wallner, F. Sallusto, A. Sette and B. Peters  
J Allergy Clin Immunol. 2016; in Press

**Bayesian inference of protein ensembles from SAXS data.**

Antonov, L. D., S. Olsson, W. Boomsma and T. Hamelryck  
Phys Chem Chem Phys. 2016; 18:5832-5838.

**Five Questions (with their Answers) on ER-Associated Degradation.**

Brambilla Pisoni, G. and M. Molinari  
Traffic. 2016; 17:341-350.

**Protective monotherapy against lethal Ebola virus infection by a potently neutralizing antibody.**

Corti, D., J. Misasi, S. Mulangu, D. A. Stanley, M. Kanekiyo, S. Wollen, A. Ploquin, N. A. Doria-Rose, R. P. Staupe, M. Bailey, W. Shi, M. Choe, H. Marcus, E. A. Thompson, A. Cagigi, C. Silacci, B. Fernandez-Rodriguez, L. Perez, F. Sallusto, F. Vanzetta, G. Agatic, E. Cameroni, N. Kisalu, I. Gordon, J. E. Ledgerwood, J. R. Mascola, B. S. Graham, J. J. Muyembe-Tamfun, J. C. Trefry, A. Lanzavecchia and N. J. Sullivan  
Science. 2016; 351:1339-1342.

**Structural and molecular basis for Ebola virus neutralization by protective human antibodies.**

Misasi, J., M. S. Gilman, M. Kanekiyo, M. Gui, A. Cagigi, S. Mulangu, D. Corti, J. E. Ledgerwood, A. Lanzavecchia, J. Cunningham, J. J. Muyembe-Tamfun, U. Baxa, B. S. Graham, Y. Xiang, N. J. Sullivan and J. S. McLellan  
Science. 2016; 351:1343-1346.

**Intestinal microbiota sustains inflammation and autoimmunity induced by hypomorphic RAG defects.**

Rigoni, R., E. Fontana, S. Guglielmetti, B. Fosso, A. M. D'Erchia, V. Maina, V. Taverniti, M. C. Castiello, S. Mantero, G. Pacchiana, S. Musio, R. Pedotti, C. Selmi, J. R. Mora, G. Pesole, P. Vezzoni, P. L. Poliani, F. Grassi, A. Villa and B. Cassani  
J Exp Med. 2016; 213:355-75.

**Role of CXCR4-mediated bone marrow colonization in CNS infiltration by T-cell acute lymphoblastic leukemia.**

Jost, T. R., C. Borga, E. Radaelli, A. Romagnani, L. Peruzzi, L. Omodho, G. Cazzaniga, A. Biondi, S. Indraccolo, M. Thelen, G. Te Kronnie and F. Grassi  
J Leukoc Biol. 2016; 99:1077-1087.

**Potential of PEGylated Toll-Like Receptor 7 Ligands for Controlling Inflammation and Functional Changes in Mouse Models of Asthma and Silicosis.**

Ferreira, T. P., L. L. Mariano, R. Ghiloso-Bortolini, A. C. de Arantes, A. J. Fernandes, M. Berni, V. Cecchinato, M. Ugucioni, R. Maj, A. Barberis, P. M. Silva and M. A. Martins  
Front Immunol. 2016; 7:95.

**SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence.**

Menachery, V. D., B. L. Yount, Jr., A. C. Sims, K. Debink, S. S. Agnihothram, L. E. Gralinski, R. L. Graham, T. Scobey, J. A. Plante, S. R. Royal, J. Swanstrom, T. P. Sheahan, R. J. Pickles, D. Corti, S. H. Randell, A. Lanzavecchia, W. A. Marasco and R. S. Baric  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113:3048-3053.

**Development of broad-spectrum human monoclonal antibodies for rabies post-exposure prophylaxis.**

De Benedictis, P., A. Minola, E. Rota Nodari, R. Aiello, B. Zecchin, A. Salomoni, M. Foglierini, G. Agatic, F. Vanzetta, R. Lavenir, A. Lepelletier, E. Bentley, R. Weiss, G. Cattoli, I. Capua, F. Sallusto, E. Wright, A. Lanzavecchia, H. Bourhy and D. Corti  
EMBO Mol Med. 2016; 8:407-421.

**The Human Vaccines Project: A roadmap for cancer vaccine development.**

Romero, P., J. Banchereau, N. Bhardwaj, M. Cockett, M. L. Disis, G. Dranoff, E. Gilboa, S. A. Hammond, R. Hershberg, A. J. Korman, P. Kvistborg, C. Melief, I. Mellman, A. K. Palucka, I. Redchenko, H. Robins, F. Sallusto, T. Schenkelberg, S. Schoenberger, J. Sosman, O. Tureci, B. Van den Eynde, W. Koff and G. Coukos  
Sci Transl Med. 2016; 8:334ps339.

**Rapid generation of a human monoclonal antibody to combat Middle East respiratory syndrome.**

Corti, D., N. Passini, A. Lanzavecchia and M. Zambon  
J Infect Public Health. 2016; 9:231-235.

**Follicular helper T cells and virus-specific antibody response in primary and reactivated human cytomegalovirus infections of the immunocompetent and immunocompromised transplanted patients.**

Bruno, F., C. Fornara, P. Zelini, M. Furione, E. Carrara, L. Scaramuzzi, I. Cane, F. Mele, F. Sallusto, D. Lillieri and G. Gerna  
J Gen Virol. 2016; in Press

**Monoclonal antibodies to different components of the human cytomegalovirus (HCMV) pentamer gH/gL/pUL128L and trimer gH/gL/gO as well as antibodies elicited during primary HCMV infection prevent epithelial cell syncytium formation.**

Gerna, G., E. Percivalle, L. Perez, A. Lanzavecchia and D. Lillieri  
J Virol. 2016; 90:6216-23.

**TET2 Regulates Mast Cell Differentiation and Proliferation through Catalytic and Non-catalytic Activities.**

Montagner, S., C. Leoni, S. Emming, G. Della Chiara, C. Balestrieri, I. Barozzi, V. Piccolo, S. Togher, M. Ko, A. Rao, G. Natoli and S. Monticelli  
Cell Rep. 2016; 15:1566-79.

**Experimental priming of encephalitogenic Th1/Th17 cells requires pertussis toxin-driven IL-1beta production by myeloid cells.**

Ronchi, F., C. Basso, S. Preite, A. Reboldi, D. Baumjohann, L. Perlini, A. Lanzavecchia and F. Sallusto  
Nat Commun. 2016; 7:11541.

**Modulation of Chemokine Responses: Synergy and Cooperativity.**

Proudfoot, A. E. and M. Ugucioni  
Front Immunol. 2016; 7:183.

**Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes.**

Sallusto, F.  
Annu Rev Immunol. 2016; 34:317-334.

**Platelet-derived growth factor-alpha receptor is the cellular receptor for human cytomegalovirus gHgLgO trimer.**

Kabanova, A., J. Marcandalli, T. Zhou, S. Bianchi, U. Baxa, Y. Tsybovsky, D. Lilleri, C. Silacci-Fregni, M. Foglierini, B. M. Fernandez-Rodriguez, A. Druz, B. Zhang, R. Geiger, M. Pagani, F. Sallusto, P. D. Kwong, D. Corti, A. Lanzavecchia and L. Perez  
Nat Microbiol. 2016; in Press

**Altered CXCL12 expression reveals a dual role of CXCR4 in osteosarcoma primary tumor growth and metastasis.**

Neklyudova, O., M. J. Arlt, P. Brennecke, M. Thelen, A. Gvozdenovic, A. Kuzmanov, B. Robl, S. M. Botter, W. Born and B. Fuchs  
J Cancer Res Clin Oncol. 2016; 142: 1739-1750.

**Antibody-guided vaccine design: identification of protective epitopes.**

Lanzavecchia, A., A. Fruhwirth, L. Perez and D. Corti  
Curr Opin Immunol. 2016; 41:62-67.

**Enzymatic and Inhibition Mechanism of Human Aromatase (CYP19A1) Enzyme. A Computational Perspective from QM/MM and Classical Molecular Dynamics Simulations.**

Sgrignani, J., A. Cavalli, G. Colombo and A. Magistrato  
Mini Rev Med Chem. 2016; in Press

**Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease.**

Ellebrecht, C. T., V. G. Bhoj, A. Nace, E. J. Choi, X. Mao, M. J. Cho, G. Di Zenzo, A. Lanzavecchia, J. T. Seykora, G. Cotsarelis, M. C. Milone and A. S. Payne  
Science. 2016; 353:179-84.

**Specificity, cross-reactivity and function of antibodies elicited by Zika virus infection.**

Stettler, K., M. Beltramello, D. A. Espinosa, V. Graham, A. Cassotta, S. Bianchi, F. Vanzetta, A. Minola, S. Jaconi, F. Mele, M. Foglierini, M. Pedotti, L. Simonelli, S. Dowall, B. Atkinson, E. Percivalle, C. P. Simmons, L. Varani, J. Blum, F. Baldanti, E. Cameroni, R. Hewson, E. Harris, A. Lanzavecchia, F. Sallusto and D. Corti  
Science. 2016; in Press





## **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

©2016 Istituto di Ricerca in Biomedicina,  
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti  
Printing: Tipografia Cavalli, Tenero  
Paper Cover: Normaset Puro 240 m<sup>2</sup>  
Pages: Normaset Puro 100 m<sup>2</sup>  
Running printing: 350



