

Università
della
Svizzera
italiana

Institute for
Research in
Biomedicine



Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine

Fondazione IRB
Rapporto **2017**
IRB Foundation
*Report **2017***

Sommario

Index

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	10
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	36
Persone	
<i>People</i>	
	39
Dati Finanziari 2017	
<i>Financial Data 2017</i>	
	44
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	45
Pubblicazioni 2017	
<i>Publications 2017</i>	

Una copia cartacea dell'edizione
2017 è disponibile su richiesta.
*Copies of the 2017 edition are
available upon request.*

Prefazione *Foreword*

Gabriele Gendotti

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) con sede in Bellinzona, istituto di livello universitario affiliato all'USI, anche nel 2017 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.

Nel corso dell'anno è stato possibile aumentare il numero dei laboratori di ricerca con l'assunzione di 2 nuovi Group Leader nelle persone di Roger Geiger e Greta Guarda. Sono dunque 13 i gruppi di ricerca attivi all'IRB a dimostrazione della sua dinamicità e della crescita della sua attività di ricerca.

Il 23 giugno l'Istituto ha degnamente festeggiato i 20 anni dalla sottoscrizione dell'atto di costituzione della Fondazione. È stata l'occasione per prendere commiato dai membri del Consiglio di fondazione Giorgio Nosedà, Hans Hengartner, Alberto Togni e Felice Zanetti, sostituiti dai nuovi membri Claudio Bassetti, Bernard Keller e Mario Branda. In segno di riconoscenza per la grande e intelligente attività svolta a favore dell'Istituto quale socio fondatore e presidente il prof. Giorgio Nosedà è stato nominato presidente onorario della Fondazione. Pure nell'anno trascorso il Direttore Prof. Antonio Lanzavecchia ha ricevuto parecchi prestigiosi premi e riconoscimenti a livello internazionale, in particolare

- Il Robert Koch Award
- Il Sanofi-Institut Pasteur Award

Hanno pure ricevuto importanti riconoscimenti il dott. Markus Manz Former IRB Group Leader (Cloëtta Prize), la dott. Cristina Leoni (The best PhD Thesis for the Year 2017 from the University of Bern), e Stefan Emming (Best Workshop Presentation at the WIRM).

Antonio Lanzavecchia e Federica Sallusto sono stati nominati professori della facoltà di scienze biomediche dell'Università della Svizzera italiana (USI).

La Prof.ssa Federica Sallusto ha tenuto la sua lezione inaugurale presso l'ETH di Zurigo.

Anche nel 2017 ricercatori dell'Istituto hanno garantito una notevole produzione scientifica e sono stati presenti sulle più prestigiose riviste specializzate con 51 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 (CHF 3'648'569 solo dal FNS).

Nel corso dell'autunno è stato pubblicato dall'USI il concorso internazionale per la ricerca del nuovo direttore IRB a partire dal 2020.

È pure stato possibile dare inizio al cantiere per la costruzione della nuova sede entro i termini fissati e procedere all'attribuzioni delle più importanti delibere sulla scorta dei concorsi pubblici in base alla Legge sulle commesse pubbliche.

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, aprile 2018



The Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level institute affiliated to Università della Svizzera italiana (USI) and located in Bellinzona, once again in 2017 was able to consolidate and strengthen its activities in the field of basic research in an international setting. Thanks to its renowned leadership and to its high-quality research, IRB has succeeded in securing important competitive research grants in several areas and to maintain a constant presence in a network of leading collaborations. The Institute continues to distinguish itself for its unique situation, in which it is enabled to conduct high-level scientific research with limited teaching activities.

In 2017, the Institute has increased the number of research groups to thirteen, thanks to the appointment of two new Group Leaders, Roger Geiger and Greta Guarda, thus showing the dynamism and growth of IRB's research activities.

On June 23, the Institute celebrated the 20th anniversary of the establishing of the IRB Foundation. On this occasion, we bid farewell to our Foundation Board members Giorgio Nosedà, Hans Hengartner, Alberto Togni and Felice Zanetti, who have been succeeded by the newly appointed members Claudio Bassetti, Bernard Keller, and Mario Branda. As a sign of gratitude for the remarkable and wise activity carried out in favour of the Institute as founding member and President, Prof. Giorgio Nosedà was appointed honorary president of the Foundation.

During the past year, the Institute director Prof. Antonio Lanzavecchia has received several prestigious international awards and accolades, in particular:

- the Robert Koch Award
- the Sanofi-Institut Pasteur Award

Important acknowledgements were conferred also to Dr. Markus Manz, former IRB Group Leader (Cloëtta Prize), to Dr. Cristina Leoni (best PhD thesis for the year 2017 from the University of Bern), and to Stefan Emming (Best Workshop Presentation at the WIRM).

Antonio Lanzavecchia and Federica Sallusto were appointed Professors at the USI Faculty of Biomedical Sciences. Professor Federica Sallusto gave her inaugural lecture at ETH Zurich.

Also in 2017, researchers at the Institute have provided a remarkable scientific output that has been published in the most prestigious specialized journals, with 51 publications and with an impact factor (IF) of 10.5.

IRB has managed to obtain important research grants, which are an essential contribution for the funding of the scientific research carried out at the Institute.

In autumn, USI published an international call for the appointment of a new IRB director, who should take office in 2020.

The construction site of the new IRB-IOR-NSI building was opened within the defined time limits, and with the assigning of the mandates in accordance and compliance with the Law on public procurement.

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

Atty. Gabriele Gendotti,
President of the IRB Foundation Board

Bellinzona, April 2018

Prefazione *Foreword*

Antonio Lanzavecchia

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

Nel 2017 il nostro Istituto ha visto il reclutamento di due nuovi Direttori di laboratorio. Greta Guarda, che ha conseguito il suo dottorato all'IRB, dopo un periodo trascorso con successo all'Università di Losanna - dove ha assunto il ruolo di Direttore di laboratorio e Professore assistente - rientra in Istituto con decorrenza marzo 2018. Greta dispone di significative competenze nell'ambito dell'immunità innata e della regolazione trascrizionale delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità.

Ad agosto 2017 Roger Geiger è stato promosso Direttore di laboratorio junior. Roger dispone di notevoli competenze in merito all'applicazione di proteomica, metabolomica e microfluidica, nonché di un promettente progetto sull'interazione tumore-ospite.

Con Petr Cejka, che è diventato membro dell'IRB nel 2016 e continua a sviluppare un programma di ricerca competitivo che studia i meccanismi di riparazione del DNA, i due nuovi Direttori di laboratorio contribuiscono a consolidare ulteriormente il nostro Istituto, ampliando sia gli ambiti che le tecnologie usate nella ricerca. La protezione della proprietà intellettuale (PI) è da sempre una nostra priorità e l'impegno in questo ambito è stato ulteriormente rafforzato, in collaborazione con l'USI, grazie all'arrivo di un esperto nel campo. Diversi brevetti, con impatto potenziale sull'immunoterapia oncologica e sull'immunità mucosale, sono stati depositati nell'ambito di anticorpi, vaccini e metabolismo.

Nel 2017 la società start-up Humabs, spin-off dell'IRB, è stata acquisita da un'azienda statunitense; Humabs continuerà ad operare a Bellinzona.

La collaborazione di quest'ultima con vari gruppi di ricerca dell'IRB ha portato a numerose pubblicazioni su riviste prestigiose come *Science* e *Cell*, dimostrando l'efficacia della collaborazione tra industria e istituti di ricerca.

Tre sono i premi di ricerca assegnati nel 2017 a ricercatori dell'IRB: il Premio Friedrich Miescher a Petr Cejka, il Premio Robert Koch e il Premio Sanofi - Institut Pasteur ad Antonio Lanzavecchia (il primo condiviso con Rafi Ahmed della Emory University e il secondo con Michel Nussenzweig della Rockefeller University).

I gruppi di ricerca sono stati sottoposti con successo alla valutazione del nuovo Consiglio scientifico, che ha suggerito in particolare di rafforzare l'ambito dell'ana-

lisi dati con l'assunzione di esperti in bioinformatica e la creazione del relativo servizio, mandato a cui stiamo lavorando attivamente per poter supportare nel migliore dei modi i diversi progetti che analizzano il sequenziamento di nuova generazione.

Nel 2017 abbiamo inoltre inaugurato un servizio di spettrometria di massa che supporta i vari progetti negli ambiti di proteomica e peptidomica.

L'originalità e la rilevanza della ricerca condotta presso l'IRB sono dimostrate dai numerosi finanziamenti competitivi concessi ai suoi ricercatori dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca, dall'Unione europea e dal Consiglio europeo della ricerca. Attualmente tre ricercatori IRB detengono un prestigioso ERC Grant a riconoscimento dell'eccellenza e dell'innovazione della loro ricerca. Le attività di ricerca, che costituiscono il 40% del budget dell'IRB, sono interamente coperte da finanziamenti competitivi.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il nostro programma di dottorato ha consentito a 84 studenti di conseguire il titolo di dottorato in ricerca (PhD) presso l'ETH e altre università svizzere ed europee. Molti dei nostri studenti continuano le loro carriere con successo nel mondo accademico o nell'industria farmaceutica. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 31 dottorandi che oggi lavorano presso l'IRB hanno accesso ad un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti internazionali, nonché la possibilità di presentare il proprio lavoro durante il ritiro annuale dei dottorandi, che nel 2017 si è tenuto a Weggis, nel Canton Lucerna.

Attualmente, l'IRB collabora con i Politecnici di Zurigo (ETHZ) e di Losanna (EPFL), con l'Università di Zurigo e con le Università di Berna e Friburgo attraverso il programma ProDoc.

A seguito della recente costituzione della Facoltà di Scienze Biomediche all'Università della Svizzera italiana (USI), l'IRB potrà finalmente beneficiare di un programma di dottorato autonomo con conferimento del titolo.

Federica Sallusto è stata inoltre nominata Professore di Immunologia Medica presso l'ETHZ, dove dispone di un laboratorio di ricerca presso il Dipartimento di Microbiologia, e insegna al Bachelor di Medicina Umana. In chiusura, insieme ai membri dell'IRB vorremmo esprimere la nostra gratitudine a tutti i membri attuali e passati del Consiglio di Fondazione per il successo ottenuto nella ricerca di finanziamenti e per l'energia dedicata alla pianificazione del nuovo edificio che permetterà all'IRB di espandersi e di ampliare le sue aree di ricerca.

Siamo particolarmente grati ai nostri principali sponsor: la Fondazione Helmut Horten, la città di Bellinzona, il Canton Ticino e la Confederazione svizzera. La nostra gratitudine va anche a coloro che ci sostengono attraverso donazioni e sovvenzioni. Crediamo che i progressi e i risultati dell'Istituto ripagheranno la loro dedizione al progresso della scienza.

Antonio Lanzavecchia,
Direttore IRB

Bellinzona, maggio 2018



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

In 2017, the institute has been strengthened by the recruitment of two group leaders. Greta Guarda, a former PhD student of the IRB, after a successful period at the University of Lausanne where she became group leader and assistant Professor, has accepted a position of Group Leader at the IRB, starting in March 2018. She brings a strong expertise on innate immunity and an exciting program on the transcriptional control of MHC molecules. In August 2017, Roger Geiger has been promoted to Junior Group Leader. Roger brings strong expertise on proteomics and metabolomics and microfluidics and has a promising project on host-tumor interaction. Together with Petr Cejka, who joined the Institute in 2016 and continues to develop a competitive program on DNA repair, the two new recruits considerably strengthen the IRB and broaden both the scope of the research and the technologies used. The protection of the intellectual property (IP) has always been a high priority at the IRB and the recent recruitment of an IP expert together with USI will facilitate the process. Several patents have been filed in the field of antibodies, vaccines and metabolism, with potential impact on cancer immunotherapy and mucosal immunity. In 2017, the start-up company Humabs, which has been incubated at the IRB, has been acquired by an American company and will continue to operate in Bellinzona. Jointed publications in top journals like Science and Cell between Humabs and various IRB groups demonstrate the effective partnership between industry and research institutes.

In 2017, three research prizes were awarded to IRB scientists: the Friedrich Miescher Award to Petr Cejka and the Robert Koch Prize and the Sanofi Institut-Pasteur Prize to Antonio Lanzavecchia (shared with Rafi Ahmed of the Emory University and with Michel Nussenzweig of the Rockefeller University, respectively).

The research groups were successfully reviewed by the new Scientific Advisory Board. In particular, the SAB underlined the need to strengthen data analysis by recruiting expert bioinformaticians and creating a bioinformatics core. We are actively working along this line to provide support to multiple projects dealing with next generation sequencing. In 2017, we also opened a mass spectrometry facility that feeds multiple projects in proteomics and peptidomics. The originality and the relevance of the research conducted at the IRB are demonstrated by the success of its researchers in obtaining competitive funding from the Swiss National Science Foundation, by the European Union, the European Research Council and other agencies. Presently,

three IRB researchers hold a prestigious ERC Grant in recognition of the excellence and innovation of their research. The research activity, which account for 40% of the IRB budget, is entirely covered by competitive grants.

The IRB continues to play an important role in teaching. Our doctorate program has allowed 84 students to obtain their doctoral degree in research (PhD) at ETH and at Swiss or European universities. Many of our students continue their careers with success in the academic world or in the biopharmaceutical industry. Thanks to the contribution from the Gustav & Ruth Jacob Foundation, the 31 doctoral students that today work at the IRB have access to a program of lessons and seminars held by international experts and have the chance to present their work in an annual PhD student retreat, which in 2017 was successfully held in Weggis.

Currently, the IRB collaborates with the Swiss Federal Institutes of Technology of Zurich (ETHZ) and of Lausanne (EPFL), with the University of Zurich, and with the Universities of Bern and Fribourg through the ProDoc program. Following the recent foundation of the Faculty of Biomedical Sciences of the Università della Svizzera italiana (USI) the IRB will finally benefit from an autonomous PhD program and give the doctoral title. Furthermore, Federica Sallusto is now Professor of Medical Immunology at ETHZ and has a research laboratory at the Department of Microbiology and is teaching in the Human Medicine bachelor.

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

*Antonio Lanzavecchia,
Director of the IRB*

Bellinzona, May 2018







Gruppi di Ricerca

Research Groups

Andrea Cavalli, PhD

Biologia strutturale computazionale
Computational structural biology

Andrea Cavalli si è laureato in fisica teorica presso l'ETH di Zurigo nel 1995 e ha conseguito il dottorato di ricerca in matematica nel 2001. Dopo un periodo nel gruppo di Amedeo Caflisch presso l'Università di Zurigo, nel 2004 entra a far parte dei gruppi di Christopher Dobson e Michele Vendruscolo presso l'Università di Cambridge (UK), con un Advanced Research Fellowship dal Fondo Nazionale Svizzero. Durante questo periodo, il suo lavoro si è focalizzato sullo sviluppo di metodi teorici e computazionali per la determinazione della struttura delle proteine da dati sperimentali. Questa linea di ricerca ha portato allo sviluppo del metodo CHESHIRE che ha reso possibile la prima determinazione accurata dello stato nativo di proteine usando chemical shift NMR (Cavalli et al., Proc Natl Acad Sci USA (2007), vol. 104 (23) pp 9615-9620) e, successivamente, la caratterizzazione strutturale dello stato intermedio di una proteina (Neudecker et al., Science (2012), vol. 336 (6079), pp 362-36). Nel dicembre 2012 è entrato a far parte dell'IRB come ricercatore aggiunto ed è stato nominato group leader nel giugno del 2016. La sua ricerca è focalizzata sullo sviluppo di metodi computazionali per la determinazione della struttura dei vari stati di ripiegamento delle proteine a partire da un numero esiguo di dati sperimentali.

Andrea Cavalli earned his degree in theoretical physics at the ETH in Zurich in 1995 and a Ph.D. in mathematics in 2001. After a period in the group of Amedeo Caflisch at the University of Zurich, in 2004 he joined the groups of Christopher Dobson and Michele Vendruscolo at the University of Cambridge, UK, with an Advanced Researcher Fellowship from the Swiss National Science Foundation. During this period of time, his work focused on the development of theoretical and computational methods for the determination of the structure of proteins from sparse experimental data. This line of research led to the development of the CHESHIRE method, which has enabled the first accurate determination of the native state of proteins using NMR chemical shifts (Cavalli et al., Proc Natl Acad Sci USA (2007), vol. 104 (23) pp. 9615-9620) and the structural characterization of the intermediate state of a protein (Neudecker et al., Science (2012), vol. 336(6079), pp. 362-36). In December 2012, he joined the IRB as an Associate Member and was appointed as Group Leader in June 2016. His research is focused on the development of computational methods for the determination of the structure of folded and misfolded states of proteins from minimal sets of experimental data.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

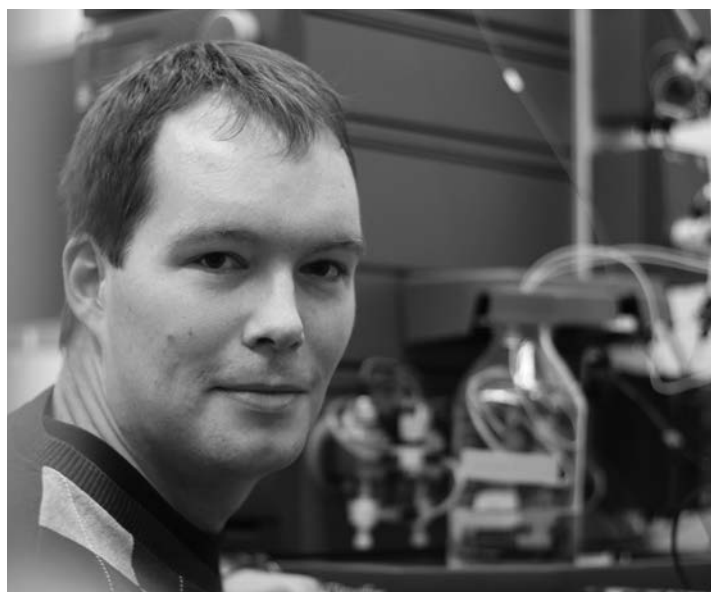
Petr Cejka, PhD

Meccanismi di ricombinazione

Recombination Mechanisms

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

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



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

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Roger Geiger, PhD

Immunologia dei sistemi

Systems Immunology

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Marco Benevento, PhD - Wenjie Jin, PhD student - Silvano Re.

Tema della ricerca

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

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

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

Research Focus

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

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

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Santiago F. González, PhD, PhD

Infezione ed Immunità

Infection and Immunity

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

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

*molecular perspective. The second fellowship was a Marie Curie International Outgoing Fellowship awarded in 2008 for a project shared between Harvard Medical School and the National Center for Biotechnology (Madrid). The project focused on the study of the defense mechanism against Influenza virus. The third fellowship is the Marie Curie Career Integration Grant to establish his group at the IRB. He has published several papers related with antigen trafficking, memory B cell, and the regulation of the immune system in high impact journals. During his work at Harvard he studied the transport mechanism of an influenza vaccine in the lymph node. He found that dendritic cells residing in the lymph node medulla use the lectin receptor SIGN-R1 to capture lymph-borne influenza virus and promote humoral immunity. These results have important implications for the generation of durable humoral immunity to viral pathogens through vaccination and were published in *Nature Immunology*. In November 2012 he joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as a group leader studying pathogen-host interaction.*



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Miguel Palomino, PhD student - Diego Pizzagalli, PhD student
- Tommaso Virgilio, PhD student - Irene Latino, PhD student
- Mauro Di Pilato, PhD - Diego Morone, Imaging Specialist.

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Fabio Grassi, MD, PhD

Differenziamento delle cellule T

T Cell Development

Fabio Grassi si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia nel 1985 ed ha conseguito un dottorato di ricerca in Microbiologia presso l'Università di Milano nel 1993. È stato borsista della Fondazione Anna Villa Rusconi all'Università di Umeå in Svezia (1988), borsista post-dottorato presso l'Institut Pasteur di Parigi (1989-1993), professore assistente presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano (1994-1998), "Marie Curie fellow" presso l'Hôpital Necker di Parigi (1998-2000) e "Special Fellow" della Leukemia & Lymphoma Society al Dana Farber Cancer Institute dell'Harvard Medical School di Boston (2000-2002). È professore ordinario di Biologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano. La ricerca del laboratorio è focalizzata sul controllo della risposta della cellula T da parte dei recettori purinergici. Al momento, particolare attenzione è dedicata allo studio del ruolo di ATP extracellulare e del recettore P2X7 nella regolazione della risposta adattativa mucosale e del mutualismo con la flora commensale dell'intestino.

Fabio Grassi earned his degree in Medicine at the University of Pavia in 1985 and a Ph.D. in Microbiology at the University of Milan in 1993. He was a Anna Villa Rusconi fellow at the University of Umeå in Sweden (1988), post-doctoral fellow at the Institut Pasteur in Paris (1989-1993), assistant professor at San Raffaele Scientific Institute in Milan (1994-1998), Marie Curie fellow at Hôpital Necker in Paris (1998-2000) and Special Fellow of the Leukemia & Lymphoma Society at Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School in Boston (2000-2002). He is full professor of Biology at the Medical School of the University of Milan. The research in the lab is focused on the purinergic control of T cell response. At the moment, particular efforts are dedicated to defining the role of extracellular ATP and P2X7 receptor in regulating mucosal adaptive response as well as mutualism with intestinal commensals.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Benedetta De Ponte Conti, Master student - Massimiliano Fontana, Master student - Cassandra Margotta, Master student - Lisa Perruzza, PhD - Marco Raffaelli, PhD student - Tanja Rezzonico Jost, staff scientist - Elsa Rottoli, PhD student - Francesco Strati, PhD.

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Maurizio Molinari, PhD

Controllo di qualità della produzione proteica

Protein Folding and Quality Control

Maurizio Molinari ha ricevuto il dottorato in Biochimica al Politecnico Federale di Zurigo nel 1995. Nel 1996-1997 ha lavorato come post-doc nel laboratorio di Cesare Montecucco al Dipartimento di Biomedicina dell'Università di Padova. Tra il 1998 e il 2000 è stato assistente nel laboratorio di Ari Helenius al Politecnico Federale di Zurigo. Dall'ottobre 2000, è Direttore di laboratorio all'IRB. Gli studi effettuati nel suo gruppo hanno dato un contributo significativo alla comprensione dei meccanismi che permettono la produzione delle proteine nelle cellule di mammifero e dei meccanismi che permettono alle cellule di eliminare proteine difettose, potenzialmente tossiche. Questi studi hanno permesso, 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. Hanno anche portato alla caratterizzazione di un nuovo meccanismo autofagico che permette alle cellule di riprendersi da stress causati dall'accumulo di aggregati proteici tossici distruggendo gli organelli che li contengono. La ricerca effettuata attualmente nel suo gruppo è orientata allo studio della biologia cellulare di malattie rare quali la malattia di Hunter e la deficienza di alfa-1-antitripsina e alla comprensione dei meccanismi molecolari che regolano dimensione, funzione e omeostasi del reticolo endoplasmatico.

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 2016 è membro della Piattaforma Malattie Rare Svizzera italiana. Dal 2013 al 2017 è stato membro della Commissione per la Ricerca Scientifica presso l'Università della Svizzera italiana. Dal 2017 è anche un International Ambassador of the American Society for Cell Biology.

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 Moli-

nari's group at the IRB significantly contributed to the knowledge of mechanisms devised by cells for the production of functional polypeptides and for efficient disposal of folding-defective proteins. The knowledge acquired on the mechanisms of protein production and transport along the secretory line of mammalian cells allowed the group to set up a novel approach based on intracellular expression of specific single chain antibodies that proved very efficient in reducing the in vivo production of amyloid-beta (A β), a toxic peptide that deposits in the human brain eliciting neurodegenerative processes associated with the Alzheimer's disease. It also led to the characterization of a novel autophagic mechanisms ensuring removal from cells of toxic protein aggregates on destruction of the organelles that contain them. The research of Molinari's group now focusses on the cell biology of rare diseases such as Hunter's and alpha-1-antitrypsin deficiency and on the characterization of molecular mechanisms regulating endoplasmic reticulum re-shaping, function and 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 2016 he is member of the Platform Rare Diseases of the Svizzera italiana. From 2013 to 2017 he has been member of the Research Committee at the Università della Svizzera italiana. Since 2017 he is also an International Ambassador of the American Society for Cell Biology.

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 - Elisa Fasana, PhD - Ilaria Fregno, PhD student - Fiorenza Fumagalli, PhD student - Carmela Galli Molinari, MSc - Concetta Guerra, PhD student - Marisa Loi, PhD student - Alessandro Marazza, PhD student - Tatiana Soldà, Msc.

Tema della ricerca

Il reticolo endoplasmatico (ER) contiene un'alta concentrazione di chaperoni molecolari ed enzimi che facilitano il ripiegamento delle proteine destinate all'ambiente extra-cellulare, alla membrana della cellula e agli organelli endocitici e della via secretoria. Contiene anche fattori che controllano la qualità delle proteine espresse e che selezionano quelle difettose che devono essere rapidamente distrutte per evitare effetti tossici risultanti dal loro accumulo. Mutazioni, delezioni e interruzioni delle sequenze proteiche possono rendere impossibile il corretto ripiegamento e sono all'origine di numerose patologie causate dalla perdita della funzione della proteina mutata o dall'accumulo di proteine difettose in aggregati tossici. Organismi patogeni come virus e batteri possono sfruttare i meccanismi che garantiscono il ripiegamento delle proteine e la distruzione di proteine difettose per infettare le nostre cellule, replicare il loro genoma e produrre la loro progenie. Noi studiamo i meccanismi che regolano la produzione di proteine native e quelli che vengono attivati dalle nostre cellule per difenderci dall'accumulo di prodotti proteici aberranti e tossici. Recentemente, particolare attenzione è stata data alla caratterizzazione delle risposte (trascrizionale o post-traslazionale) attivate dalle cellule che esprimono polipeptidi scorrettamente ripiegati e allo studio di patologie rare come la deficienza di α 1-antitripsina e alcune malattie da accumulo lisosomiale. 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 and to the study of select rare diseases such as α 1-antitrypsin deficiency and lysosomal storage diseases. 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. L'interesse del suo laboratorio è legato allo studio di meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica nell'attivazione e nelle funzioni di cellule del sistema immunitario, incluso il ruolo di fattori trascrizionali, microRNA e di modificazioni epigenetiche quali la metilazione del DNA genomico.

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

Il nostro gruppo è interessato allo studio di meccanismi di regolazione dell'espressione genica che regolano il differenziamento, la proliferazione e le funzioni di cellule del sistema immunitario. I meccanismi molecolari che studiamo nel nostro laboratorio includono fattori trascrizionali, microRNA (miRNA) e modificazioni epigenetiche. Per regolazione epigenetica si intendono comunemente tutti quei meccanismi che possono alterare l'espressione di un gene, senza però (a differenza delle mutazioni genetiche) alterare la sequenza del DNA. Un meccanismo importante di regolazione epigenetica è la metilazione del DNA, che deve essere accuratamente regolata per esempio durante lo sviluppo embrionale, ma anche per una corretta risposta immune all'invasione da parte di agenti patogeni o nocivi. Abbiamo recentemente dimostrato che la mancanza di un enzima che favorisce la metilazione del DNA determina un'iperattivazione aberrante di cellule del sistema immunitario, che può portare al danneggiamento dei tessuti e all'insorgenza di malattie (Leoni C. et al. PNAS 2017). Altri meccanismi molecolari di regolazione sono legati all'espressione cellulare di miRNA. I miRNA sono una classe di piccoli RNA non-codificanti in grado di influenzare tutti gli aspetti di una cellula tramite la regolazione dei livelli di espressione delle proteine. L'espressione dei miRNA regola i livelli di proteine che possono essere espresse durante lo sviluppo e il normale differenziamento cellulare, ma anche durante l'insorgenza di svariati tipi di patologie. Per esempio, la perdita degli enzimi che permettono l'espressione dei miRNA, oppure l'alterata espressione di alcuni singoli miRNA può compromettere la corretta formazione del sistema immunitario e determinare l'insorgenza di patologie quali malattie autoimmuni e tumori. Uno degli obiettivi dei nostri studi include la comprensione dei meccanismi di regolazione dei miRNA, ma anche l'analisi del loro ruolo nello sviluppo e nel funzionamento delle cellule del sistema immunitario. 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 svariate malattie, come per esempio le malattie autoimmuni.

Research Focus

The research topic of our group concerns the study of transcriptional and post-transcriptional mechanisms of regulation of gene expression in cells of the immune system. The general goal is to extend our knowledge of the mechanisms that regulate immune cell differentiation, proliferation and functions and to disclose networks of interaction between epigenetic modifications, transcription factors, microRNAs (miRNAs) and their targets. Epigenetic modifications include all those sustained changes in transcription programs and cell physiology that do not involve irreversible genetic changes in the DNA (mutations). The methylation of the genomic DNA represents an important epigenetic mechanism of regulation of gene expression. The process of DNA methylation must be carefully regulated for example during embryonic development, but it is also important in the immune response to pathogenic or noxious agents. For instance, we recently found that the absence of an enzyme responsible for DNA methylation leads to the hyper-activation of cells of the immune system, which in turn can lead to tissue damage and disease (Leoni C. et al. PNAS 2017). Other regulatory molecular mechanisms are linked to the cellular expression of miRNAs. MiRNAs are small non-coding RNAs that have emerged as key post-transcriptional regulators in a wide variety of organisms and biological processes, by acting through the modulation of levels of protein expression. Because each miRNA can regulate expression of a distinct set of genes, miRNA expression can shape the repertoire of proteins that are expressed during development, differentiation or disease. Accordingly, genetic ablation of certain individual miRNAs, severely compromises immune development and might lead to disease. 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 various 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 nel 1988 e ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità di Roma e al Basel Institute for Immunology di Basilea, dove è stato membro dal 1997 al 2000. Dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB dove ha anche stabilito il Centro di Immunologia Medica nel 2016. A febbraio 2017 è stata nominata Professore di Immunologia Medica presso la Scuola Politecnica Federale di Zurigo. Tra i suoi contributi scientifici vi è un metodo per coltivare le cellule dendritiche, la scoperta che nell'uomo i linfociti Th1, Th2 e Th17 esprimono diversi recettori per le chemiochine, la definizione dei linfociti della memoria centrale ed effettrice, dei linfociti Th22 della pelle, e di due tipi diversi di linfociti Th17. Nel modello animale, le sue ricerche hanno dimostrato che le cellule NK, i linfociti T helper and i linfociti T citotossici possono migrare nei linfonodi reattivi dove modulano la risposta immunitaria e che i linfociti Th17 encefalitogenici utilizzano il recettore CCR6 per entrare nel CNS attraverso il plesso coroideo. Per le sue ricerche ha ricevuto il premio della Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il premio Behring nel 2009, e il premio della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative nel 2010. È stata eletta membro della German Academy of Science Leopoldina nel 2009 e membro dell'EMBO nel 2011. Dal marzo 2013 al marzo 2015 è stata Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia. Dal 2017 è professore di immunologia umana al Politecnico federale di Zurigo e dal 2018 professore nella Facoltà di Scienze Biomediche dell'Università della Svizzera italiana (USI).

Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome in 1988, and performed post-doctoral work at the Istituto Superiore di Sanità in Rome and at the Basel Institute for Immunology, where she was a member from 1997 to 2000. Since 2000 she is Group leader of the Cellular Immunology Laboratory at the IRB where she has also established the Center of Medical Immunology in 2016. In February 2017, she was appointed Professor of Medical Immunology at the ETH Zurich. Among her original contributions are the development of a method to culture human dendritic cells, the discovery that human Th1, Th2 and Th17 cells express distinct sets of chemokine receptors, the definition of central and effector memory T cell subsets, of skin-homing Th22 cells and of two distinct types of Th17 cells. In the mouse system, her work has shown that NK cells, T helper cells, and cytotoxic T cells can migrate to inflamed lymph nodes,

where they profoundly modulate T cell responses, and that encephalitogenic Th17 cells use CCR6 to enter the CNS through the choroid plexus. For her scientific achievements, she received the Pharmacia Allergy Research Foundation Award in 1999, the Behring Lecture Prize in 2009, and the Science Award from the Foundation for Study of Neurodegenerative Diseases in 2010. She was elected member of the German Academy of Science Leopoldina in 2009 and of EMBO in 2011. From March 2013 to March 2015 she was president of the Swiss Society for Allergology and Immunology. Since 2017, she is Professor of human immunology at the Federal Institute of Technology and since 2018 Professor at the Faculty of Biomedical Sciences of the Università della Svizzera italiana (USI).



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 - Mengyun Hu, PhD student - Wenjie Jin, PhD student - Sandra Jovic, Technician - Daniela Latorre, PhD - Roberta Marzi, PhD - Federico Mele, Staff scientist - Sara Natali, PhD student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Michela Perotti, PhD student - Laura Terzaghi, Technician.

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

*Marcus Thelen studied biochemistry at the University of Tübingen (DE) and received his PhD from the University of Bern in 1985. As postdoc at the Theodor-Kocher-Institute in Bern, his interests focused on inflammation and chemokines. In 1989, he went to the Rockefeller University in New York, joining the group of Alan Aderem in the Laboratory of Cellular Physiology and Immunology of the Cohn/Steinman department. Biochemical aspects of cytokine- and endotoxin-mediated phagocyte priming and cytoskeleton-mediated signal transduction were the topics of his studies. In 1992, he received a career development award (START) from the Swiss National Science Foundation and returned to the Theodor-Kocher-Institute at the University of Bern. He created his own research group working on molecular mechanisms of signal transduction in leukocytes, focusing on PI 3-kinase-dependent pathways and chemokine-mediated receptor activation. He obtained the *venia docendi* in 1994 and received an honorary professorship in 2001 from the University of Bern. In 2000, he moved to Bellinzona and assisted in the opening of the IRB. Marcus Thelen heads since then the Laboratory of Signal Transduction.*



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Sylvia Thelen, PhD - Rafet Ameti, PhD student - Sabrina Casella, PhD student - Diego Pizzagalli, PhD student - Egle Radice, PhD student - Paola Antonello, MSc - Serena Melgrati, Bsc.

Tema della ricerca

Durante lo sviluppo dei mammiferi le cellule migrano lungo gradienti per trovare le loro destinazioni. Negli adulti, il movimento cellulare più importante è la migrazione continua delle cellule immunitarie coinvolte nella difesa dell'organismo e nella sorveglianza immunitaria. Questo movimento è orchestrato dal sistema delle chemochine. Anche le cellule non ematopoietiche utilizzano tale sistema per orientarsi, ad esempio, durante la neovascolarizzazione. Molti tumori esprimono recettori di chemochine e utilizzano le chemochine per invadere i tessuti e metastasi.

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

Attraverso l'attività di scavenging, ACKRs possono promuovere la migrazione delle cellule. Fin dalla sua scoperta come recettore per CXCL12, ACKR3 (ex CXCR7) è emerso come regolatore critico dell'asse CXCR4/CXCL12. ACKR3, che lega CXCL12 con affinità superiore rispetto a CXCR4, modula l'attività di quest'ultimo tramite la disponibilità di CXCL12. Il laboratorio studia il ruolo di ACKR3 nella formazione e nel mantenimento dei gradienti locali nei tessuti linfatici per lo sviluppo di una risposta immunitaria umorale efficiente. Inoltre il team investiga la funzione di ACKR3 nello sviluppo dei tumori.

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

Research Focus

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

Locally produced chemokines are usually presented on the surface of neighboring cells or extracellular matrix 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), recently defined as a separate group of receptors, which are structurally related to typical chemokine receptors, act mainly as sinks for chemokines. Through the scavenging activity, ACKRs can promote cell migration.

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Mariagrazia Uguccioni, MD

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. Dal 2016 è Professore Straordinario presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Humanitas University (Milano, IT). 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, come ad esempio quella che instaura nell'infezione da HIV-1.

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. In 2016 she has been nominated extraordinary Professor at the Medical faculty of Humanitas University (Milan, IT). 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, as occurring in HIV-1 infection.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Mariagrazia Uguccioni, MD

> mariagrazia.uguccioni@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Valentina Cecchinato, PhD - Gianluca D'Agostino, PhD student - Maria Gabriela Danelon, Technician - Riccardo Terzi, MD student. Studenti di PhD in visita / Visiting PhD students: Ylenia Silvestri (Italy).

Tema della ricerca

Il nostro interesse di ricerca rimane focalizzato sul traffico cellulare nella fisiologia e patologia umana, con particolare attenzione ai meccanismi che regolano la modulazione dell'espressione e dell'attività delle chemochine, molecole chiave nel controllo della migrazione cellulare, e dei loro recettori. Gli effetti delle chemochine sono mediati da recettori a sette domini transmembrana che sono differenzialmente espressi in una vasta gamma di cellule del sangue e non solo. La diversità di espressione dei recettori e la loro reattività alle chemochine garantiscono la corretta distribuzione tissutale dei diversi tipi di globuli bianchi sia in condizioni normali che patologiche. L'orientamento delle cellule nell'organismo è assicurato attraverso gradienti di chemochine. Numerose evidenze sperimentali mostrano il diretto coinvolgimento di recettori delle chemochine in molte condizioni patologiche, e rendendo questa famiglia di recettori un possibile bersaglio di una nuove e mirate terapie farmacologiche.

Fin dall'inizio della risposta infiammatoria ed anche nel caso delle malattie autoimmuni, il rilascio sequenziale di agenti esogeni (ad esempio prodotti batterici e virali) e l'induzione di mediatori endogeni (ad esempio citochine, chemochine e allarmine) contribuiscono al reclutamento di globuli bianchi circolanti nel sito infiammatorio. Vari meccanismi regolano la risposta infiammatoria e il reclutamento di globuli bianchi. Il nostro gruppo ha descritto un meccanismo di regolazione della migrazione leucocitaria che mostra come diverse molecole possano indurre i globuli bianchi a rispondere a concentrazioni di chemochine che per se sarebbero inattive, abbassando così la loro "soglia migratoria". Tuttavia, sappiamo ancora poco sulle caratteristiche di questi complessi formati da molecole infiammatorie e chemochine e sulle loro interazioni. I nostri studi si stanno ora concentrando sulle malattie infiammatorie croniche, come ad esempio l'Artrite Reumatoide e la Spondilite Anchilosante, e sul ruolo che questi complessi hanno nello sviluppo della malattia e su come si possa intervenire per favorire la risoluzione dell'infiammazione. Recentemente abbiamo dimostrato che anche l'attività dei recettori per le chemochine può essere influenzata da uno stato di attivazione cronica del sistema immunitario. Questi ulteriori studi sul traffico leucocitario, possono favorire lo sviluppo di nuove terapie in pazienti con infezioni persistenti, favorendo il ripristino delle funzioni di popolazioni cellulari attive nella risposta immunitaria.

Research Focus

Our research interest remains focused on cell trafficking in human physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of chemokine expression and activity, in order to identify novel therapeutic target for pharmacological intervention. Chemokines are secreted proteins, emerged as key controllers of integrin function and cell locomotion. The effects of chemokines are mediated by seven transmembrane domain receptors coupled to GTP-binding proteins, which are differentially expressed in a wide range of cell types. The resulting combinatorial diversity in responsiveness to chemokines guarantees the proper tissue distribution of distinct leukocyte subsets under normal and inflammatory/pathological conditions. Directional guidance of cells via gradients of chemokines is considered crucial, but we often lack in many pathological conditions, a direct evidence of chemokine receptor functionality, which may be relevant in the development of the disease, and can be modulated by the therapy. During the inflammatory response, from the onset to the chronic phase and even in the case of autoimmune diseases, the sequential release of exogenous agents (e.g.: bacterial and viral products) and induction of endogenous mediators (e.g.: cytokines, chemokines and alarmins) contributes to the recruitment of circulating leukocytes to the inflamed site. There are many different ways to enhance or reduce the inflammatory response and to fine tune leukocytes recruitment. We have described a novel regulatory mechanism of leukocyte migration that shows how several non-ligand chemokines may trigger leukocytes to respond to agonist concentrations that per se would be inactive, thus lowering their "migratory threshold" ability. However, very little is known about the capacity of non-ligand molecules, other than chemokines, to synergize with chemokine agonists. Our studies are now focusing on chronic inflammatory diseases, such as Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis, and on the role, chemokine heterocomplexes may have on the development of the disease. In parallel to the study of chemokine activities, we are now focusing on the modulation of the activity of chemokine receptors, that might occur in chronic inflammation. One recent finding regards the modulation of the chemokine receptor CCR6 in HIV-1 infection.

These studies might shed new light on novel pharmacological interventions aimed at dampening and resolving inflammation.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Luca Varani, PhD

Biologia strutturale

Structural Biology

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

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

Il gruppo è riuscito a modificare un anticorpo esistente aumentandone 50 volte l'efficacia contro il virus Dengue utilizzando, per la prima volta, solo informazioni computazionali. Ha anche completato uno dei rari studi NMR su anticorpi, mostrando come l'anticorpo interferisca con la funzionalità del patogeno alterandone la flessibilità. Lo stesso approccio ha permesso di costruire un anticorpo bispecifico che neutralizza il virus Zika e non gli permette di evadere il sistema immunitario. Il gruppo ha avuto recenti pubblicazioni di alto impatto in riviste come Cell e si caratterizza per l'approccio fortemente multidisciplinare che varia dalla determinazione sperimentale di strutture molecolari agli esperimenti cellulari, dalla biologia computazionale alla produzione e 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 at the prestigious MRC-Laboratory of Molecular Biology (University of Cambridge, UK) using molecular and structural biology to study RNA-protein interactions, contributing to show the key role played by RNA in regulation of gene expression. His numerous high caliber publications, culminated in the determination of the largest NMR structure available at the time, allowed him to move to Stanford with a "long term EMBO fellowship", reserved to the best young molecular biologists in Europe. In California, Luca Varani completed the first magnetic resonance study on TCR/pMHC, key proteins of the immune system.

Since October 2007 he leads the Structural Biology group of the Institute for Research in Biomedicine (Bellinzona, CH). The main research activity involves the characterization of interactions between pathogens and antibodies, molecules of the immune system capable of curing and protecting from illness. 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 Leukemias. The NMR approach developed at Stanford was pushed forward at the IRB, where experimentally guided and validated computational simulations yield the atomic three-dimensional structure of antibody/pathogen complexes. The group rationally modified an antibody, increasing its ability to neutralize Dengue virus by 50 fold utilizing, for the first time, only computational tools. They also completed one of the rare NMR studies on antibody/antigen complexes, showing how antibody interferes with pathogens by altering their flexibility. The same approach allowed designing a bispecific antibody capable of preventing Zika virus resistance to the immune system. The group has had recent high impact publications in journals including Cell; it uses a highly multidisciplinary approach, varying from experimental structure determination to cellular experiments, from computational biology to protein and antibody production and engineering, from synthesis of nanoparticles to confocal 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 - Marco Bardelli, PhD.

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, 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 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 scare, 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 discovering and blocking of 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 and increasingly important field. At this time, however, computational predictions are not always accurate; it is therefore crucial to guide and validate them with experimental data. The synergy between computational simulations and classic biophysics, molecular and cellular biology combines the best of both approaches: the low cost and high speed of computers with 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.





XCell SureLock™

XCell SureLock™

Invitrogen
Life Technologies

Invitrogen
Life Technologies

IRB001065

IRB001068

7.5% A

10% SDS

PCB

KCR-1M

F3



XCell SureLock™

Power On/Off
Time
23.25
Speed
Start Stop/Reset

Power On/Off
Time
Start Stop/Reset

Grant-bio





Persone

People

PRESIDENTE ONORARIO

HONORARY PRESIDENT

Giorgio Nosedà

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (fino a giugno 2017)

FOUNDATION COUNCIL

(until June 2017)

Gabriele Gendotti, President *

Felice Zanetti, Vice-President

Paolo Agustoni *

Franco Cavalli

Hans Hengartner

Carlo Maggini

Boas Erez *

Dario Neri

Giorgio Nosedà *

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

Alberto Togni *

* Membro del Comitato Esecutivo

** Member of the Executive Committee*

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (da luglio 2017)

FOUNDATION COUNCIL

(from July 2017)

Gabriele Gendotti, President *

Mario Branda, Vice-President *

Paolo Agustoni *

Claudio Bassetti

Franco Cavalli

Boas Erez *

Bernard Keller *

Carlo Maggini

Dario Neri

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

* Membro del Comitato Esecutivo

** Member of the Executive Committee*

CONSIGLIO SCIENTIFICO

SCIENTIFIC

ADVISORY BOARD

Vincenzo Cerundolo

University of Oxford (UK)

Reinhold Förster

Hannover Medical School (DE)

Margot Thome Miazza

University of Lausanne (CH)

Cesare Montecucco

University of Padua (IT)

Sjaak Heefjes

Netherlands Cancer Institute (NL)

AMMINISTRAZIONE

ADMINISTRATION

Antonio Lanzavecchia, Director

Mariagrazia Uguccioni, Vice-Director

Guido Turati

Fosca Bognuda

Maryse Letiembre
Franziska Lupatini
Jelena Markovic
Elena Napolione Herbst
Gabriella Orlando
Melania Osto
Adelle Parsons
Sarah Reist
Carla Ruesga
Francesca Spaini
Anna Trillini
Jessica Roberti Zanellato

DIRETTORI DI LABORATORIO *GROUP LEADERS*

Andrea Cavalli
Petr Cejka
Roger Geiger
Santiago F. González
Fabio Grassi
Antonio Lanzavecchia
Maurizio Molinari
Silvia Monticelli
Federica Sallusto
Marcus Thelen
Mariagrazia Uguccioni
Luca Varani

RICERCATORI *RESEARCHERS*

Roopesh Anand
Sonia Barbieri
Marco Bardelli
Camilla Basso
Marco Benvenuto
Elda Cannavò Cejka
Valentina Cecchinato
Michele Chirichella
Mathilde Foglierini Perez
Carmela Galli Molinari
Roger Geiger
Jérémie Goldstein
Sean Michael Howard
Daniela Latorre
Lepakshi
Sara Maffei
Roberta Marzi
Miloš Matković
Federico Mele
Samuele Notarbartolo
Mattia Pedotti
Lisa Perruzza
Luca Piccoli
Kathrin Pieper
Debora Pinna
Dora Pinto
Tanja Rezzonico Jost
Jacopo Sgrignani
Luca Simonelli
Tatiana Soldà
Francesco Strati

Sylvia Thelen

STUDENTI *STUDENTS*

Ananya Acharya
Rafet Ameti
Paola Antonello
Eric Armentani
Thimothy Bergmann
Niccolò Bianchi
Sabrina Casella
Antonino Cassotta
Ilaria Ceppi
Yiwei Chen
Gianluca D'Agostino
Corinne De Gregorio
Stefan Emming
Yagmur Farsakoglu
Enrico Fassi
Ilaria Fregno
Fiorenza Fumagalli
Maura Garofalo
Concetta Guerra
Mengyun Hu
Cristina Leoni
Marisa Loi
Alessandro Marazza
Cassandra Margotta
Serena Melgrati
Sara Montagner
Sara Natali
Miguel Palomino
Philipp Paparoditis
Michela Perotti
Diego Pizzagalli
Egle Radice
Marco Raffaelli
Sara Ravasio
Giordano Reginato
Elsa Rottoli
Ylenia Silvestri
Joshua Hoong Yu Tan
Lucia Vincenzetti
Tommaso Virgilio
Tobias Wolf

TECNICI *TECHNICIANS*

Maria Gabriela Danelon - Sargenti
Elisa Fasana
Blanca Maria Fernandez Rodriguez
Isabella Giacchetto-Sasselli
Sandra Jovic
Luana Perlini
Chiara Silacci Fregni
Andrea Trotta

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

SERVIZI DI SUPPORTO
SUPPORT STAFF

Ronnie Baccalà
Beatrice Pasteris
Lisa Pasteris
Mauro Pasteris

SUPPORTO INFORMATICO
IT SUPPORT

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

SOSTENITORI
DONORS

CORE FUNDING
CORE FUNDING

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

SOSTENITORI MAGGIORI
MAJOR DONORS

Signora Alessandra
Helena Burnstein
Carlo Salvi – Casal
COMEL Foundation
Fondazione ADIUVARE
Fondazione Bangerter
Fondazione Ceschina

Fondazione Daccò
Fondazione del Ceresio
Fondazione Coromandel
Fondazione Fidinam
Fondazione Gelu
Fondazione Henry Krenter
Fondazione Novartis
Fondazione per lo studio
delle malattie neurodegenerative
Fondazione Synapsis
The Gabriele Charitable Trust
Augusto Gallera
GGG Foundation
Kurt and Senta Herrmann – Stiftung
Mäxi Stiftung
Sergio Monti
Pina Petroli SA
Ricerca Svizzera contro il Cancro
Fondazione San Salvatore
Società svizzera sclerosi multipla

AMICI DELL'ISTITUTO
FRIENDS OF THE INSTITUTE

Suntis SA
Altri / *Others*

Dati finanziari 2017 (in Franchi svizzeri)

Financial Data 2017 (in Swiss Francs)

Nel corso del 2017 è iniziata la fase di realizzazione della nuova sede dell'IRB che comporterà un investimento complessivo di ca. CHF 60 milioni, di cui CHF 48 milioni per lo stabile e CHF 12 milioni per attrezzature e arredamenti. Un terzo dell'immobile sarà destinato alla locazione a favore dello IOR (Istituto Oncologico di Ricerca) e del NSI (Laboratori di neuroscienze biomediche dell'Istituto di Neuroscienze Cliniche della Svizzera Italiana).

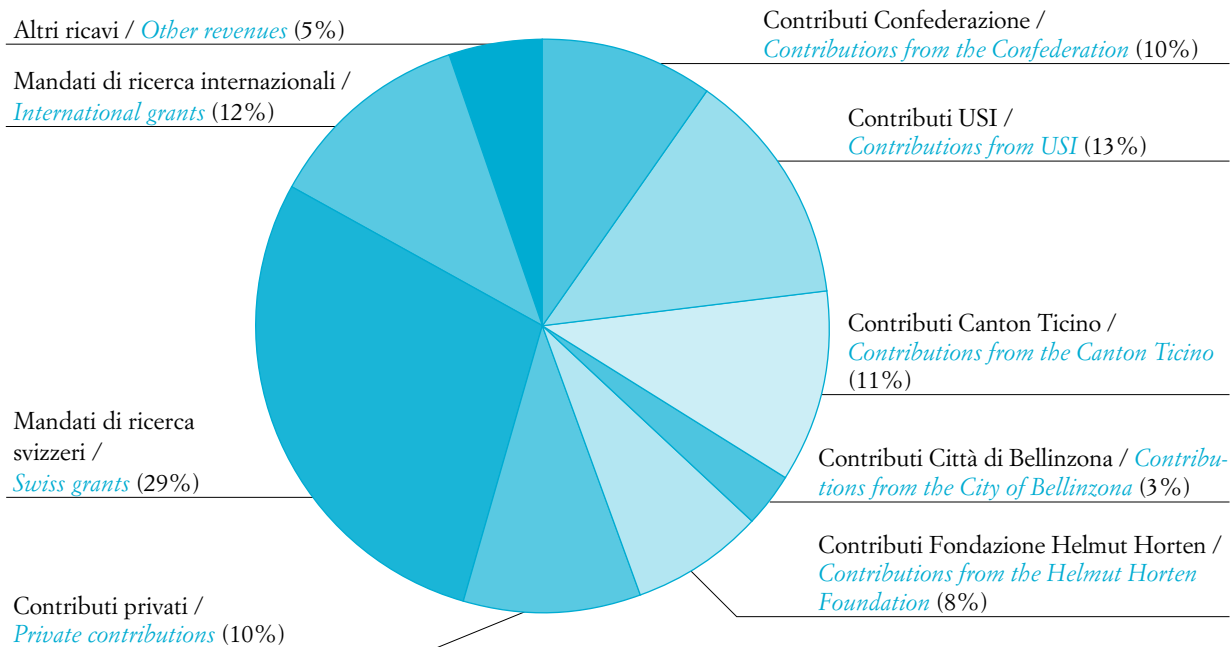
Le importanti donazioni ricevute nel corso del 2017 hanno permesso di assegnare dei contributi di start-up ai due nuovi gruppi di ricerca, nonché di incrementare il Fondo per il finanziamento della nuova sede e il Fondo strategico. L'attività di ricerca si è confermata sui livelli degli anni scorsi, superando gli CHF 8 milioni e la quota del 40% dell'intero budget della Fondazione.

In 2017, the construction phase of the new IRB headquarters was initiated, entailing a total investment of approx. CHF 60 million, of which CHF 48 million for the building and CHF 12 million for equipment and furnishings. One third of the building will be used for leasing in favor of the IOR (Institute of Oncology Research) and the NSI (Laboratories for Biomedical Neurosciences of the Neurocenter of Southern Switzerland).

The important donations received throughout 2017 allowed for the allocation of start-up packages to the two new research groups, as well as to increase the Fund for financing the new headquarters and the Strategic Fund.

Research activities were confirmed at the levels of previous years, exceeding CHF 8 million and representing 40% of the entire budget of the IRB Foundation.

Contributi per fonte 2017 / Funding by source 2017



Bilancio al 31 dicembre 2017
(in Franchi svizzeri)
Balance Sheet as of December 31, 2017
(In Swiss Francs)

ATTIVO / ASSETS	31.12.2017	31.12.2016
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	18'800'309	18'391'490
2. Crediti / <i>Receivables</i>	1'053'205	1'093'014
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	3'890'128	4'203'322
Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	23'743'642	23'687'826
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Immobilizzi finanziari / <i>Financial assets</i>	10'824	10'803
6. Immobilizzi / <i>Buildings</i>	5'366'398	3'895'749
7. Altri immobilizzi / <i>Other fixed assets</i>	1	1
Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	5'389'723	3'919'053
Totale attivo / <i>Total Assets</i>	29'133'365	27'606'879

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2017	31.12.2016
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Payables for goods and services</i>	1'185'731	733'128
2. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	4'465'081	4'764'316
3. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	5'745'225	5'239'738
4. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	1'102'973	1'112'014
5. Fondo Nuovo IRB / <i>Fund for New Building</i>	5'300'000	4'300'000
6. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	357'910	928'863
Capitale di terzi a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	18'156'920	17'078'059
7. Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	0	0
Capitale estraneo a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	0	0
8. Capitale di dotazione / <i>Capital Resources</i>	7'828'820	7'621'262
9. Fondo Strategico / <i>Strategic Fund</i>	3'100'000	2'700'000
10. Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	47'625	207'558
Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	10'976'445	10'528'820
Totale passivo / <i>Total Liabilities</i>	29'133'365	27'606'879

Conto economico esercizio 2017

(in Franchi svizzeri)

Profit and Loss Account for the year 2017

(In Swiss Francs)

RICAVI / REVENUES	2017	2016
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'994'700	2'128'400
2. Contributi USI / <i>Contributions from USI</i>	2'623'042	2'650'600
3. Contributi Canton Ticino / <i>Contribution from the Canton Ticino</i>	2'188'285	2'222'000
4. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contribution from the City of Bellinzona</i>	632'240	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>	1'998'296	1'227'498
7. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	8'044'613	8'369'260
8. Overheads progetti / <i>Overheads projects</i>	456'512	671'513
9. Altri ricavi / <i>Other Revenues</i>	558'609	690'366
Totale ricavi d'esercizio / <i>Total Revenues</i>	19'996'297	20'140'637

COSTI / COSTS		
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	9'677'784	8'695'979
2. Materiale di consumo / <i>Consumables</i>	2'259'500	2'269'204
3. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'551'090	1'528'038
4. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	846'646	746'143
5. Investimenti / <i>Investments</i>	985'579	2'235'457
6. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	941'352	880'091
7. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travels, Congresses and Guests</i>	451'000	351'845
8. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	2'459'790	2'311'755
Totale costi d'esercizio / <i>Total operational costs</i>	19'172'741	19'018'512

Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / <i>Margin before depreciation, amortisation and non operational items</i>	823'556	1'122'125
Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	431'148	500'000
Risultato operativo / <i>Operating result</i>	392'408	622'125
Incremento Fondi / <i>Fund increase</i>	1'400'000	3'800'000
Contributi straordinari per Nuovo IRB / <i>Extraordinary contributions for New Building</i>	-1'000'000	-3'800'000
Risultato Accessorio e costi straordinari / <i>Total non operational and financial items and extraordinary costs</i>	-55'217	414'567
Risultato Accessorio / <i>Total non operational and financial items</i>	344'783	414'567

RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT **47'625** **207'558**





irb



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 82 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, 82 PhD thesis have been successfully defended.

Luca Guidotti

“Host-virus interactions in hepatitis B virus (HBV) infection: lessons from animal models”

San Raffaele Scientific Institute, Milan (IT) / 27.10.2016

Ido Amit

“The power of one: Immunology in the age of single cell genomics”

Weizmann Institute of Science Rehovot, Israel (IL) / 15.12.2016

Peter D. Crompton

“Unraveling the cellular and molecular basis of immunity to malaria”

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Rockville, Maryland (US) / 12.01.2017

Rudolf Aebersold

“Genotypic variation and the quantitative proteotype”

Institute of Molecular Systems Biology, ETH Zürich, Zürich (CH) / 08.02.2017

Sussan Nourshargh

“Neutrophil trafficking in vivo: Modes, mechanisms and novel roles of chemokines”

William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine & Dentistry, Queen Mary, University of London, London (UK) / 09.03.2017

Maria Grazia Spillantini

“Protein aggregation in Alzheimer's and Parkinson's diseases: untangling the tangled brain”

University of Cambridge, Cambridge (UK) / 20.04.2017

Erika Pearce

“Mitochondrial Shape Shifting in the T cell Response”

Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics Freiburg (DE) / 18.05.2017

Gabriel D. Victora

“Clonal Dynamics in Antibody Evolution”

The Rockefeller University, New York (US) / 08.06.2017

Stephen Kowalczykowski

“Understanding Biology, One Molecule at a Time”

University of California, Davis, Davis, California (US) / 28.06.2017

Approaches to Detect microRNA Expression in T Cell Subsets and T Cell Differentiation.

Monticelli, S., T. Aijo and S. Trifari
Methods Mol Biol. 2017; 1514:153-172.

Approaches to Detect microRNA Expression in T Cell Subsets and T Cell Differentiation.

Monticelli, S., T. Aijo and S. Trifari
Methods Mol Biol. 2017; 1514:153-172.

Impairment of CCR6+ and CXCR3+ Th Cell Migration in HIV-1 Infection Is Rescued by Modulating Actin Polymerization.

Cecchinato, V., E. Bernasconi, R. F. Speck, M. Proietti, U. Sauermann, G. D'Agostino, G. Danelon, T. Rezzonico Jost, F. Grassi, L. Raeli, F. Schoni-Affolter, C. Stahl-Hennig, M. Ugucioni and H. I. V. C. S. Swiss
J Immunol. 2017; 198:184-195.

The Mre11-Nbs1 Interface Is Essential for Viability and Tumor Suppression.

Kim, J. H., M. Grosbart, R. Anand, C. Wyman, P. Cejka and J. H. Petrini
Cell Rep. 2017; 18:496-507.

Modulation of chemokine receptor function by cholesterol: new prospects for pharmacological intervention.

Legler, D. F., C. Matti, J. M. Laufer, B. D. Jakobs, V. Purvanov, E. Uetz-von Allmen and M. Thelen
Mol Pharmacol. 2017; 91:331-338.

Dynamic intravital imaging of cell-cell interactions in the lymph node.

Stein, J. V. and S. F. Gonzalez
J Allergy Clin Immunol. 2017; 139:12-20.

Role of SEC62 in ER maintenance: A link with ER stress tolerance in SEC62-overexpressing tumors?

Bergmann, T. J., F. Fumagalli, M. Loi and M. Molinari
Mol Cell Oncol. 2017; 4:e1264351.

Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses.

Leoni, C., S. Montagner, A. Rinaldi, F. Bertoni, S. Polletti, C. Balestrieri and S. Monticelli
Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114:E1490-E1499.

The motor activity of DNA2 functions as an ssDNA translocase to promote DNA end resection.

Levikova, M., C. Pinto and P. Cejka
Genes Dev. 2017; 31:493-502.

Social network architecture of human immune cells unveiled by quantitative proteomics.

Rieckmann, J. C., R. Geiger, D. Hornburg, T. Wolf, K. Kveler, D. Jarrossay, F. Sallusto, S. S. Shen-Orr, A. Lanzavecchia, M. Mann and F. Meissner
Nat Immunol. 2017; 18:583-593.

Macrophage Death following Influenza Vaccination Initiates the Inflammatory Response that Promotes Dendritic Cell Function in the Draining Lymph Node.

Chatziandreou, N., Y. Farsakoglu, M. Palomino-Segura, R. D'Antuono, D. U. Pizzagalli, F. Sallusto, V. Lukacs-Kornek, M. Ugucioni, D. Corti, S. J. Turley, A. Lanzavecchia, M. C. Carroll and S. F. Gonzalez
Cell Rep. 2017; 18:2427-2440.

Protection of calves by a prefusion-stabilized bovine RSV F vaccine.

Zhang, B., L. Chen, C. Silacci Fregni, M. Thom, J. C. Boyington, A. Druz, M. G. Joyce, E. Guzman, W. P. Kong, Y. T. Lai, G. B. E. Stewart-Jones, Y. Tsybovsky, Y. Yang, T. Zhou, U. Baxa, J. R. Mascola, D. Corti, A. Lanzavecchia, G. Taylor and P. D. Kwong
npj Vaccines. 2017; 2:7.

T Follicular Helper Cells Promote a Beneficial Gut Ecosystem for Host Metabolic Homeostasis by Sensing Microbiota-Derived Extracellular ATP.

Perruzza, L., G. Gargari, M. Proietti, B. Fosso, A. M. D'Erchia, C. E. Faliti, T. Rezzonico-Jost, D. Scribano, L. Mauri, D. Colombo, G. Pellegrini, A. Moregola, C. Mooser, G. Pesole, M. Nicoletti, G. D. Norata, M. B. Geuking, K. D. McCoy, S. Guglielmetti and F. Grassi
Cell Rep. 2017; 18:2566-2575.

Activin-A co-opts IRF4 and AhR signaling to induce human regulatory T cells that restrain asthmatic responses.

Tousa, S., M. Semitekolou, I. Morianos, A. Banos, A. I. Trochoutsou, T. M. Brodie, N. Poulos, K. Samitas, M. Kapasa, D. Konstantopoulos, G. Paraskevopoulos, M. Gaga, C. M. Hawrylowicz, F. Sallusto and G. Xanthou
Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114:E2891-E2900.

Structural basis for chemokine recognition by a G protein-coupled receptor and implications for receptor activation.

Ziarek, J. J., A. B. Kleist, N. London, B. Raveh, N. Montpas, J. Bonnetterre, G. St-Onge, C. J. DiCosmo-Ponticello, C. A. Koplinski, I. Roy, B. Stephens, S. Thelen, C. T. Veldkamp, F. D. Coffman, M. C. Cohen, M. B. Dwinell, M. Thelen, F. C. Peterson, N. Heveker and B. F. Volkman
Sci Signal. 2017; 10: eaah5756.

Epithelial chemokine CXCL14 synergizes with CXCL12 via allosteric modulation of CXCR4.

Collins, P. J., M. L. McCully, L. Martinez-Munoz, C. Santiago, J. Wheeldon, S. Caucheteux, S. Thelen, V. Cecchinato, J. M. Laufer, V. Purvanov, Y. R. Monneau, H. Lortat-Jacob, D. F. Legler, M. Ugucioni, M. Thelen, V. Piguet, M. Mellado and B. Moser
FASEB J. 2017; 31:3084-3097.

Editorial: Regulation of Inflammation, Its Resolution and Therapeutic Targeting.

Ugucioni, M., M. M. Teixeira, M. Locati and A. Mantovani
Front Immunol. 2017; 8:415.

High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria.

Moor, K., M. Diard, M. E. Sellin, B. Felmy, S. Y. Wotzka, A. Toska, E. Bakkeren, M. Arnoldini, F. Bansept, A. D. Co, T. Voller, A. Minola, B. Fernandez-Rodriguez, G. Agatic, S. Barbieri, L. Piccoli, C. Casiraghi, D. Corti, A. Lanzavecchia, R. R. Regoes, C. Loverdo, R. Stocker, D. R. Brumley, W. D. Hardt and E. Slack
Nature. 2017; 544:498-502.

Single or Multiple Access Channels to the CYP450s Active Site? an Answer from Free Energy Simulations of the Human Aromatase Enzyme.

Magistrato, A., J. Sgrignani, R. Krause and A. Cavalli
J Phys Chem Lett. 2017; 8:2036-2042.

Do Memory CD4 T Cells Keep Their Cell-Type Programming: Plasticity versus Fate Commitment? T-Cell Heterogeneity, Plasticity, and Selection in Humans.

Sallusto, F., A. Cassotta, D. Hoces, M. Foglierini and A. Lanzavecchia
Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017; 10:a029421.

Balance of Anti-CD123 Chimeric Antigen Receptor Binding Affinity and Density for the Targeting of Acute Myeloid Leukemia.

Arcangeli, S., M. C. Rotiroti, M. Bardelli, L. Simonelli, C. F. Magnani, A. Biondi, E. Biagi, S. Tettamanti and L. Varani
Mol Ther. 2017; 25:1933-1945.

Regulation of PfEMP1-VAR2CSA translation by a Plasmodium translation-enhancing factor.

Chan, S., A. Frasc, C. S. Mandava, J. H. Ch'ng, M. D. P. Quintana, M. Vesterlund, M. Ghorbal, N. Joannin, O. Franzen, J. J. Lopez-Rubio, S. Barbieri, A. Lanzavecchia, S. Sanyal and M. Wahlgren
Nat Microbiol. 2017; 2:17068.

Tackling influenza with broadly neutralizing antibodies.

Corti, D., E. Cameroni, B. Guarino, N. L. Kallewaard, Q. Zhu and A. Lanzavecchia
Curr Opin Virol. 2017; 24:60-69.

CXCL12alpha/SDF-1 from perisynaptic Schwann cells promotes regeneration of injured motor axon terminals.

Negro, S., F. Lessi, E. Duregotti, P. Aretini, M. La Ferla, S. Franceschi, M. Menicagli, E. Bergamin, E. Radice, M. Thelen, A. Megighian, M. Pirazzini, C. M. Mazzanti, M. Rigoni and C. Montecucco
EMBO Mol Med. 2017; 9:1000-1010.

Mitochondrial dysfunction induced by a SH2 domain-targeting STAT3 inhibitor leads to metabolic synthetic lethality in cancer cells.

Genini, D., L. Brambilla, E. Laurini, J. Merulla, G. Civenni, S. Pandit, R. D'Antuono, L. Perez, D. E. Levy, S. Pricl, G. M. Carbone and C. V. Catapano
Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114:E4924-E4933.

Transcriptional determination and functional specificity of myeloid cells: making sense of diversity.

Monticelli, S. and G. Natoli
Nat Rev Immunol. 2017; 17:595-607.

Epithelial-Mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system.

Karlsson, M. C., S. F. Gonzalez, J. Welin and J. Fuxe
Mol Oncol. 2017; 11:781-791.

Immunological phenotype of the murine Lrba knockout.

Gamez-Diaz, L., J. Neumann, F. Jager, M. Proietti, F. Felber, P. Soulas-Sprauel, L. Perruzza, F. Grassi, T. Kogl, P. Aichele, M. Kilimann, B. Grimbacher and S. Jung
Immunol Cell Biol. 2017; 95:789-802.

ACKR3 expression on diffuse large B cell lymphoma is required for tumor spreading and tissue infiltration.

Puddinu, V., S. Casella, E. Radice, S. Thelen, S. Dirnhof, F. Bertoni and M. Thelen
Oncotarget. 2017; 8:85068-85084.

Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies.

Dunn, N., A. Juto, M. Ryner, A. Manouchehrinia, L. Piccoli, K. Fink, F. Piehl and A. Fogdell-Hahn
Mult Scler. 2017; 1352458517720044.

The Tim-3-galectin-9 Secretory Pathway is Involved in the Immune Escape of Human Acute Myeloid Leukemia Cells.

Goncalves Silva, I., I. M. Yasinska, S. S. Sakhnevych, W. Fiedler, J. Wellbrock, M. Bardelli, L. Varani, R. Hussain, G. Siligardi, G. Ceccone, S. M. Berger, Y. A. Ushkaryov, B. F. Gibbs, E. Fasler-Kan and V. V. Sumbayev
EBioMedicine. 2017; 44-57.

Plasma cell deficiency in human subjects with heterozygous mutations in Sec61 translocon alpha 1 subunit (SEC61A1).

Schubert, D., M. C. Klein, S. Hassdenteufel, A. Caballero-Oteyza, L. Yang, M. Proietti, A. Bulashevskaya, J. Kemming, J. Kuhn, S. Winzer, S. Rusch, M. Fliegau, A. A. Schaffer, S. Pfeffer, R. Geiger, A. Cavalié, H. Cao, F. Yang, Y. Li, M. Rizzi, H. Eibel, R. Kobbe, A. L. Marks, B. P. Peppers, R. W. Hostoffer, J. M. Puck, R. Zimmermann and B. Grimbacher
J Allergy Clin Immunol. 2017; 141:1427-1438.

PPARgamma in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation.

Nobs, S. P., S. Natali, L. Pohlmeier, K. Okreglicka, C. Schneider, M. Kurrer, F. Sallusto and M. Kopf
J Exp Med. 2017; 214:3015-3035.

SAMHD1 Promotes DNA End Resection to Facilitate DNA Repair by Homologous Recombination.

Daddacha, W., A. E. Koyen, A. J. Bastien, P. E. Head, V. R. Dhere, G. N. Nabeta, E. C. Connolly, E. Werner, M. Z. Madden, M. B. Daly, E. V. Minten, D. R. Whelan, A. J. Schlafstein, H. Zhang, R. Anand, C. Doronio, A. E. Withers, C. Shepard, R. K. Sundaram, X. Deng, W. S. Dynan, Y. Wang, R. S. Bindra, P. Cejka, E. Rothenberg, P. W. Doetsch, B. Kim and D. S. Yu
Cell Rep. 2017; 20:1921-1935.

Public antibodies to malaria antigens generated by two LAIR1 insertion modalities.

Pieper, K., J. Tan, L. Piccoli, M. Foglierini, S. Barbieri, Y. Chen, C. Silacci-Fregni, T. Wolf, D. Jarrossay, M. Anderle, A. Abdi, F. M. Ndungu, O. K. Doumbo, B. Traore, T. M. Tran, S. Jongo, I. Zenklusen, P. D. Crompton, C. Daubenberger, P. C. Bull, F. Sallusto and A. Lanzavecchia
Nature. 2017; 548:597-601.

ALCAM (CD166) is involved in extravasation of monocytes rather than T cells across the blood-brain barrier.

Lyck, R., M. A. Lecuyer, M. Abadier, C. B. Wyss, C. Matti, M. Rosito, G. Enzmann, T. Zeis, L. Michel, A. B. Garcia Martin, F. Sallusto, F. Gosselet, U. Deutsch, J. A. Weiner, N. Schaeren-Wiemers, A. Prat and B. Engelhardt
J Cereb Blood Flow Metab. 2017; 37:2894-2909.

Role of B cells in T helper cell responses in a mouse model of asthma.

Wypych, T. P., R. Marzi, G. F. Wu, A. Lanzavecchia and F. Sallusto
J Allergy Clin Immunol. 2017; 141:1395-1410.

Epicutaneous allergen application preferentially boosts specific T cell responses in sensitized patients.

Campana, R., K. Moritz, A. Neubauer, H. Huber, R. Henning, T. M. Brodie, A. Kaider, F. Sallusto, S. Wohrl and R. Valenta
Sci Rep. 2017; 7:11657.

A Human Bi-specific Antibody against Zika Virus with High Therapeutic Potential.

Wang, J., M. Bardelli, D. A. Espinosa, M. Pedotti, T. S. Ng, S. Bianchi, L. Simonelli, E. X. Y. Lim, M. Foglierini, F. Zatta, S. Jaconi, M. Beltramello, E. Camerini, G. Fibriansah, J. Shi, T. Barca, I. Pagani, A. Rubio, V. Broccoli, E. Vicenzi, V. Graham, S. Pullan, S. Dowall, R. Hewson, S. Jurt, O. Zerbe, K. Stettler, A. Lanzavecchia, F. Sallusto, A. Cavalli, E. Harris, S. M. Lok, L. Varani and D. Corti
Cell. 2017; 171:229-241 e215.

The Atypical Receptor CCRL2 (C-C Chemokine Receptor-Like 2) Does Not Act As a Decoy Receptor in Endothelial Cells.

Mazzotti, C., V. Gagliostro, D. Bosisio, A. Del Prete, L. Tiberio, M. Thelen and S. Sozzani
Front Immunol. 2017; 8:1233.

Mitotic Spindle Assembly and Genomic Stability in Breast Cancer Require PI3K-C2alpha Scaffolding Function.

Gulluni, F., M. Martini, M. C. De Santis, C. C. Campa, A. Ghigo, J. P. Margaria, E. Ciruolo, I. Franco, U. Ala, L. Annaratone, D. Disalvatore, G. Bertalot, G. Viale, A. Noatynska, M. Compagno, S. Sigismund, F. Montemurro, M. Thelen, F. Fan, P. Meraldi, C. Marchio, S. Pece, A. Sapino, R. Chiarle, P. P. Di Fiore and E. Hirsch
Cancer Cell. 2017; 32:444-459 e447.

Biochemistry: Complex assistance for DNA invasion.

Cejka, P.
Nature. 2017; 550:342-343.

Restoration of Replication Fork Stability in BRCA1- and BRCA2-Deficient Cells by Inactivation of SNF2-Family Fork Remodelers.

Taglialatela, A., S. Alvarez, G. Leuzzi, V. Sannino, L. Ranjha, J. W. Huang, C. Madubata, R. Anand, B. Levy, R. Rabadan, P. Cejka, V. Costanzo and A. Ciccia
Mol Cell. 2017; 68:414-430 e418.

Adjuvants and the vaccine response to the DS-Cav1-stabilized fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus.

Sastry, M., B. Zhang, M. Chen, M. G. Joyce, W. P. Kong, G. Y. Chuang, K. Ko, A. Kumar, C. Silacci, M. Thom, A. M. Salazar, D. Corti, A. Lanzavecchia, G. Taylor, J. R. Mascola, B. S. Graham and P. D. Kwong
PLoS One. 2017; 12:e0186854.

Phenotype and specificity of T cells in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy: IL-7Rpos long-term memory phenotype is associated with protection from vertical transmission.

Mele, F., C. Fornara, D. Jarrossay, M. Furione, A. Arossa, A. Spinillo, A. Lanzavecchia, G. Gerna, F. Sallusto and D. Lilleri
PLoS One. 2017; 12:e0187731.

Molecular Signatures of Immunity and Immunogenicity in Infection and Vaccination.

Haks, M. C., B. Bottazzi, V. Cecchinato, C. De Gregorio, G. Del Giudice, S. H. E. Kaufmann, A. Lanzavecchia, D. J. M. Lewis, J. Maertzdorf, A. Mantovani, F. Sallusto, M. Sironi, M. Uguccioni and T. H. M. Ottenhoff
Front Immunol. 2017; 8:1563.

Transcriptional signature of human pro-inflammatory TH17 cells identifies reduced IL10 gene expression in multiple sclerosis.

Hu, D., S. Notarbartolo, T. Croonenborghs, B. Patel, R. Cialic, T. H. Yang, D. Aschenbrenner, K. M. Andersson, M. Gattorno, M. Pham, P. Kivisakk, I. V. Pierre, Y. Lee, K. Kiani, M. Bokarewa, E. Tjon, N. Pochet, F. Sallusto, V. K. Kuchroo and H. L. Weiner
Nat Commun. 2017; 8:1600.

Epigenetic and transcriptional control of mast cell responses.

Monticelli, S. and C. Leoni
F1000Res. 2017; 6:2064.

Physiological protein blocks direct the Mre11-Rad50-Xrs2 and Sae2 nuclease complex to initiate DNA end resection.

Reginato, G., E. Cannavo and P. Cejka
Genes Dev. 2017; 31:2325-2330.

TRPM7 kinase activity is essential for T cell colonization and alloreactivity in the gut.

Romagnani, A., V. Vettore, T. Rezzonico-Jost, S. Hampe, E. Rottoli, W. Nadolni, M. Perotti, M. A. Meier, C. Hermanns, S. Geiger, G. Wennemuth, C. Recordati, M. Matsushita, S. Muehlich, M. Proietti, V. Chubanov, T. Gudermann, F. Grassi and S. Zierler
Nat Commun. 2017; 8:1917.

Immune stealth-driven O2 serotype prevalence and potential for therapeutic antibodies against multidrug resistant Klebsiella pneumoniae.

Pennini, M. E., A. De Marco, M. Pelletier, J. Bonnell, R. Cvitkovic, M. Beltramello, E. Cameroni, S. Bianchi, F. Zatta, W. Zhao, X. Xiao, M. M. Camara, A. DiGiandomenico, E. Semenova, A. Lanzavecchia, P. Warrenner, J. Suzich, Q. Wang, D. Corti and C. K. Stover
Nat Commun. 2017; 8:1991.

Label-Free Biosensor Detection of Endocrine Disrupting Compounds Using Engineered Estrogen Receptors.

La Spina, R., V. E. V. Ferrero, V. Aiello, M. Pedotti, L. Varani, T. Lettieri, L. Calzolari, W. Haasnoot and P. Colpo
Biosensors (Basel). 2017; 8: pii: E1

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

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

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

Ranjha, L., S. M. Howard and P. Cejka
Chromosoma. 2018; 2: 187-214.

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

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

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

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

New insights in chemokine signaling.

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

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

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

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

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

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

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

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

Lindesmith, L. C., M. L. Mallory, K. Debbink, E. F. Donaldson, P. D. Brewer-Jensen, E. W. Swann, T. P. Sheahan, R. L. Graham, M. Beltramello, D. Corti, A. Lanzavecchia and R. S. Baric
mSphere. 2018; 3: 1 : pii: e00518-17.

Membrane lipid environment: Potential modulation of chemokine receptor function.

Thelen, M. and D. F. Legler
Cytokine. 2018; 18: 30051-6.

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

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

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

Zohar, Y., G. Wildbaum, R. Novak, A. L. Salzman, M. Thelen, R. Alon, Y. Barsheshet, C. L. Karp and N. Karin
J Clin Invest. 2018; 128:1200-1201.

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

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

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

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

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

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

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

Ameti, R., S. Melgrati, E. Radice, E. Cameroni, E. Hub, S. Thelen, A. Rot and M. Thelen
J Leukoc Biol. 2018; In Press

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

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

Modulation of innate and adaptive immunity by P2X ion channels.

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

Insight on the regulation of chemokine activities.

Cecchinato, V. and M. Ugucioni
J Leukoc Biol. 2018; 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

©2018 Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti
Printing: Tipografia Torriani SA, Bellinzona
Paper Cover: Normaset Puro 240 m²
Pages: Normaset Puro 100 m²
Running printing: 450

