

Università
della
Svizzera
italiana

Institute for
Research in
Biomedicine



Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine

Fondazione IRB
Rapporto **2012**
IRB Foundation
*Report **2012***

Sommario

Index

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	8
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	26
Ricercatori aggiunti	
<i>Associate Members</i>	
	28
Persone	
<i>People</i>	
	31
Dati Finanziari 2012	
<i>Financial Data 2012</i>	
	34
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	35
Pubblicazioni 2012	
<i>Publications 2012</i>	

L'IRB pubblica anche un
rapporto scientifico dettagliato.
Una copia dell'edizione 2012 è
disponibile su richiesta.

*The IRB publishes a Scientific
Report and copies of the 2012
edition are available upon request.*

Prefazione *Foreword* Giorgio Nosedà, Gabriele Gendotti

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB), istituto di ricerca di livello universitario, si è già ampiamente affermato a livello mondiale, nonostante abbia iniziato le sue attività soltanto nel 2000. I suoi punti di forza sono una leadership di rinomanza internazionale, una rete di collaborazioni eccellenti, un ambiente che permette la conduzione della ricerca con una limitata attività di insegnamento.

L'anno 2012 è stato un anno ricco di eventi per l'IRB. Abbiamo infatti modificato il Consiglio di Fondazione ed eletto un nuovo Presidente per fare spazio a nuove forze e per affrontare al meglio le future sfide che ci siamo proposti per la crescita dell'IRB. Il passaggio della Presidenza e l'approvazione del nuovo Consiglio di Fondazione dell'IRB hanno avuto luogo il 25 giugno 2012, seguiti da un incontro con le autorità del Municipio di Bellinzona, durante il quale sono stati presentati sia i notevoli risultati scientifici che le prospettive di ampliamento dell'Istituto. Il Consiglio di Fondazione ha inoltre finalizzato un documento che descrive le sue strategie future, la sua missione, la visione, gli obiettivi e l'evoluzione prevista per l'IRB nel periodo dal 2012 al 2016.

Per adeguarsi al continuo sviluppo dell'Istituto sono stati aggiornati sia il Regolamento della Fondazione, esaminato e approvato dal preposto ufficio della Confederazione, che il Regolamento del personale.

Gli obiettivi principali della Fondazione IRB sono quelli di consolidare la struttura dell'istituto per raggiungere una massa critica che garantisca stabilità produttiva e migliori possibilità di ricambio generazionale a livello dei gruppi di ricerca. A questo proposito un nuovo gruppo, diretto da Santiago Fernández González, ha iniziato le sue attività sullo studio della risposta immunitaria ad agenti infettivi, ed Andrea Cavalli si è associato all'istituto portando la sua esperienza nello sviluppo di nuovi metodi per combinare l'informazione sperimentale con le simulazioni al computer, al fine di ottenere la struttura tridimensionale delle molecole, per meglio affrontare studi funzionali e interazioni. Tutto questo è stato possibile grazie al sostegno della Fondazione Mäxi. Accanto ai punti di forza, che meritano di essere ulteriormente valorizzati, il Consiglio di Fondazione ha individuato, nell'ambito del menzionato Piano strategico 2012-2016, altri punti che meritano di essere presi in considerazione nello sviluppo futuro dell'IRB. Fra questi ultimi, la creazione di servizi di ricerca centralizzati a cui tutti i ricercatori possano afferire, l'implementazione della ricerca transazionale che non implichi l'impoverimento della ricerca di base che resta la priorità dell'IRB, la valorizzazione della proprietà intellettuale generata dai propri ricercatori. Negli anni futuri ci sarà inoltre una naturale evoluzione dell'insegnamento e della formazione. La scuola di dottorato e la possibilità di svolgere tesi di Master all'IRB, potranno inoltre beneficiare dello sviluppo del progetto per la realizzazione di una Master Medical School Ticino.

Per risolvere i problemi logistici che il frammentarsi in due distinte sedi ha inevitabilmente prodotto, è in via di progettazione la costruzione di un nuovo edificio, grazie anche alla messa a disposizione dell'IRB, mediante la concessione di un diritto di superficie da parte del Municipio di Bellinzona, di un terreno su cui potrà sorgere il nuovo edificio che dovrà ospitare non solo l'IRB, ma anche i laboratori dell'Istituto Oncologico di Ricerca, del Neurocentro della Svizzera Italiana e di altri gruppi afferenti all'Ente Ospedaliero Cantonale.

Nonostante l'approvazione a larga maggioranza in votazione popolare, la procedura di pianificazione territoriale non è ancora del tutto conclusa.

A nome dell'intero Consiglio di Fondazione e di tutti i ricercatori dell'IRB, rinnoviamo la nostra gratitudine ai nostri sponsor principali, le Fondazioni Helmut Horten, Gustav & Ruth Jacob e Mäxi, e ai numerosi sponsor e donatori privati che permettono all'istituto di continuare a svolgere la sua ricerca nel migliore dei modi, contribuendo in maniera fattiva a trasformare il Ticino della ricerca e della conoscenza ed a contribuire allo sviluppo di un'economia più competitiva e dinamica.

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà, *Presidente del Consiglio di Fondazione IRB dal 1997 al 2012*

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

Bellinzona, maggio 2013



The Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level research institute, has already well affirmed itself worldwide, despite having started its operations only in the year 2000. Its key strengths are a leadership of international fame, a network of excellent collaborations, and an environment that allows for the carrying out of research with limited teaching activity. 2012 was a year rich in events for the IRB. We in fact modified the Foundation Board and elected a new President to make room for new strengths and fresh ideas and to better face the future challenges that we have undertaken for the growth of the IRB. The Presidential transition and the approval of the new Foundation Board of the IRB took place on June 25th, 2012, and were followed by a meeting with the Bellinzona township authorities in which notable scientific results as well as the prospects of expansion of the Institute were presented. The Foundation Board has also finalized a document that describes its future strategies, its mission, its vision, its goals and the predicted evolution of the IRB for the period from 2012 to 2016.

To adapt to the continuous evolution of the Institute, both the Rules of the Foundation, examined and approved by the responsible office of the Confederation, and the Rules for the Personnel have been updated. The main objective of the IRB Foundation is to consolidate the structure of the Institute to achieve a critical mass that can ensure productive stability and better opportunities of generational turnover at the research group level. In this regard, a new group led by Santiago Fernández González has begun its activities on the research of the immune response to infectious agents, and Andrea Cavalli became an associate

member of the Institute bringing with him his experience in the development of new methods for combining experimental data with computer simulations, with the objective of obtaining a three-dimensional structure of molecules to better approach functional studies and interactions. All this has been possible thanks to the support of the Mäxi Foundation. Besides these strong points that merit being further enhanced, the Foundation Board has identified, in the framework of the above-mentioned strategic plan for the period 2012-2016, other points that deserve to be taken into consideration for the future progress of the IRB. Among these other points to consider: the creation of centralized research facilities to which all researchers may have access, the implementation of translational research, which does not imply the reduction of basic research that remains a priority of the IRB, and the profiting from intellectual property generated by its own researchers. In future years, there will also be a natural evolution of the teaching and formation. The doctoral school and the possibility of carrying out a Master's thesis at the IRB may also benefit by the development of the project to establish a Master's program in Medicine in Ticino. In order to resolve logistics problems that the fragmenting into two separate locations has inevitably produced, planning of the construction of a new central building is currently in progress, thanks also to land which was made available to the IRB through the concession of a leasehold estate by the City of Bellinzona. The land on which the new structure could be built would host not only the IRB, but also the laboratories of the Institute of Oncology Research (IOR), the Neurocenter of Southern Switzerland (NSI) and other groups pertaining to the Multi-site Hospital of Ticino (EOC). Despite the approval by a large majority of the popular vote, the land-use planning process has not yet been fully completed.

On behalf of the entire Foundation Board and all the IRB researchers, we renew our gratitude to our principal sponsors: the Helmut Horten Foundation, the Gustav & Ruth Jacob Foundation and the Mäxi Foundation, as well as to the numerous sponsors and private donors that allow the Institute to continue to carry out its research in the best possible way, contributing proactively in transforming the research and knowledge of Ticino and in advancing the development of a more competitive and dynamic economy.

Prof. Giorgio Nosedà, M.D., *President of the IRB Foundation Board from 1997 to 2012*

Atty. Gabriele Gendotti, *President of the IRB Foundation Board from 2012 to present*

Bellinzona, May 2013

Prefazione *Foreword*

Antonio Lanzavecchia

Il rapporto scientifico dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) contiene una breve descrizione delle ricerche svolte nel corso del 2012. I temi principali riguardano i meccanismi di difesa dell'organismo, in particolare l'immunità innata, i mediatori dell'infiammazione, l'attivazione e la differenziazione dei linfociti, i meccanismi di difesa contro batteri e virus e il controllo di qualità delle proteine.

Nel corso del 2012 i ricercatori dell'IRB hanno pubblicato 29 articoli su riviste scientifiche. In due studi pubblicati nel *Journal of Experimental Medicine*, il gruppo di Mariagrazia Ugucioni, coadiuvato dai gruppi di Luca Varani e Marcus Thelen ha individuato nuove interazioni tra proteine infiammatorie e chemochine che modulano la migrazione cellulare. In uno studio pubblicato su *Nature* i gruppi di Federica Sallusto e Silvia Monticelli hanno identificato un "interruttore" in grado di regolare l'attività infiammatoria delle cellule Th17 che ci proteggono da certe infezioni, ma possono anche causare malattie autoimmuni. Il gruppo di Fabio Grassi ha rivelato il ruolo chiave svolto dai recettori purinergici nella regolazione della risposta immunitaria. Il gruppo di Antonio Lanzavecchia ha dimostrato che le mutazioni somatiche favoriscono da un lato la produzione di anticorpi ad ampio spettro, ma dall'altro possono anche causare la formazione di autoanticorpi. Infine il gruppo di Maurizio Molinari ha chiarito nuovi aspetti della risposta cellulare agli stress dovuti all'accumulo di proteine nel reticolo endoplasmico nel contesto fisiologico e nelle infezioni virali.

L'originalità e la rilevanza delle ricerche condotte all'IRB sono testimoniate dai numerosi finanziamenti competitivi attribuiti ai suoi ricercatori dal Fondo Nazionale Svizzero (SNSF), dall'Unione Europea e da altre agenzie. Nel 2012, tre nuovi progetti di ricerca (ABIRISK, TIMER, TIROTAPS) hanno ottenuto il finanziamento dall'Unione Europea. In particolare Federica Sallusto ha ottenuto un ERC Advanced Grant per il progetto PREDICT: "Dissecting the human T cell response to pathogens, allergens, and self-antigens". Gli ERC Advanced Grant sono destinati a ricercatori che hanno dato contributi eccezionali nei loro campi di ricerca allo scopo di dare loro la possibilità di affrontare progetti particolarmente innovativi. È questo il secondo ERC Advanced Grant che premia le ricerche dell'IRB.

Dal novembre 2012 l'IRB ospita un nuovo gruppo di ricerca, diretto da Santiago Fernández González. Santiago, che ha lavorato all'Harvard Medical School di Boston, studierà le fasi iniziali della risposta immunitaria a virus e vaccini utilizzando la microscopia intravitale. Quest'approccio permette di visualizzare, in un organismo vivente, le interazioni tra i virus e le cellule del sistema immunitario. Grazie al sostegno della Fondazione Mäxi e al progetto R'Equip del SNSF, l'IRB metterà a disposizione di Santiago e degli altri ricercatori un microscopio multifotonico di ultima generazione. Siamo

grati alla Fondazione Mäxi che con un generoso contributo ha permesso all'IRB di reclutare un nuovo gruppo di ricerca, di ampliare e potenziare il servizio di citometria e microscopia e di creare un nuovo servizio per la produzione di proteine.

La ricerca sulla struttura delle proteine è stata rafforzata dall'arrivo all'IRB di Andrea Cavalli. Come membro associato dell'IRB, Andrea continuerà la sua collaborazione con il Laboratory of Molecular Biology di Cambridge e inizierà una nuova linea di ricerca sugli aggregati proteici in collaborazione con il gruppo di Maurizio Molinari. La biologia strutturale e in particolare lo studio dell'interazione antigene-anticorpo rappresentano un campo promettente per un'interazione scientifica e un'integrazione accademica con l'Università della Svizzera italiana (USI) alla quale l'IRB è affiliato dal 2010.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il nostro programma di dottorato ha permesso a 54 studenti di ottenere il titolo di dottore di ricerca presso università svizzere ed europee. Di questi, molti continuano la loro carriera con successo in ambito accademico o nell'industria farmaceutica. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 26 studenti di dottorato che lavorano oggi all'IRB possono contare su un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti riconosciuti a livello internazionale.

Negli ultimi anni l'IRB ha consolidato la propria posizione nell'ambiente universitario svizzero. Oltre alla già citata affiliazione all'USI, l'IRB collabora con il Politecnico Federale di Zurigo (ETHZ), con l'Università di Zurigo, e con le Università di Berna e Friburgo attraverso un programma ProDoc. Nell'ambito di una futura "Master Medical School Ticino", l'IRB potrebbe contribuire all'insegnamento dell'immunologia e della biologia, in particolare nel campo delle vaccinazioni e delle malattie infettive, degenerative e autoimmuni.

L'IRB può oggi guardare al futuro con ottimismo. Un ringraziamento particolare va al Prof. Giorgio Nosedà che ha guidato, come Presidente del Consiglio di Fondazione, l'IRB nei primi 13 anni di vita. La sua leadership, il suo entusiasmo e la sua determinazione hanno contribuito in modo determinante a fare di Bellinzona il punto di riferimento per le scienze dalla vita a sud delle Alpi. Sotto la sua guida l'IRB è divenuto un nucleo di aggregazione per altre realtà che operano in Ticino in questo campo, come l'Istituto Oncologico di Ricerca (IOR), l'Istituto Cantonale di Microbiologia, il Neurocentro della Svizzera Italiana e, non ultima, una azienda biotech, la Humabs BioMed, che è stata creata come spin off dell'IRB. L'accordo di collaborazione tra IRB e Humabs non solo garantisce un flusso di entrate per l'Istituto, ma promuove anche la ricerca traslazionale e l'occupazione nel settore.

Un augurio va infine all'attuale Presidente del Consiglio di Fondazione Avv. Gabriele Gendotti che accompagnerà l'IRB nei prossimi anni che dovrebbero vedere rea-

lizzati da un lato la nuova sede a Bellinzona e dall'altro un'integrazione nelle facoltà dell'USI. La nostra gratitudine va anche a tutti i membri del passato e dell'attuale Consiglio di Fondazione per il successo ottenuto nella ricerca dei fondi e per l'energia profusa nella pianificazione del nuovo edificio che permetterà all'IRB di espandersi e ampliare le aree di ricerca.

L'Istituto è particolarmente fortunato poiché riceve un finanziamento di base dai suoi sponsor principali, la Fondazione Helmut Horten, la Città di Bellinzona, il Cantone Ticino e la Confederazione Svizzera. La nostra gratitudine va anche a coloro che ci sostengono attraverso donazioni e borse di studio. Crediamo che i progressi e le realizzazioni dell'Istituto premieranno la loro dedizione al progresso della scienza.

Prof. Dr. med. Antonio Lanzavecchia, *Direttore IRB*

Bellinzona, maggio 2013



Below you will find the scientific report of the Institute for Research in Biomedicine (IRB). The report contains a brief description of the research carried out in 2012. The main themes of research focus on the mechanisms of host defence, in particular innate immunity and inflammation, lymphocyte activation and differentiation, defence against viruses and bacteria and protein quality control.

In 2012, the IRB researchers published a total of 29 papers in various scientific journals. In two studies published in the Journal of Experimental Medicine, a team led by Mariagrazia Ugucioni and assisted by the groups of Luca Varani and Marcus Thelen identified new interactions between inflammatory proteins and chemokines that modulate cell migration. In a paper published in Nature, a team led by Federica Sallusto and Silvia Monticelli identified a molecular switch that determines the inflammatory potential of Th17 cells. These are cells that protect us from some infections, but that can also cause autoimmune diseases. The team led by Fabio Grassi unveiled a critical role that purinergic receptors play in different aspects of the immune response, and Antonio Lanzavecchia and coworkers revealed the role of somatic mutations in the generation of autoantibodies. Finally, Maurizio Molinari revealed new aspects of the cell's response to stress caused by the accumulation of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum.

The originality and the relevance of the research performed at the IRB are attested to by the Institute's success in obtaining competitive funding from the Swiss National Science Foundation (SNSF), the European Union and other agencies. Three new projects (ABIRISK, TIMER, TIROTAPS) were funded by the European Union in 2012. In particular, an ERC Advanced grant was awarded to Federica Sallusto for the project PREDICT: "Dissecting the human T cell response to pathogens, allergens, and self-antigens". The ERC Advanced Grants are awarded to researchers that have given outstanding contributions in their research fields to allow them to engage in innovative projects. This is the second ERC Advanced Grant that has been awarded to an IRB scientist.

As of November 2012, the IRB now hosts a new research group led by Santiago Fernández González. Santiago, who worked at Harvard Medical School in Boston, will study the initial phases of the immune response to viruses and vaccines using intravital microscopy. This method allows one to visualize, in a living organism, the dynamic interactions between the incoming viruses and the cells of the immune system. Thanks to the support from the Mäxi Foundation and from the R'Equip project of the SNSF, the IRB has purchased a new multiphoton microscope. We are grateful to the Mäxi Foundation for the generous contribution that has made it possible for the IRB to recruit a new group leader, to improve and expand the flow cytometry and microscopy facility, and to create a new core facility for protein production.

The research on protein structure has been strengthened by the recruitment of Andrea Cavalli. As an associate member of the IRB, Andrea will continue his productive collaboration with the Laboratory of Molecular Biology in Cambridge and will start a new research project on protein aggregates in collaboration with Maurizio Molinari. Structural biology, and in particular the study of the antigen-antibody interaction, represent a promising field of scientific collaboration that has led to an effective integration with the Università della Svizzera italiana (USI), to which the IRB has been affiliated since 2010.

The IRB continues to play a significant role in teaching. The PhD program of the IRB has allowed 54 students to obtain their PhD titles from Swiss or European universities. Of these, several have continued their careers with success in the academic world or in the pharmaceutical industry. Thanks to the contribution of the Gustav & Ruth Jacob Foundation, the 26 PhD students that currently work at the IRB can participate in a series of lectures and seminars given by leading experts in their fields.

Over the last few years, the IRB has achieved a better integration into the Swiss academic environment. Besides the affiliation to the USI mentioned above, the IRB also collaborates with the Swiss Federal Institute of Technology (ETHZ), with the University of Zurich, and within the ProDoc program, with the Universities of Bern and Fribourg. Within the framework of a future "Master Medical School Ticino", the IRB could contribute to the teaching of immunology and biology, in particular in the fields of vaccination and of infectious, degenerative and autoimmune diseases.

The IRB can look to the future with optimism. A special thanks goes to Professor Giorgio Nosedà who, as President of the Foundation Council, led the IRB through its first 13 years. His leadership, his enthusiasm and his determination have contributed to making Bellinzona a reference point for life sciences south of the Alps. Under his leadership, the IRB has become a core for aggregation by other institutions operating in Ticino in this field, such as the Institute of Oncology Research (IOR), the Cantonal Institute of Microbiology, the Neurocenter of Southern Switzerland and, last but not least, a biotech company, Humabs, which was created as a spin-off company of the IRB. The collaboration agreement between the IRB and Humabs not only guarantees a stream of revenue to the Institute, but also promotes translational research as well as employment in the area.

A final wish goes out to the new President of the Foundation Council, Atty. Gabriele Gendotti, who will accompany the IRB through the coming years, which, on the one hand, will see the realization of the new headquarters in Bellinzona, and on the other, will undergo an effective integration into the USI. Our gratitude also goes out to all the present and past members of the Foundation Council for their success in finding the funds and their energy spent in the commitment to the construction of the new building

that will allow the IRB to expand and broaden its areas of research.

The Institute is especially fortunate to receive core funding from its main sponsors, the Helmut Horten Foundation, the City of Bellinzona, the Canton Ticino and the Swiss Confederation. Our gratitude also goes out to the many individuals who support us through donations and fellowships. We believe that the progress and achievements of the Institute will reward their dedication to the advancement of science.

Prof. Dr. med. Antonio Lanzavecchia, Director of the IRB

Bellinzona, May 2013



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 due 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. 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 two 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 In-

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



Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Yagmur Farsakoglu, PhD student.

Tema della ricerca

L'obiettivo principale del laboratorio è quello di studiare l'interazione patogeno-ospite. Gli interessi principali di ricerca sono le risposte immunitarie innate e adattative ai patogeni respiratori ed i meccanismi con cui virus e batteri combattono il sistema immunitario. La prima risposta del corpo all'infezione comporta una serie d'eventi caratterizzati dal rapido aumento e reclutamento delle molecole effettrici e delle cellule che facilitano l'eliminazione del patogeno e la restaurazione dell'omeostasi. Tuttavia, questa risposta non è unidirezionale. Il patogeno ha sviluppato strategie complesse per sfidare inizialmente il sistema immunitario dell'ospite, e per resistere al suo contropiede. Per capire le strategie sviluppate del patogeno, tecniche di biologia molecolare all'avanguardia verranno applicate per modificare l'espressione e la replicazione dei virus respiratori rilevanti. Una migliore comprensione del meccanismo di virulenza del patogeno contribuirà allo sviluppo di nuove strategie dirette a combattere l'infezione. Saranno inoltre studiati i meccanismi iniziali della risposta dell'ospite diretta a contenere l'infezione. Questi due progetti contribuiranno alla migliore comprensione della risposta immunitaria per combattere le malattie, permettendo l'elaborazione di modi più efficaci per migliorare la risposta immunitaria. Per questo il laboratorio si concentra sulla complessa serie di interazioni molecolari che sono alla base dell'interazione ospite-patogeno, al fine di identificare gli obiettivi principali di intervento e nuove terapie. Attualmente stiamo utilizzando tecniche di "imaging" di ultima generazione come la microscopia a due fotoni e la microscopia confocale per affrontare alcuni dei quesiti menzionati sopra. Queste tecniche permettono lo studio dell'interazione patogeno-ospite in una nuova dimensione molecolare, monitorando le interazioni cellula-cellula e microbi-cellula in tempo reale. Useremo anche alcune tecniche di "imaging" classiche, come la microscopia elettronica ed a scansione, per aumentare la risoluzione e le informazioni strutturali del tessuto o delle cellule infette.

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca Research Groups

Fabio Grassi, MD, PhD

Differenziamento delle cellule T

T Cell Development

Fabio Grassi si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia nel 1985 ed ha conseguito un dottorato di ricerca in Microbiologia presso l'Università di Milano nel 1993. È stato borsista della Fondazione Anna Villa Rusconi all'Università di Umeå in Svezia (1988), borsista post-dottorato presso l'Institut Pasteur di Parigi (1989-1993), professore assistente presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano (1994-1998), "Marie Curie fellow" presso l'Hôpital Necker di Parigi (1998-2000) e "special fellow" della Leukemia & Lymphoma Society al Dana Farber Cancer Institute dell'Harvard Medical School di Boston (2000-2002). È professore associato di Biologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano. Dal settembre 2002, è direttore del laboratorio "Differenziamento delle cellule T" dell'IRB. La ricerca del laboratorio è focalizzata su diversi aspetti della fisiologia delle cellule T: "routing" subcellulare di proteine, trasduzione del segnale, controllo della crescita cellulare e della comunicazione intercellulare durante il differenziamento della cellula T ed in condizioni immunopatologiche.



Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Simona Baldassari, PhD student - Vanessa Cornacchione, Diploma student - Caterina Elisa Faliti, PhD student - Lisa Peruzza, PhD student - Michele Proietti, MD, PhD - Tanja Rezzonico Jost, Technician - Rosita Rigoni, Diploma student - Andrea Romagnani, PhD student.

Fabio Grassi earned his degree in Medicine at the University of Pavia in 1985 and a Ph.D. in Microbiology at the University of Milan in 1993. He was a Anna Villa Rusconi fellow at the University of Umeå in Sweden (1988), post-doctoral fellow at the Institut Pasteur in Paris (1989-1993), assistant professor at San Raffaele Scientific Institute in Milan (1994-1998), Marie Curie fellow at Hôpital Necker in Paris (1998-2000) and Special Fellow of the Leukemia & Lymphoma Society at Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School in Boston (2000-2002). He is associate professor of Biology at the Medical School of the University of Milan. In September 2002, he joined the IRB as head of the T Cell Development lab. His research is focused on various aspects of T cell physiology, including protein and membrane trafficking, signal transduction, control of cell growth and intercellular communications during T cell development and in immunopathological conditions.

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. L'inibizione di P2X7 determina l'anergia della cellula T e favorisce la polarizzazione della cellula CD4 naive verso il fenotipo T regolatorio immunosoppressivo. Al contrario, la stimolazione prolungata 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; inoltre, stiamo analizzando il significato di P2X7 come possibile bersaglio terapeutico nel diabete di tipo 1 e nella distrofia muscolare.

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. P2X7 inhibition determines T cell anergy and favours polarization of naïve CD4+ cells toward the immunosuppressive regulatory T cell fate. In contrast prolonged 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; moreover, we are addressing the role of P2X7 in type 1 diabetes and muscular dystrophy pathophysiology.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Antonio Lanzavecchia, MD

Regolazione del sistema immunitario

Immune regulation

Antonio Lanzavecchia si è laureato in medicina e chirurgia all'Università di Pavia nel 1976 e si è specializzato in Pediatria e Malattie Infettive. Dal 1983 al 1999, ha lavorato al Basel Institute for Immunology e dal 1999 è direttore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Ha insegnato presso le Università di Genova e di Siena e dal 2009 è professore di Immunologia Umana al Politecnico Federale di Zurigo. È membro dell'European Molecular Biology Organisation (EMBO) e del Royal College of Physicians ed ha ricevuto la medaglia d'oro dell'EMBO e il premio Cloëtta. Antonio Lanzavecchia è autore di oltre 250 pubblicazioni scientifiche. La sua ricerca ha coperto diversi aspetti dell'immunologia umana: dalla processazione dell'antigene alla biologia delle cellule dendritiche; dall'attivazione dei linfociti T e B alla memoria immunologica.

Antonio Lanzavecchia earned a degree in Medicine from the University of Pavia where he specialized in Paediatrics and in Infectious Diseases. From 1983 to 1999, he worked at the Basel Institute for Immunology and since 1999 he is the Director of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona. He taught immunology at the Universities of Genoa and Siena and since 2009 is Professor of Human Immunology at the Swiss Federal Institute of Technology Zurich. He is Member of the European Molecular Biology Organization (EMBO) and Fellow of the Royal College of Physicians. Awarded the EMBO medal and the Cloëtta prize, Antonio Lanzavecchia published more than 250 papers. His research has covered several aspects of human immunology: from antigen processing and presentation to dendritic cell biology and from lymphocyte activation and trafficking to T and B cell memory.



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Martina Beltramello, PhD - Elisabetta Camerani, PhD - Costanza Casiraghi, PhD - Davide Corti, PhD - Anna De Marco, technician - Blanca Fernandez-Rodriguez, technician - Alexander Fruehwirth, PhD student - Roger Geiger, PhD - Isabella Giacchetto-Sasselli, technician - David Jarrossay, PhD - Anna Kabanova, PhD - Daniele Lillieri, PhD - Elisabetta Loggi, PhD - Matteo Mauri, MD, PhD student - Andrea Minola, technician - Leontios Pappas, PhD student - Debora Pinna, PhD - Dora Pinto, PhD student - Chiara Silacci, technician.

Tema della ricerca

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca Research Groups

Maurizio Molinari, PhD

Controllo di qualità della produzione proteica
Protein Folding and Quality Control

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

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

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



Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:
Maurizio Molinari, PhD > maurizio.molinari@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:
Riccardo Bernasconi, PhD - Giorgia Brambilla Pisoni, PhD student - Elisa Fasana, PhD - Carmela Galli Molinari, MSc - Jessica Merulla, PhD student - Julia Noack, 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. Pensiamo che la comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di intervenire per curare patologie che derivano da una produzione proteica difettosa, per esempio le varie patologie neurodegenerative, ma anche di migliorare la nostra capacità di produrre proteine ricombinanti come anticorpi o enzimi da utilizzare in campo clinico o industriale.

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Silvia Monticelli, PhD

Immunologia Molecolare

Molecular Immunology

Silvia Monticelli ha ottenuto il suo 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 qualche tempo passato presso l'Istituto Randall, King's College London (UK), è entrata a far parte del laboratorio di Anjana Rao presso la Harvard Medical School di Boston (USA), dove ha eseguito studi volti a comprendere i meccanismi di regolazione delle trascrizione delle citochine nei linfociti T e nei mastociti. Dal febbraio 2007 è direttrice di laboratorio presso l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Silvia Monticelli ha pubblicato diversi articoli su vari aspetti dei processi immunologici, con particolare attenzione a malattie come l'allergia, l'asma e la mastocitosi. Di recente si è dedicata allo studio del ruolo dei microRNA, una classe relativamente nuova di molecole regolatorie, che controllano lo sviluppo e le funzioni delle cellule del sistema immunitario.



Silvia Monticelli earned her Ph.D. degree at the University of Milan (IT). She began her research training at the San Raffaele Scientific Institute in Milan (IT), where her scientific interest was sparked by the study of molecular mechanisms underlying immunological processes. After spending some time at the Randall Institute, King's College London (UK), she joined the lab of Anjana Rao at Harvard Medical School in Boston (USA), where she continued her scientific training by performing studies aimed to understand the mechanisms of regulation of cytokine transcription in T lymphocytes and mast cells. In February 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 diseases such as allergy and asthma as well as mastocytosis. Recently, she focused her research efforts on the role of microRNAs, a relatively new class of regulatory molecules, in the development and function of cells of the immune system.

Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Lorenzo Dehò, PhD student - Nicole Rusca, PhD student - Sara Montagner, PhD student - Cristina Leoni, Technician

Tema della ricerca

Il mastocitoma è un tumore caratterizzato da proliferazione e accumulo di mastociti aberranti. Questa malattia presenta un decorso clinico variabile: può essere asintomatico per anni fino a diventare altamente aggressivo e rapidamente devastante. Sebbene siano state descritte alcune alterazioni genetiche alla base del mastocitoma, ben poco si conosce dei fattori patogenetici che contribuiscono allo sviluppo delle varianti della malattia ed alla sua progressione. Quando il mastocitoma sviluppa in forme aggressive, il decorso clinico può essere molto rapido e spesso fatale. Da qui l'importanza di scoprire nuovi meccanismi molecolari alla base dello sviluppo delle varianti della malattia, e di identificare nuovi marcatori molecolari per la diagnosi e la prognosi. Il nostro gruppo è interessato a capire i nuovi meccanismi genetici ed epigenetici di regolazione dell'espressione genica che potrebbero essere importanti per lo sviluppo del mastocitoma e delle sue varianti. Tra questi sono i microRNA, una classe di piccoli RNA non-codificanti che influenza tutti gli aspetti di una cellula tramite la regolazione dei livelli di espressione delle proteine in un'ampia varietà di organismi e processi biologici. L'espressione dei microRNA regola il repertorio proteico espresso durante lo sviluppo e il normale differenziamento cellulare, ma anche durante l'insorgenza di svariati tipi di patologie. Per esempio, la perdita dei geni che permettono l'espressione dei microRNA, oppure l'alterata espressione di alcuni singoli microRNA può compromettere la corretta formazione del sistema immunitario e determinare l'insorgenza di patologie quali malattie autoimmuni e tumori. L'obiettivo dei nostri studi include la comprensione dei meccanismi di regolazione dei microRNA, ma anche l'analisi del loro ruolo nello sviluppo e nel funzionamento delle cellule del sistema immunitario. In particolare, stiamo studiando il ruolo dei microRNA nel differenziamento e nel funzionamento dei mastociti e dei linfociti. Oltre ad essere di fondamentale importanza per la comprensione della regolazione dell'espressione genica in generale, lo studio dei meccanismi molecolari che controllano il differenziamento la proliferazione e il funzionamento di queste cellule del sistema immunitario, rappresenta un potenziale sviluppo in applicazioni cliniche per il trattamento delle allergie e dell'asma, così come nel trattamento del mastocitoma.

Research Focus

Mastocytosis is a tumor characterized by the abnormal proliferation and accumulation of aberrant mast cells of the immune system. This disease shows a clinical course variably ranging from asymptomatic for years to highly aggressive and rapidly devastating. Although some genetic alterations at the base of mastocytosis have been described, little is known concerning pathogenetic factors that contribute to the development of disease variants and disease progression. When mastocytosis develops into aggressive forms, its clinical course can be very rapid and often fatal, hence the importance of uncovering new molecular mechanisms at the base of the development of disease variants, as well as of identifying new molecular markers for diagnosis and prognosis. Our lab is interested in understanding new genetic and epigenetic mechanisms of regulation of gene expression that might be important for the development of mastocytosis or its variants. Among these are microRNAs (miRNAs), a family of small non-coding RNAs that have emerged as key post-transcriptional regulators in a wide variety of organisms and biological processes. Because each miRNA can regulate expression of a distinct set of genes, miRNA expression can shape the repertoire of proteins that are actually expressed during development, differentiation or disease. Accordingly, genetic ablation of the miRNA machinery, as well as loss or dysregulation of certain individual miRNAs, severely compromises immune development and leads to immune disorders such as autoimmunity and cancer. In our lab we are studying the role of 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 asthma, allergy, autoimmunity, chronic inflammation and malignancies.

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 ed ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità a Roma lavorando sulla risposta dei linfociti T agli allergeni e, successivamente, all'Istituto di Immunologia di Basilea, dove ha lavorato sulle cellule dendritiche umane nel laboratorio di Antonio Lanzavecchia. Dal 1997 al 2000 è stata membro del Basel Institute for Immunology e dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB. I suoi studi del sistema immunitario dell'uomo hanno rivelato l'espressione selettiva dei recettori delle chemochine nei linfociti Th1 e Th2 e hanno portato alla caratterizzazione di due tipi di linfociti T cella memoria, definiti della "memoria centrale" e della "memoria effettrice", che hanno capacità migratoria e funzione effettrice distinte. Tra i suoi contributi più recenti sono la scoperta dei linfociti Th22 e l'identificazione di marcatori dei linfociti Th17 che ha permesso di caratterizzare due tipi distinti di cellule Th17 specifiche per diversi patogeni e che producono IFN- γ o IL-10. I suoi studi hanno cambiato alcuni dogmi sui meccanismi che controllano la migrazione dei linfociti nei linfonodi e nel sistema nervoso centrale; più recentemente il suo laboratorio ha mostrato che la persistenza dell'antigene e le cellule B del centro germinativo sono necessarie per sostenere la risposta delle cellule T_H. Per le sue ricerche ha ricevuto il premio della Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il premio Behring nel 2009, ed 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. È attualmente Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia.

produce IFN- γ or IL-10. Studies in the mouse model challenged current dogmas as to the mechanisms that control lymphocyte migration in lymph nodes and in the central nervous system; more recently her lab showed that persistent antigen and germinal centre B cells sustain T_H cell responses. For her scientific achievements, she received the Pharmacia Allergy Research Foundation Award in 1999, the Behring Lecture Prize in 2009, and the Science Award from the Foundation for Studies of Neurodegenerative Diseases in 2010. She was elected member of the German Academy of Science Leopoldina in 2009 and member of EMBO in 2011. She is currently President of the Swiss Society for Allergology and Immunology.



Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome and performed postdoctoral training at the Istituto Superiore di Sanità in Rome working on T cell response to allergens and at the Basel Institute for Immunology in the laboratory of Antonio Lanzavecchia on human monocyte-derived dendritic cells. From 1997 to 2000 she was member of the Basel Institute and since 2000 she is group leader at the IRB. Her studies in the human immune system revealed a differential expression of chemokine receptors in Th1 and Th2 cells and led to the characterization of "central memory" and "effector memory" T cells as memory subsets with distinct migratory capacity and effector function. Among her recent contributions are the discovery of Th22 cells, the identification of markers of Th17 cells and the characterization of two distinct types of pathogen-specific Th17 cells that

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Dominik Aschenbrenner, PhD student - Camilla Basso, PhD student - Simone Becattini, PhD student - Elena Brenna, Undergraduate student - Tess M. Brodie, PhD student - Gabor Gyölvézi, PhD - Daniela Impellizzeri, PhD student - Federico Mele, PhD student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Silvia Preite, PhD student - Francesca Ronchi, PhD student - Florian Wimmers, Undergraduate student - Tomasz Wypych, PhD student.

Tema della ricerca

Il gruppo studia i meccanismi che controllano l'attivazione e la differenziazione dei linfociti T, la produzione di citochine e l'espressione di recettori che regolano la migrazione. Questi studi sono fatti principalmente su cellule del sistema immunitario dell'uomo e combinano l'analisi ex vivo delle diverse sottopopolazioni di cellule T della memoria, identificate grazie all'espressione di marcatori di membrana, in particolare dei recettori per le chemochine, con esperimenti in vitro, che sono usati per analizzare i meccanismi molecolari che regolano la differenziazione e la funzione delle cellule T. In parallelo, lo studio del sistema immunitario del topo è utilizzato per definire meccanismi che regolano il traffico dei linfociti in condizioni fisiologiche e patologiche, come nell'infiammazione e nell'autoimmunità. Il laboratorio ha recentemente sviluppato un metodo per l'analisi del repertorio delle cellule T naive e memoria. Questo metodo è attualmente utilizzato per analizzare la risposta delle cellule T dell'uomo ad allergeni, patogeni e autoantigeni.

Research Focus

Our work is focused on the understanding of the mechanisms that control T cell priming and regulate cytokine production and homing capacities. These questions are addressed primarily in the human system, where we combine the ex vivo analysis of memory T cell subsets, with in vitro priming of naive T cells. This approach has led to the identification of chemokine receptors expressed in human Th17 and Th22 cells, and to the dissection of the cytokines that drive naive T cells polarization and modulate T cells effector functions. In parallel, we have used the mouse system to address fundamental questions on the regulation of lymphocyte trafficking during inflammation and in autoimmunity. We also developed a method for the analysis of human naive and memory CD4 and CD8 T cell repertoires based on high throughput cellular screenings of human T cell libraries. This method is currently used to dissect the human T cell response to pathogens, allergens, and self-antigens.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Marcus Thelen, PhD

Trasduzione del segnale

Signal Transduction

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

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



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Marie-Luise Humpert, PhD student - Viola Puddinu, PhD student - Sylvia Thelen, PhD

Tema della ricerca

Le chemochine sono note tipicamente per il loro ruolo fondamentale nella regolazione del traffico di leucociti. La migrazione cellulare è infatti regolata da stimoli chemotattici costituiti da chemochine prodotte da vari tipi cellulari, quali endotelio, epitelio e cellule stromali, e che sono spesso trattenute alla loro superficie.

All'interno della famiglia delle chemochine, CXCL12 e il suo recettore CXCR4 possiedono delle proprietà particolari. Infatti, la delezione genetica di una di queste due molecole porta allo stesso fenotipo letale, un fatto di per sé eccezionale dato che nessun'altra delezione di un altro recettore o chemochina è risultato essere fatale. Il fenotipo che si osserva in seguito a delezione genetica è caratterizzato da un'alterata linfopoiesi e mielopoiesi, da una vascolarizzazione imperfetta e da uno sviluppo anormale del cervello e del cuore che porta alla morte perinatale. Questi risultati hanno portato all'ipotesi che CXCR4 e CXCL12 rappresentino una coppia monogama di recettore e chemochina. Inoltre l'espressione di CXCR4 è strettamente correlata con il potenziale metastatico di diverse cellule tumorali. Tra i recettori per le chemochine, CXCR4 ha delle proprietà uniche di segnale, in quanto è in grado di promuovere l'attivazione sostenuta di segnali intracellulari, che è strettamente dipendente dalla disponibilità del CXCL12 extracellulare. Mentre la maggior parte dei recettori per le chemochine seguono un modello comune di attivazione cellulare, un piccolo gruppo di recettori atipici per le chemochine (ACKR) è stato recentemente descritto. I recettori ACKR hanno una struttura a sette eliche simile ai recettori per la rodopsina, ma non si associano alle proteine G.

Attraverso la loro funzione "decoy" questi recettori eliminano le chemochine per prevenire l'infiammazione o contribuire alla sua risoluzione. Pertanto, la funzione di questa classe di recettori potrebbe coinvolgere la regolazione delle risposte immuni sia innate che adattative, tramite il mantenimento di una corretta disponibilità di chemochine per il traffico di leucociti. Il nostro gruppo ha recentemente descritto CXCR7 come l'unico recettore "decoy" per la chemochina omeostatica CXCL12, e ha rivelato la sua espressione sui leucociti. Tale recettore incide sulla funzione di CXCR4 regolando la disponibilità del ligando e potrebbe anche interagire direttamente con CXCR4. Nonostante la mancanza di segnale tramite le proteine G, CXCR7 può fornire altri segnali tramite le arrestine. Questo recettore svolge inoltre un ruolo importante nello sviluppo, dato che la sua delezione è letale nei topi. La mancata associazione di CXCR7 alle proteine G rafforza l'ipotesi che questo recettore possa agire principalmente come "scavenger". Il nostro gruppo ha formalmente dimostrato tale attività nelle cellule di mammifero.

Research Focus

The chemokine system is best known for its fundamental role in regulating leukocyte trafficking. Typically cell migration is governed by chemotactic cues consisting of chemokines which are produced by various cell types, such as endothelium, epithelium and stromal cells, and are often retained at their surface.

Within the chemokine system CXCL12 and its signaling receptor CXCR4 possess exceptional properties. Genetic deletion of either molecule leads to a similar lethal phenotype, which is exceptional as deletion of no other receptor or chemokine is fatal within the chemokine system. The phenotype is characterized by markedly impaired lymphopoiesis and myelopoiesis, imperfect vasculature, abnormal brain and heart development leading to perinatal death. These findings led to the assumption that CXCR4 and CXCL12 represent a monogamous receptor-chemokine pair. In addition expression of CXCR4 strongly correlates with the metastatic potential of diverse tumor cells. Among chemokine receptors, CXCR4 has unique signaling properties capable of promoting the sustained activation of intracellular signaling cascades, which is strictly dependent on the availability of extracellular CXCL12. While most chemokine receptors follow a common paradigm of cell activation, more recently a small group of atypical chemokine receptors (ACKR) was described. ACKR share the heptahelical structure of rhodopsin-like receptors, but do not couple to G-proteins. Through their decoy function these receptors eliminate chemokines from the environment preventing inflammation or contributing to the resolution of inflammation. Accordingly, it was proposed that the function of this class of receptors is to regulate innate and adaptive immune responses by balancing the availability of chemokines for leukocyte trafficking. Our laboratory recently described CXCR7 as the unique decoy receptor for the homeostatic chemokine CXCL12, and revealed its expression on leukocytes. The receptor was shown to affect CXCR4 function by regulating the availability of the ligand and might also directly interact with CXCR4. Despite the lack of signaling through G-proteins, CXCR7 may use biased signaling through arrestins. The receptor plays a critical role in development, as targeted deletion in mice is lethal. The failure of coupling to G-proteins is consistent with the assumption that CXCR7 acts primarily as a scavenger. We provided formal evidence for such activity in mammalian cells.

Gruppi di Ricerca Research Groups

Mariagrazia Ugucioni, MD

Chemochine e Immunità

Chemokines in Immunity

Mariagrazia Ugucioni ha ottenuto la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Bologna (IT), dove si è specializzata in ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 ha lavorato come ricercatrice presso il Theodor Kocher Institute dell'Università di Berna (CH), dal 2000 è Direttore di laboratorio presso l'IRB e dal 2010 ha assunto la carica di Vice direttore dell'IRB. Dal 2009 è membro dell'Accademia delle Scienze di Bologna. Gli interessi di ricerca riguardano vari aspetti dell'ematologia e dell'immunologia umana, quali l'espressione e l'attività di chemochine in fisiologia e patologia, l'attivazione ed il traffico leucocitario, le molecole naturali che regolano l'attività delle chemochine. Recentemente il suo gruppo si è interessato dell'attività di chemochine nelle malattie infettive, tumori ed infezioni ed ha identificato un nuovo meccanismo di regolazione del traffico leucocitario.

Mariagrazia Ugucioni 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), since 2000 she is group leader at the IRB, and vice-director of the institute since 2010. She is member of the Bologna Academy of Science since 2009. Mariagrazia Ugucioni's research has covered aspects of human haematology and immunology: chemokine expression and activities in normal and pathological conditions, leukocyte activation and traffic, natural chemokine antagonists and synergy-inducing chemokines. Recently, her group is focusing on chemokine activities in human inflammatory diseases, tumours, and infections and has identified a novel regulatory mechanism of leukocyte trafficking induced by synergy-inducing chemokines.



Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Mariagrazia Ugucioni, MD

> mariagrazia.ugucioni@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Denise Bottinelli, PhD student – Valentina Cecchinato, PhD

– Maria Gabriela Danelon, Technician – Camilla Marini, MSc

– Lorenzo Raeli, PhD – Karolin Rommel, PhD student

Tema della ricerca

Il gruppo di ricerca è focalizzato sulle CHEMOCHINE con particolare attenzione alle molecole che ne modulano l'espressione e l'attività. La ricerca nel campo delle chemochine ha cambiato radicalmente il nostro modo di concepire il traffico leucocitario nella difesa immunitaria e in patologia. Le potenzialità terapeutiche legate alla modulazione dell'attività delle chemochine sono apparse chiare fin dai primi studi. Il gruppo che lavora all'IRB, insieme a colleghi di altre università, ha provato la validità di questo concetto attraverso studi che hanno identificato antagonisti naturali, indirizzando la ricerca verso composti a basso peso molecolare, riconosciuti come prototipi di nuovi farmaci anti-chemochine. Per questo motivo, studi dettagliati sull'espressione e sulla modulazione dell'attività delle chemochine, sono oggi fondamentali per assistere lo sviluppo di terapie anti-chemochine nelle malattie infiammatorie croniche, in autoimmunità e tumori. Attraverso studi di struttura/funzione si sono potute identificare sia chemochine che agiscono da antagonisti naturali, che chemochine che funzionano da attivatori del sistema. Rimangono oggi da definire i meccanismi molecolari che sono alla base del funzionamento di questi attivatori, argomento che è oggetto degli studi che si svolgono all'IRB. Il gruppo guidato da Mariagrazia Ugucioni è stato il primo a scoprire che l'alarmin HMGB1 può migliorare le attività delle chemochine e contribuire alla prima fase di ingresso dei leucociti nei tessuti danneggiati. Inoltre, HMGB1 orchestra la migrazione cellulare e la produzione di citochine commutando tra diversi stati redox. Le cisteine ridotte fanno di HMGB1 un chemoattrattante, un legame disolfuro lo rende una citochina pro infiammatoria, mentre un'ulteriore ossidazione delle cisteine abroga entrambe le attività.

Research Focus

Our research interest remains focused on CHEMOKINE activities in physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of their expression and activity. Chemokines are secreted proteins and have emerged as key controllers of integrin function and cell locomotion. The effects of chemokines are mediated by seven transmembrane domain receptors coupled to GTP-binding proteins, which are differentially expressed in a wide range of cell types. The resulting combinatorial diversity in responsiveness to chemokines guarantees the proper tissue distribution of distinct leukocyte subsets under normal and inflammatory/pathological conditions. A vast range of in situ experiments, aimed at understanding which chemokines are produced in specific circumstances, has revealed that a variety of chemokines can be concomitantly produced at target sites of leukocyte trafficking and homing. This renders the chemokine system a good target for therapy, and has increased the search also by pharmaceutical companies for small molecule chemokine antagonists. While we understand the effects of different chemokines individually, much less is known about the potential consequences of the expression of multiple chemokines, cytokines, toll-like receptor ligands or other inflammatory molecules on leukocyte migration and function. Our group discovered the existence of additional features of chemokines: their ability to antagonize or enhance, as synergy-inducing chemokines, the activity of other chemokines. We have been the first to discover that the alarmin HMGB1 can enhance chemokine activities and contribute to the first phase of cell influx in injured tissues. Moreover, HMGB1 orchestrates cell migration and cytokine production by switching among mutually exclusive redox states. Reduced cysteines make HMGB1 a chemoattractant, whereas a disulfide bond makes it a proinflammatory cytokine and further cysteine oxidation to sulfonates by reactive oxygen species abrogates both activities.

Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Luca Varani, PhD

Biologia strutturale
Structural Biology

Luca Varani si è laureato in chimica all'università di Milano con una tesi in biologia strutturale. Si è poi spostato a Cambridge, UK, conseguendo una laurea di dottorato al prestigioso MRC-Laboratory of Molecular Biology. La sua ricerca sul ruolo degli acidi nucleici nella regolazione genica è culminata nella determinazione della più grande struttura tridimensionale mai ottenuta, fino ad allora, tramite la risonanza magnetica. Ha anche contribuito ad elucidare il ruolo della struttura del RNA nella demenza, provando l'utilità del RNA come bersaglio terapeutico. Dopo un breve periodo a Firenze si è quindi spostato all'università di Stanford (USA), dove ha completato il primo studio NMR sui complessi TCR/pMHC, che giocano un ruolo chiave nel sistema immunitario, proponendo un nuovo approccio per la caratterizzazione sistematica di complessi multi-molecolari. Nel 2003 ha ottenuto una EMBO fellowship, classificandosi tra i primi 2% dei partecipanti. Dall'ottobre del 2007 guida il gruppo di biologia strutturale dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) di Bellinzona, dove ha usufruito di una sovvenzione cantonale nell'ambito del progetto per la messa in rete del centro di calcolo scientifico di Manno (CSCS) e di una sovvenzione dell'Istituto Svizzero per la Ricerca sui Vaccini (SVRI).

Luca Varani graduated in chemistry at the University of Milan (Italy) with a thesis in structural biology. He then moved to the MRC-Laboratory of Molecular Biology and obtained a PhD degree at the University of Cambridge (UK) in 2000. His PhD research focused on the role of RNA and protein interactions in the regulation of gene expression at the post-transcriptional level, culminating in the determination of the largest NMR structure and one of only three RNA-protein complexes available at the time. He also contributed to show the role of RNA structure in dementia, proving the viability of RNA as a therapeutic target.

After a brief spell in Florence, he moved to Stanford University (USA) as a postdoctoral fellow and was awarded an "EMBO Fellow" in 2003. At Stanford he completed the first NMR study on TCR-pMHC complexes, proposing a novel approach to the systematic characterization of protein-protein interactions. In October 2007, he joined the Institute for Research in Biomedicine (Bellinzona, CH) as a group leader in Structural Biology.



Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Elsa Livoti, PhD student - Mattia Pedotti, PhD - Luca Simionelli, PhD - Daniela Iannotta, PhD student - Marco Bardelli, PhD student.

Tema della ricerca

Il nostro gruppo usa tecniche computazionali, biochimiche e biofisiche per determinare la struttura tridimensionale delle proteine e caratterizzare la loro interazione con altre molecole, con particolare attenzione alle interazioni anticorpo/antigene nelle malattie virali.

Fino a pochi anni fa gli unici mezzi per investigare la struttura biomolecolare a livello atomico erano la spettroscopia NMR e la cristallografia a raggi X, tecniche ben conosciute in cui miglioramenti rivoluzionari non sono probabili. Per contro, la Biologia Strutturale Computazionale è un nuovo, eccitante campo in rapido sviluppo e grandi aspettative per il prossimo futuro. Possiamo usare i computer per predire sia singole strutture sia complessi intermolecolari (docking) e la velocità, precisione ed accuratezza di queste predizioni aumenteranno con l'aumento della potenza di calcolo e lo sviluppo di nuovi algoritmi. Le predizioni computazionali, tuttavia, non sono sempre accurate, per cui è importante validarle con esperimenti di laboratorio. Ciò che in gran parte è mancato per ottenere questo risultato è uno sforzo concertato di specialità scientifiche diverse come la biologia e l'informatica. Noi abbiamo sviluppato ed utilizziamo un approccio altamente multidisciplinare che integra dati biochimici, validazione strutturale sperimentale e docking computazionale e lo applichiamo ad interessanti problemi biologici.

I progetti attualmente in corso includono la caratterizzazione delle interazioni anticorpo-patogeno nei virus Dengue ed Influenza, oltre che nella difterite. Si studiano inoltre interazioni e sinergismo nelle chemochine. Si stanno anche svolgendo progetti pilota nel campo della leucemia (sviluppo di nuove molecole capaci di riconoscere ed attaccare le cellule tumorali).

Research Focus

Our group uses computational, biochemical and biophysical tools to determine the structure of proteins and characterize their interactions with other molecules, with particular attention to antibody-antigen interactions in infectious diseases.

Experimental techniques like nuclear magnetic resonance (NMR) and X-Ray crystallography have been traditionally used to investigate biomolecular structures at the atomic level. On the other hand, Computational Structural Biology is a novel, exciting field with very rapid development and high expectations for the near future. We can use computers to predict individual structures (modelling) and intermolecular complexes (docking) and the speed, precision and accuracy of these predictions is constantly increasing. Computer predictions, however, are not always accurate, so it is important to experimentally validate them. What has largely been missing to achieve this goal is a concerted effort by different branches of the life sciences such as biology and informatics. Here we strive to merge biochemical data, experimental structural validation and computational docking in single workflow, and to apply it to biologically relevant cases such as the interactions between antibodies and pathogens or between chemokines, proteins responsible for controlling cellular trafficking.

Ricercatori Aggiunti *Associate Members*

Andrea Cavalli, PhD

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



Ricercatore aggiunto / Associate Member.
Andrea Cavalli, PhD > andrea.cavalli@irb.usi.ch

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

Tema della ricerca

Il controllo accurato nello spazio e nel tempo della formazione della struttura quaternaria di proteine a più domini è alla base essenzialmente di tutte le reazioni biochimiche che avvengono negli organismi viventi. Questi processi sono infatti basati su complesse reti di interazioni che hanno luogo su svariate scale di lunghezza, dai nanometri ai micrometri, su scale temporali da nanosecondi a minuti e che coinvolgono gruppi di molecole che variano da pochi atomi a centinaia di proteine.

Negli ultimi anni informazioni sempre più dettagliate sulla struttura e la dinamica di proteine e complessi proteici sono state ottenute con lo sviluppo di tecniche sperimentali innovative, in particolare la risonanza nucleare magnetica (NMR), e con metodi teorici come le simulazioni di dinamica molecolare.

L'obiettivo della nostra ricerca è di sviluppare metodi per combinare questi due approcci incorporando una vasta gamma di dati sperimentali come vincoli per simulazioni al computer con lo scopo di fornire una descrizione dettagliata dell'insieme delle strutture che formano il panorama di energia libera delle proteine. Una particolare attenzione sarà dedicata allo studio delle interazioni non native presenti negli stati di ripiegamento intermedi e che potrebbero essere implicati nella formazione delle fibrille amiloidi alla base di patologie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer.

Research Focus

The accurate control in space and time of the assembly of the quaternary structure of multi-domain proteins is at the basis of essentially all biochemical reactions that take place in living organisms. Underlying these processes there are complex networks of interactions that take place over a wide range of length scales, from nanometres to micrometres, over time scales from nanoseconds to minutes and beyond, and involve molecular assemblies that vary in size from few atoms to hundreds of proteins.

In recent years increasingly detailed information about the structure and dynamics of proteins and protein complexes has been obtained by the development of innovative experimental techniques, in particular nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and theoretical methods, notably molecular dynamics simulations.

The aim of the our research programme presented is to develop methods that will enable the combination of these two approaches by incorporating a wide range of different types of experimental data as restraints into computer simulations to provide an unprecedented description of the ensemble of structures that form the free energy landscape of proteins. A special emphasis will be devoted to understand the non-native interactions present in protein-folding intermediates that maybe implicated in amyloid fibril formation involved in neurodegenerative disorders, in particular Alzheimer's Disease.

Persone

People

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (fino a giugno 2012) *FOUNDATION COUNCIL (until June 2012)*

Giorgio Nosedà, President *
Felice Zanetti, Vice-President *
Paolo Agustoni *
Marco Baggiolini
Franco Cavalli
Alessandro Ciocca
Hans Hengartner
Giorgio Lavizzari
Carlo Maggini *
Claudio Marone
Piero Martinoli *
Jean-Claude Piffaretti
Sandro Rusconi *
Walter Schaffner
Alberto Togni *

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (dal giugno 2012) *FOUNDATION COUNCIL (from June 2012)*

Gabriele Gendotti, President *
Felice Zanetti, Vice-President *
Paolo Agustoni *
Franco Cavalli
Hans Hengartner
Carlo Maggini *
Piero Martinoli *
Giorgio Nosedà*
Jean-Claude Piffaretti
Sandro Rusconi *
Alberto Togni *
* Member of the Executive Committee

CONSIGLIO SCIENTIFICO *SCIENTIFIC ADVISORY BOARD*

Adriano Aguzzi
University Hospital Zurich, (CH)
Stefan Kaufmann
Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, (DE)
Alberto Mantovani
University of Milan (IT)
Cesare Montecucco
University of Padova (IT)
Anne O'Garra
National Institute for Medical Research, London (UK)

AMMINISTRAZIONE *ADMINISTRATION*

Antonio Lanzavecchia, Director
Mariagrazia Ugucioni, Vice-director
Guido Turati (Fidinam)
Fosca Bognuda
Giada Bosia
Maryse Letiembre
Jelena Markovic
Miriam Miladic
Adelle Parsons
Jessica Roberti Zanellato

DIRETTORI DI LABORATORIO *GROUP LEADERS*

Santiago F. González, PhD, PhD
Fabio Grassi, MD, PhD
Antonio Lanzavecchia, MD
Maurizio Molinari, PhD
Silvia Monticelli, PhD
Federica Sallusto, PhD
Marcus Thelen, PhD
Mariagrazia Ugucioni, MD
Luca Varani, PhD

RICERCATORI AGGIUNTI *ASSOCIATE MEMBERS*

Andrea Cavalli, PhD

RICERCATORI *RESEARCHERS*

Martina Beltramello
Riccardo Bernasconi
Elisabetta Cameroni
Valentina Cecchinato
Davide Corti
Elisa Fasana
Carmela Galli
Roger Geiger
Jérémie Goldstein
Gabor Gyölvési
Anna Kabanova
Elisabetta Loggi
Samuele Notarbartolo
Mattia Pedotti
Debora Pinna
Michele Proietti
Lorenzo Raeli
Luca Simonelli
Sylvia Thelen

STUDENTI *STUDENTS*

Tiziana Apuzzo
Dominik Aschenbrenner
Simona Baldassari
Marco Bardelli
Camilla Basso
Simone Becattini
Denise Bottinelli
Giorgia Brambilla Pisoni
Elena Brenna
Tess M. Brodie
Anna Casati
Vanessa Cornacchione
Lorenzo Dehò
Claudia Demarta
Caterina Elisa Faliti
Alexander Fruehwirth
Dario Fuschillo
Louise Humpert
Daniela Iannotta
Daniela Impellizzieri
Elsa Livoti

Jessica Marcandalli
Camilla Marini
Matteo Mauri
Federico Mele
Jessica Merulla
Sara Montagner
Julia Noack
Leontios Pappas
Lisa Perruzza
Luca Piccoli
Dora Pinto
Silvia Preite
Viola Puddinu
Tanja Rezzonico Jost
Rosita Rigoni
Andrea Romagnani
Karolin Rommel
Francesca Ronchi
Nicole Rusca
Giulia Siciliano
Florian Wimmers
Tomasz Wypych
Zinaida Yudina

TECNICI *TECHNICIANS*

Maria Gabriela Danelon
Anna De Marco
Blanca Fernandez Rodriguez
Isabella Giacchetto-Sasselli
Cristina Leoni
Andrea Minola
Astrea Rossetti
Luana Perlini
Chiara Silacci
Tatiana Soldà

LABORATORIO DI CITOMETRIA E MICROSCOPIA *IMAGING FACILITY*

David Jarrossay
Erica Montani

LABORATORIO PRODUZIONE PROTEINE *GEPP FACILITY*

Laurent Perez

STABULARIO *ANIMAL HOUSE FACILITY*

Ghassan Bahnan
Emanuele Cavadini
Andrea D'Ercole
Enrica Mira Catò

SERVIZI DI SUPPORTO *SUPPORT STAFF*

Ronnie Baccalà
Mauro Pasteris
Beatrice Pasteris

SUPPORTO INFORMATICO IT SUPPORT

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

SOSTENITORI DONORS

CORE FUNDING CORE FUNDING

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

SOSTENITORI MAGGIORI MAJOR DONORS

Signora Alessandra
Banca della Svizzera Italiana
COMEL Foundation
ESOF Foundation
Fondazione del Ceresio
Fondazione Coromandel
Fondazione Fidinam
Fondazione Henry Kreuter
Fondazione Sievers
Fondazione per lo studio
delle malattie neurodegenerative
Monique Fulcieri
The Gabriele Charitable Trust
Augusto Gallera
Heinrich & Myriam Gebert
GGG Foundation
Dorina Guidotti
Gurta SA
Gurten & Jauch
Silvio Leoni
Sergio Monti
Pina Petroli SA
Jost Reinhold
Ricerca Svizzera contro il Cancro
Fondazione San Salvatore
Silva Casa Foundation
Stelinvest
Tito Tettamanti
Meynarda & Jantje Van Terwisga
Hans Wyder

AMICI DELL'ISTITUTO FRIENDS OF THE INSTITUTE

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

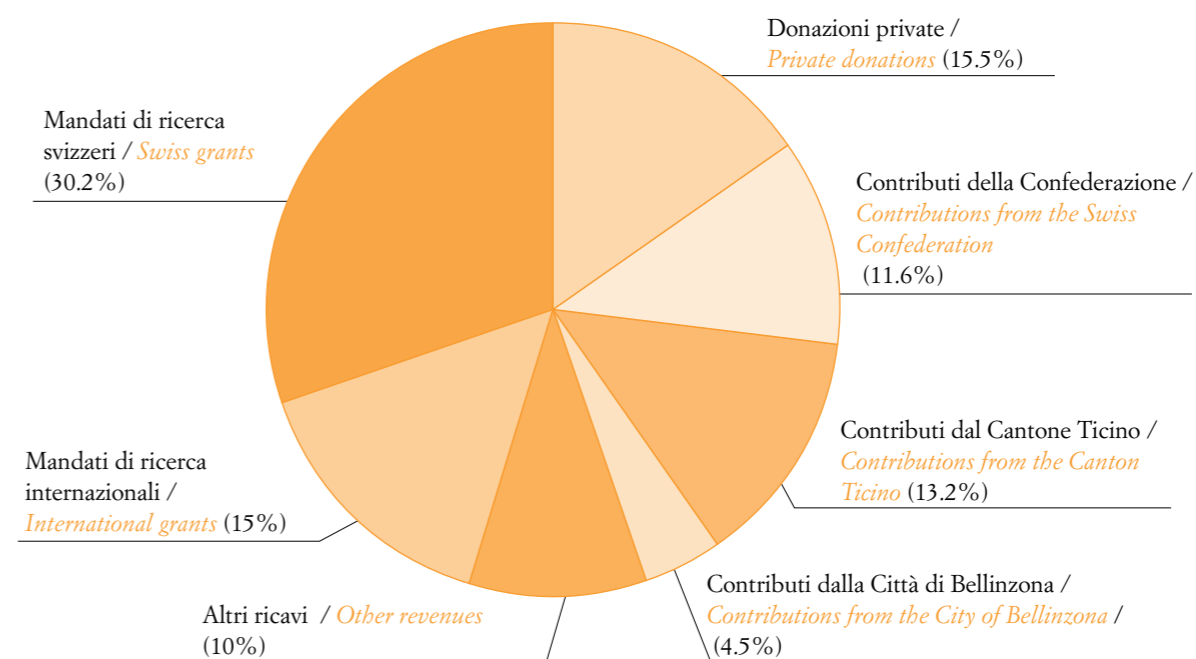
Dati finanziari 2012 (in Franchi Svizzeri)

Financial Data 2012 (in Swiss Francs)

Complessivamente l'anno 2012 ha registrato una riduzione dei costi di 0,7 milioni rispetto al 2011, con un importante aumento dei costi del personale di 1,0 milioni e una riduzione di 1,7 milioni dei costi generali. La riduzione dei costi generali è determinata quasi esclusivamente dalla riduzione degli investimenti effettuati, 0,8 milioni nel 2012 rispetto a 2,1 milioni nel 2011. L'attività di ricerca nel 2012 presenta un consuntivo di 6,8 milioni, di cui 3,9 milioni per costi del personale. Il 33,2 % dell'attività di ricerca è stata realizzata con progetti finanziati da fonti estere, in linea con l'anno precedente.

Overall, the year 2012 has seen a reduction in costs of 0.7 million if compared to 2011, with a significant increase in personnel costs (+ 1.0 million) and decrease in general costs (- 1.7 million). The reduction of the general costs is almost exclusively due to the reduction of investments (0.8 million in 2012, compared to 2.1 million in 2011).

In 2012, the funding for research activities reached 6.8 million, of which 3.9 million were for personnel costs. 33.2% of the research activities at the Institute were carried out with projects funded by foreign sources, in line with last year.



Bilancio al 31 dicembre 2012

(in Franchi Svizzeri)

Balance Sheet as of December 31, 2012

(In Swiss Francs)

ATTIVO / ASSETS	31.12.2012	31.12.2011
1. Liquidità / Liquidity	11'007'624	9'420'304
2. Crediti / Receivables	1'892'951	1'844'898
3. Transitori attivi / Temporary Receivables	328'495	1'008'698
Attivo circolante / Current Assets	13'229'070	12'273'900
4. Partecipazioni / Participations	12'500	12'500
5. Investimenti finanziari / Financial investments	2'000'000	1'959'663
6. Immobili / Buildings	4'227'440	4'567'440
7. Attrezzature / Furnishing & Equipment	460'000	880'000
Attivo fisso / Fixed Assets	6'699'940	7'419'603
Totale attivo / Total Assets	19'929'010	19'693'503

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2012	31.12.2011
1. Debiti per forniture e prestazioni / Payables for goods and services	747'795	676'066
2. Accantonamenti e transitori passivi / Accruals	1'358'392	1'761'317
3. Fondi progetti di ricerca / Funds for Research Projects	3'647'237	2'626'611
4. Fondi dei laboratori / Funds for Laboratories	2'165'955	2'248'717
5. Fondi diversi / Various Funds	1'819'268	2'361'514
Capitale estraneo a breve termine / Current Liabilities	9'738'647	9'674'225
6. Prestiti a lungo termine / Long Term Loans	2'800'000	2'800'000
Capitale estraneo a lungo termine / Long Term Liabilities	2'800'000	2'800'000
7. Capitale proprio / Capital Resources	7'219'278	7'175'810
8. Risultato d'esercizio / Annual Result	171'085	43'468
Capitale della Fondazione / Equity of the Foundation	7'390'363	7'219'278
Totale passivo / Total Liabilities	19'929'010	19'693'503

Conto economico esercizio 2012

(in Franchi svizzeri)

Profit and Loss Account for the year 2012

(In Swiss Francs)

COSTI / COSTS	2012	2011
1. Costi del personale / Personnel Costs	7'016'418	5'996'271
2. Fabbisogno medico / Consumables	2'208'097	2'169'745
3. Manutenzione immobili e attrezzature / Maintenance of Buildings and Equipment	715'718	707'344
4. Investimenti / Investments	828'259	2'113'084
5. Ammortamenti / Amortizations	1'003'162	999'638
6. Affitti e altri costi dei locali / Rent and Related Costs	1'301'722	1'342'705
7. Costi generali amministrativi e diversi / Administrative Costs and Various	898'653	1'144'875
8. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / Travels, Congresses and Guests	266'744	290'049
9. Oneri finanziari / Financial charges	0	30'949
10. Altri costi di ricerca / Various Costs for Research	714'699	719'344
Totale costi / Total Costs	14'953'472	15'514'004

RICAVI / REVENUES	2012	2011
1. Contributi Confederazione / Contributions from the Confederation	1'755'000	1'729'000
2. Contributi Canton Ticino / Contribution from the Canton Ticino	2'000'000	2'000'000
3. Contributi Città di Bellinzona / Contribution from the City of Bellinzona	680'860	720'000
4. Contributi Fondazione Helmut Horten / Contributions from the Helmut Horten Foundation	1'768'000	1'768'000
5. Altri Contributi / Other Contributions	1'091'857	1'001'433
6. Progetti di ricerca / Research Projects	6'833'797	7'562'556
7. Altri ricavi / Other Revenues	995'043	776'483
Totale ricavi / Total Revenues	15'124'557	15'557'472

RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT	171'085	43'468
--	----------------	---------------

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 54 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, 54 PhD theses have been successfully defended.

Jos A.G. van Strijp

"Bacterial Immune Evasion"
University Medical Center Utrecht (NL) / 10.11.2011

Luigi Naldini

"Recent Advances in Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: from microRNA Regulation to Targeted Gene Transfer"
San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Milan (IT) / 08.02.2012

Hidde Ploegh

"Pathogens as unexpected allies of the biochemist"
Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, Massachusetts (US) / 02.03.2012

Yves Barral

"Aging at the cellular level: mechanisms and regulation"
Institute for Biochemistry, ETH, Zurich (CH) / 16.03.2012

Herman Waldmann

"Reprogramming the Immune System"
Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford (UK) / 26.03.2012

Charles Dinarello

"Blocking IL-1 β in Autoinflammatory Diseases"
Division of Infectious Diseases, School of Medicine, University of Colorado Denver, Colorado (US) / 11.04.2012

Frank Slack

"MicroRNAs as targeted therapies and therapeutic targets in cancer"
Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University, New Haven, Connecticut (US) / 10.05.2012

Ludger Klein

"Thymic epithelium and central T cell tolerance"
Institute for Immunology, Ludwig-Maximilians-Universität Munich (DE) / 24.05.2012

Marc K. Jenkins

"Origin of CD4+ memory T cells during bacterial infection"
Center of Immunology and Department of Microbiology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota (US) / 15.06.2012

Alessandro Sette

"The Study of Immune Reactivity as a Tool to Probe Host-Pathogen Interactions"
Center for Infectious Disease, La Jolla Institute for Allergy & Immunology, La Jolla, California (US) / 18.06.2012

Publicazioni

Publications

2012

The guanine-nucleotide-exchange factor P-Rex1 is activated by protein phosphatase 1alpha.

Barber, M. A., A. Hendrickx, M. Beullens, H. Ceulemans, D. Oxley, S. Thelen, M. Thelen, M. Bollen and H. C. Welch.
Biochem J. 2012; 443:173-183.

Enhancement of chemokine function as an immunomodulatory strategy employed by human herpesviruses.

Viejo-Borbolla, A., N. Martinez-Martin, H. J. Nel, P. Rueda, R. Martin, S. Blanco, F. Arenzana-Seisdedos, M. Thelen, P. G. Fallon and A. Alcami.
PLoS Pathog. 2012; 8:e1002497.

HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4.

Schiraldi, M., A. Raucchi, L. M. Munoz, E. Livoti, B. Celona, E. Venereau, T. Apuzzo, F. De Marchis, M. Pedotti, A. Bachi, M. Thelen, L. Varani, M. Mellado, A. Proudfoot, M. E. Bianchi and M. Uguccioni.
J Exp Med. 2012; 209:551-563.

Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells.

Duhen, T., R. Duhen, A. Lanzavecchia, F. Sallusto and D. J. Campbell.
Blood. 2012; 119:4430-4440.

Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN-gamma or IL-10 and are regulated by IL-1beta.

Zielinski, C. E., F. Mele, D. Aschenbrenner, D. Jarrossay, F. Ronchi, M. Gattorno, S. Monticelli, A. Lanzavecchia and F. Sallusto.
Nature. 2012; 484:514-518.

Systems Analysis of MVA-C Induced Immune Response Reveals Its Significance as a Vaccine Candidate against HIV/AIDS of Clade C.

Gomez, C. E., B. Perdiguero, V. Jimenez, A. Filali-Mouhim, K. Ghneim, E. K. Haddad, E. D. Quakkerlaar, J. Delaloye, A. Harari, T. Roger, T. Dunhen, R. P. Sekaly, C. J. Melief, T. Calandra, F. Sallusto, A. Lanzavecchia, R. Wagner, G. Pantaleo and M. Esteban.
PLoS One. 2012; 7:e35485.

Cutting Edge: LPS-Induced Emergency Myelopoiesis Depends on TLR4-Expressing Nonhematopoietic Cells.

Boettcher, S., P. Ziegler, M. A. Schmid, H. Takizawa, N. van Rooijen, M. Kopf, M. Heikenwalder and M. G. Manz.
J Immunol. 2012; 188:5824-5828.

Immunogenetic Mechanisms Driving Norovirus GII.4 Antigenic Variation.

Lindesmith, L. C., M. Beltramello, E. F. Donaldson, D. Corti, J. Swanstrom, K. Debbink, A. Lanzavecchia and R. S. Baric.
PLoS Pathog. 2012; 8:e1002705.

CCR2 Acts as Scavenger for CCL2 during Monocyte Chemotaxis.

Volpe, S., E. Cameroni, B. Moepps, S. Thelen, T. Apuzzo and M. Thelen.
PLoS One. 2012; 7:e37208.

Complementary methods provide evidence for the expression of CXCR7 on human B cells.

Humpert, M. L., M. Tzouros, S. Thelen, A. Bignon, A. Levoe, F. Arenzana-Seisdedos, K. Balabanian, F. Bachelier, H. Langen and M. Thelen.
Proteomics. 2012; 12:1938-1948.

Role of the SEL1L:LC3-I Complex as an ERAD Tuning Receptor in the Mammalian ER.

Bernasconi, R., C. Galli, J. Noack, S. Bianchi, C. A. de Haan, F. Reggiori and M. Molinari.
Mol Cell. 2012; 46:809-819.

Purinergic P2X7 Receptor Drives T Cell Lineage Choice and Shapes Peripheral gamma delta Cells.

Frascoli, M., J. Marcandalli, U. Schenk and F. Grassi.
J Immunol. 2012; 189:174-180.

Role of lymphoid chemokines in the development of functional ectopic lymphoid structures in rheumatic autoimmune diseases.

Corsiero, E., M. Bombardieri, A. Manzo, S. Bugatti, M. Uguccioni and C. Pitzalis.
Immunol Lett. 2012; 145:62-67.

Possible mechanisms involved in chemokine synergy fine tuning the inflammatory response.

Gouwy, M., M. Schiraldi, S. Struyf, J. Van Damme and M. Uguccioni.
Immunol Lett. 2012; 145:10-14.

Chemokines in immunopathology: From dark sides to clinical translation.

Mantovani, A., M. Locati and M. Uguccioni.
Immunol Lett. 2012; 145:1.

Anti-CD3ε mAb improves thymic architecture and prevents autoimmune manifestations in a mouse model of Omenn syndrome: therapeutic implications.

Marrella, V., P. L. Poliani, E. Fontana, A. Casati, V. Maina, B. Cassani, F. Ficara, M. Cominelli, F. Schena, M. Paulis, E. Traggiai, P. Vezzoni, F. Grassi and A. Villa. *Blood*. 2012; 120:1005-1014.

T-cell trafficking in the central nervous system.

Sallusto, F., D. Impellizzieri, C. Basso, A. Laroni, A. Uccelli, A. Lanzavecchia and B. Engelhardt. *Immunol Rev*. 2012; 248:216-227.

Phenotypic analysis and isolation of murine hematopoietic stem cells and lineage-committed progenitors.

Frascoli, M., M. Proietti and F. Grassi. *J Vis Exp*. 2012; (65), e3736, doi:10.3791/3736.

T cell responses to known allergen proteins are differentially polarized and account for a variable fraction of total response to allergen extracts.

Oseroff, C., J. Sidney, R. Vita, V. Tripple, D. M. McKinney, S. Southwood, T. M. Brodie, F. Sallusto, H. Grey, R. Alam, D. Broide, J. A. Greenbaum, R. Kolla, B. Peters and A. Sette. *J Immunol*. 2012; 189:1800-1811.

Negative regulators take center stage.

Monticelli, S. and F. Sallusto. *Nat Immunol*. 2012; 13:719-720.

Antibodies against neutralization epitopes of human cytomegalovirus gH/gL/pUL128-130-131 complex and virus spreading may correlate with virus control in vivo.

Lilleri, D., A. Kabanova, A. Lanzavecchia and G. Gerna. *J Clin Immunol*. 2012; 32:1324-1331.

Mutually exclusive redox forms of HMGB1 promote cell recruitment or proinflammatory cytokine release.

Venereau, E., M. Casalgrandi, M. Schiraldi, D. J. Antoine, A. Cattaneo, F. De Marchis, J. Liu, A. Antonelli, A. Preti, L. Raeli, S. S. Shams, H. Yang, L. Varani, U. Andersson, K. J. Tracey, A. Bachi, M. Uguccioni and M. E. Bianchi. *J Exp Med*. 2012; 209:1519-1528.

Unconventional roles of nonlipidated LC3 in ERAD tuning and coronavirus infection.

Bernasconi, R., J. Noack and M. Molinari. *Autophagy*. 2012; 8:1534-1536.

miR-146a and NF-kappaB1 Regulate Mast Cell Survival and T Lymphocyte Differentiation.

Rusca, N., L. Deho, S. Montagner, C. E. Zielinski, A. Sica, F. Sallusto and S. Monticelli. *Mol Cell Biol*. 2012; 32:4432-4444.

Flagging and docking: dual roles for N-glycans in protein quality control and cellular proteostasis.

Hebert, D. N. and M. Molinari. *Trends Biochem Sci*. 2012; 37:404-410.

Human Th17 subsets.

Sallusto, F., C. E. Zielinski and A. Lanzavecchia. *Eur J Immunol*. 2012; 42:2215-2220.

IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4+ T cells.

Vigne, S., G. Palmer, P. Martin, C. Lamacchia, D. Strebel, E. Rodriguez, M. L. Ollerros, D. Vesin, I. Garcia, F. Ronchi, F. Sallusto, J. E. Sims and C. Gabay. *Blood*. 2012; 120:3478-3487.

Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface.

Di Zenzo, G., G. Di Lullo, D. Corti, V. Calabresi, A. Sinistro, F. Vanzetta, B. Didona, G. Cianchini, M. Hertl, R. Eming, M. Amagai, B. Ohshima, T. Hashimoto, J. Sloos, F. Sallusto, G. Zambruno and A. Lanzavecchia. *J Clin Invest*. 2012; 122:3781-3790.

Gold nanoparticles downregulate interleukin-1beta-induced pro-inflammatory responses.

Sumbayev, V. V., I. M. Yasinska, C. P. Garcia, D. Gilliland, G. S. Lall, B. F. Gibbs, D. R. Bonsall, L. Varani, F. Rossi and L. Calzolari. *Small*. 2013; 9:472-477.

Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizos patients with systemic lupus erythematosus.

Biajoux, V., A. Bignon, C. Freitas, V. Martinez, M. Thelen, G. Lima, J. Jakez-Ocampo, D. Emilie, L. Llorente and K. Balabanian. *Journal of translational medicine*. 2012; 10:251.

Long-Term Heart Transplant Survival by Targeting the Ionotropic Purinergic Receptor P2X7.

Vergani, A., S. Tezza, F. D'Addio, C. Fotino, K. Liu, M. Niewczasz, R. Bassi, R. D. Molano, S. Kleffel, A. Petrelli, A. Soleti, E. Ammirati, M. Frigerio, G. Visner, F. Grassi, M. E. Ferrero, D. Corradi, R. Abdi, C. Ricordi, M. H.

Sayegh, A. Pileggi and P. Fiorina. *Circulation*. 2013; 127:463-475.

HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation.

Venereau, E., M. Schiraldi, M. Uguccioni and M. E. Bianchi. *Mol Immunol*. 2013; 55:76-82.

Effect of the Purinergic Inhibitor Oxidized-ATP in a Model of Islet Allograft Rejection.

Vergani, A., C. Fotino, F. D'Addio, S. Tezza, M. Podetta, F. Gatti, M. Chin, R. Bassi, R. D. Molano, D. Corradi, R. Gatti, M. E. Ferrero, A. Secchi, F. Grassi, C. Ricordi, M. H. Sayegh, P. Maffi, A. Pileggi and P. Fiorina. *Diabetes*. 2013; 5:1665-1675.

Memory T Cells in Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Are Directed against Three Antigenic Islands and Largely Contained in a CXCR3(+)CCR6(+) Th1 Subset.

Lindestam Arlehamn, C. S., A. Gerasimova, F. Mele, R. Henderson, J. Swann, J. A. Greenbaum, Y. Kim, J. Sidney, E. A. James, R. Taplitz, D. M. McKinney, W. W. Kwok, H. Grey, F. Sallusto, B. Peters and A. Sette. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003130.

Assessment of the use of NMR chemical shifts as replica-averaged structural restraints in molecular dynamics simulations to characterize the dynamics of proteins.

Camilloni, C., A. Cavalli and M. Vendruscolo. *J Phys Chem. B*. 2013; 117:1838-1843.

Rational Engineering of a Human Anti-Dengue Antibody through Experimentally Validated Computational Docking.

Simonelli, L., M. Pedotti, M. Beltramello, E. Livoti, L. Calzolari, F. Sallusto, A. Lanzavecchia and L. Varani. *PLoS One*. 2013; 8:e55561.

Therapeutic Efficacy of Antibodies Lacking FcγR3 against Lethal Dengue Virus Infection Is Due to Neutralizing Potency and Blocking of Enhancing Antibodies.

Williams, K. L., S. Sukupolvi-Petty, M. Beltramello, S. Johnson, F. Sallusto, A. Lanzavecchia, M. S. Diamond and E. Harris. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003157.

Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition.

Amara, K., J. Steen, F. Murray, H. Morbach, B. M. Fer-

nandez-Rodriguez, V. Joshua, M. Engstrom, O. Snir, L. Israelsson, A. I. Catrina, H. Wardemann, D. Corti, E. Meffre, L. Klareskog and V. Malmstrom. *J Exp Med*. 2013; 210:445-455.

Molecular dynamics simulations with replica-averaged structural restraints generate structural ensembles according to the maximum entropy principle.

Cavalli, A., C. Camilloni and M. Vendruscolo. *J Chem Phys*. 2013; 138:094112.

Remote system for monitoring animal models with single-metabolite bio-nano-sensors.

Carrara, S., L. Bolomey, C. Boero, A. Cavallini, E. Meurville, G. De Micheli, T. Rezzonico Jost, M. Proietti and F. Grassi. *IEEE Sensors Journal*. 2013; 13:1018-1024.

Persistent Antigen and Germinal Center B Cells Sustain T Follicular Helper Cell Responses and Phenotype.

Baumjohann, D., S. Preite, A. Reboldi, F. Ronchi, K. M. Ansel, A. Lanzavecchia and F. Sallusto. *Immunity*. 2013; 3:596-605.

OMIP-018: Chemokine receptor expression on human T helper cells.

Brodie, T., E. Brenna and F. Sallusto. *Cytometry A*. 2013; 83:530-532.

Broadly neutralizing antiviral antibodies.

Corti, D. and A. Lanzavecchia. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:705-742.

Dendritic cell homeostasis is maintained by nonhematopoietic and T-cell-produced Flt3-ligand in steady-state and during immune responses.

Saito, Y., C. S. Boddupalli, C. Borsotti and M. G. Manz. *Eur J Immunol*. 2013; *In Press*.

Specificity and Regulation of the Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation Machinery.

Merulla, J., E. Fasana, T. Solda and M. Molinari. *Traffic*. 2013; *In Press*.

Fetal Human Cytomegalovirus Transmission Correlates with Delayed Maternal Antibodies to gH/gL/pUL128-130-131 Complex during Primary Infection.

Lilleri, D., A. Kabanova, M. G. Revello, E. Percivalle, A. Sarasini, E. Genini, F. Sallusto, A. Lanzavecchia, D. Corti and G. Gerna. *PLoS One*. 2013; 8:e59863.

A functional BCR in Human IgA and IgM Plasma Cells.

Pinto, D., E. Montani, M. Bolli, G. Garavaglia, F. Sallusto, A. Lanzavecchia and D. Jarrossay.
Blood. 2013; 121:4110-4114.

Immune response: steroids drive dendritic cells.

Jarrossay, D. and M. Thelen.
Nat Immunol. 2013; 14:424-426.

The role of miRNAs in mast cells and other innate immune cells.

Montagner, S., E. M. Orlandi, S. Merante and S. Monticelli.
Immunol Rev. 2013; 253:12-24.

Capitoli di libri

Book Chapters

Endoplasmic Reticulum-Associated Protein Degradation.

Bernasconi, R. and Molinari, M.
In Encyclopedia of Biological Chemistry. Lennarz, W.J. and Lane, M.D. Eds, Elsevier, Oxford, 2012; 1:20-23.

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

©2013 Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti
Printing: Salvioni arti grafiche SA
Paper Cover: Normaset Puro 240 m²
Pages: Normaset Puro 100 m²
Running printing: 500