



Stockholm

Athens

Rehovot

# Fondazione IRB IRB Foundation Rapporto 2008 Report 2008

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



## Sommario *Index*

2  
Prefazione Giorgio Nosedà  
*Foreword Giorgio Nosedà*

4  
Prefazione Antonio Lanzavecchia  
*Foreword Antonio Lanzavecchia*

9  
Dati finanziari 2008  
*Financial Data 2008*

14  
Persone all'IRB  
*IRB People*

15  
Donatori  
*IRB Donors*

16  
Programma Internazionale  
di Dottorato  
*International PHD Program*

17  
Borse di Studio  
*Scholarships*

19  
Pubblicazioni  
*Publications*

---

## Sezione allegata *Attached section*

Gruppi di Ricerca  
*Research Groups*

# Prefazione

## Foreward

### Giorgio Nosedà

Il 2008 è stato per l'Istituto di Ricerca in Biomedicina un anno di consolidamento e di ulteriore acquisizione di visibilità scientifica nazionale e internazionale.

Un successo riconosciuto dallo stesso Presidente della Confederazione Elvetica, Pascal Couchepin e dal Segretario di Stato per la Ricerca e l'Educazione, Mauro Dell'Ambrogio, rimasti piacevolmente impressionati dallo sviluppo che l'IRB ha avuto dalla sua inaugurazione nel 2000.

Importanti passi avanti sono stati compiuti per collegare l'Istituto con il mondo accademico ticinese e svizzero. Il 10 giugno è stato sottoscritto un documento di collaborazione ("Memorandum of Understanding") tra l'IRB e il Politecnico federale (ETH) di Zurigo. Questo accordo prevede la partecipazione di ricercatori e ricercatrici dell'IRB all'insegnamento nei corsi di studio presso l'ETH, la formazione di studenti di master e di dottorato dell'ETH presso l'IRB, l'istituzione presso il Politecnico zurighese di una cattedra da professore ordinario per il Direttore, Professor Antonio Lanzavecchia, finanziata dalla Fondazione Horten, e, inoltre, il sostegno all'IRB per quel che riguarda la gestione della proprietà intellettuale da parte dell'ufficio ETH Transfer.

Un "Accordo di affiliazione tra l'Università della Svizzera Italiana (USI) e l'IRB", ai sensi dell'articolo 12 della Legge universitaria del 3 ottobre 1995, è stato approvato dai rispettivi Consigli.

L'Ufficio cantonale degli studi universitari sta preparando il Messaggio del Consiglio di Stato al Gran Consiglio per l'affiliazione e la decisione è attesa nel corso dell'autunno 2009. L'affiliazione dell'IRB all'USI consolida il sistema universitario ticinese e ne rafforza il potenziale scientifico, permette all'IRB di mantenere la sua autonomia gestionale, di potenziare l'accesso ai finanziamenti da fonti pubbliche, di facilitare la sua integrazione nel sistema accademico. L'affiliazione permette all'USI di acquisire competenze in un campo nuovo, con possibili sinergie, in particolare con l'Istituto di scienze computazionali. Nell'ambito di questo Accordo, l'IRB richiederà il riconoscimento della sua Scuola di dottorato di ricerca.

Nel 2007, l'IRB, insieme al Centro Ospedaliero universitario del Cantone Vaud (CHUV), all'Università di Losanna, alla Scuola Politecnica Federale di Losanna e all'Istituto Ludwig per la Ricerca sul Cancro di Losanna (UNIL, EPFL e LICR) ha fondato l'Istituto Svizzero di Ricerca sui Vaccini (SVRI). Lo SVRI è finanziato dalla Fondazione Bill e Melinda Gates e dalla Confederazione Elvetica (con sette milioni di franchi per il periodo 2008-2011). Nell'ambito dell'impegno dell'IRB nel nuovo Istituto di Ricerca sui Vaccini, il dott. Luca Varani e la dott.ssa Annalisa Macagno hanno ottenuto un finanziamento triennale di 450'000 franchi per i progetti "Computer Assisted Vaccine Design" e "Human Cytomega-

lovirus: from Humoral Immunity to Vaccine Design".

Continua il progetto di cooperazione tra l'IRB, l'Università della Svizzera Italiana, il Centro Svizzero di Calcolo Scientifico e l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, finanziato dal Cantone Ticino, nel campo della biologia computazionale. Il laboratorio del dott. Varani dell'IRB vi partecipa con lo studio della struttura degli anticorpi diretti contro il virus dengue.

La forte crescita dell'IRB negli ultimi anni induce l'Istituto a trovare nuove soluzioni di spazio per dare risposte concrete ai piani di sviluppo futuro. L'IRB ha incaricato l'architetto Mario Campi e i suoi collaboratori di elaborare uno studio di fattibilità per una nuova sede dell'Istituto. L'architetto Campi è stato scelto per la grande esperienza acquisita nella costruzione dei nuovi laboratori di ricerca dell'ETH di Zurigo nella sede di Höngg.

Anche l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), che attualmente occupa una parte delle due sedi dell'IRB, è intenzionato a trasferirsi nella nuova costruzione. È inoltre prevista l'istituzione di un nuovo laboratorio dell'Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) di ricerca neurologica diretto dal professor Claudio Bassetti.

Per l'insediamento dei nuovi istituti, la Città di Bellinzona offre un terreno situato di fronte all'Espocentro. Nel 2008, il Consiglio di Fondazione ha accolto tra i suoi membri Hans Hengartner, professore

emerito dell'Università e del Politecnico federale di Zurigo e membro del Consiglio di consulenza della Fondazione Horten. Egli dovrà essere sostituito nel Consiglio Scientifico IRB, del quale faceva sinora parte.

In conclusione, il 2008 è stato per l'IRB, per i suoi ricercatori e i suoi sostenitori, un anno di grande impegno a livello nazionale e internazionale. Impegno grazie al quale l'Istituto di Bellinzona si attesta tra i maggiori istituti di ricerca.

Ringraziamo tutti i fedeli sostenitori dell'IRB, in particolare la Fondazione Helmut Horten e la Fondazione Gustav e Ruth Jacob.

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà  
Bellinzona, febbraio 2009

*2008 marked a new direction in the development of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona. The continued and increasing recognition of the excellence of the IRB research and educational programs has led to a long term vision of the institute, housed in a state-of-the-art facility at the heart of a biology campus in Bellinzona as an integral part of the Swiss academic system. The strategy to achieve this future vision is being implemented on local, state and federal levels.*

*On the federal level, a Memorandum of Understanding has been signed with the Swiss Polytechnic institute in Zurich (ETH). This agreement establishes the grounds for*

*the participation of IRB researchers in the ETH's newly formed Human Health program, the training of ETH Masters and PhD students at the IRB and the creation of a chaired professorship at the ETH for the Director of the IRB, Antonio Lanzavecchia. This professorship will be supported by an annual contribution of the Helmut Horten Foundation. The IRB will also have privileged access to services of the ETH and, in particular, will rely on the ETH Transfer office to better protect and manage IRB intellectual property. On the local, cantonal level, the collaborative project in the field of Computational Biology between the IRB, the University of Italian Switzerland (USI), the Italian Swiss Institute for Oncology (IOSI) and the Swiss National Supercomputing Center (CSCS) is proceeding into its second stage.*

*An affiliation agreement has been signed with the USI and was approved by the governing boards of both institutions. The Cantonal office of university studies is currently preparing a message for approval by the Ticino Parliament (Gran Consiglio) during the autumn of 2009.*

*This affiliation will strengthen the Ticino university system and the scientific potential of the canton. The IRB will maintain its independence while increasing the stability and predictability of the public financial contributions it receives. The faculty of the USI, and in particular the newly formed Institute for Computational Studies, will benefit from strong synergies with the IRB. As an officially recognized affiliate of the University, the IRB will postulate formal recogni-*

*tion of its excellent PhD program and will be eligible for federal funding as a recognized academic institution.*

*The activities of the Swiss Vaccine Research Institute have begun in earnest in 2008. Founded in 2007 together with the CHUV (University Hospital of Canton Vaud), the EPFL (Federal Polytechnic Institute of Lausanne) and the Ludwig Institute and financed by the Bill and Melinda Gates Foundation and the Confederation, the SVRI is funding two programs at the IRB; "Computer Assisted Vaccine Design" by Luca Varani and "Human Cytomegalovirus: from Humoral Immunity to Vaccine Design" by Annalisa Macagno. The growth of the institute in the past few years has led to the need for new space, a need shared by the IOSI who are currently sharing space with the IRB in both the via Vela and via Murate buildings. Other institutes in the canton have also expressed the need for laboratory space. To meet this need for growth, the City of Bellinzona has identified a construction site in front of the Espocentro on which the IRB could build a new center housing up to 160 researchers.*

*To assess the feasibility and the costs associated with this ambitious but necessary strategic step, the IRB contracted Architect Mario Campi to study the requirements of such a building and to come up with a preliminary design. Campi was chosen for his experience in the building of the new ETH laboratories in Höngg. The financial feasibility of the project is now being studied and will rely on both public and private funding. In 2008 the Foundation Council*

*welcomed Prof. Hans Hengartner as a member. Hengartner, currently a member of the IRB Scientific Advisory Board, is Professor Emeritus at the University and Polytechnic of Zurich and is a member of the Advisory Board of the Helmut Horten Foundation.*

*I would like to thank all our faithful supporters and in particular the Helmut Horten Foundation and the Gustav and Ruth Jacob Foundation.*

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà  
Bellinzona, April 2009

# Prefazione

## Foreward

# Antonio Lanzavecchia

Questo rapporto offre una panoramica delle attività e dei progetti di ricerca in corso all'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB).

Attualmente, l'IRB ospita nove gruppi di ricerca diretti da Fabio Grassi, Antonio Lanzavecchia, Markus Manz, Maurizio Molinari, Silvia Monticelli, Federica Sallusto, Marcus Thelen, Mariagrazia Ugucioni e Luca Varani. Luca è arrivato all'IRB nel 2007, dall'Università di Stanford, per continuare il suo lavoro di biologo strutturale utilizzando approcci sperimentali quali l'NMR e la simulazione computazionale per studiare le interazioni tra antigeni e anticorpi e analizzare le basi molecolari della neutralizzazione dei virus dell'influenza e della dengue. Questo programma è finanziato in parte dal Cantone Ticino per promuovere la collaborazione con il Centro Nazionale Svizzero di Supercalcolo (Swiss National Supercomputing Centre, CSCS) e dall'Istituto Svizzero per la ricerca sui Vaccini (Swiss Vaccine Research Institute, SVRI), un istituto virtuale che l'IRB ha fondato insieme all'EPFL, all'Università e all'Istituto Ludwig di Losanna.

Recentemente, tre direttori di laboratorio dell'IRB hanno ottenuto posizioni accademiche di prestigio presso università svizzere. Jeremy Luban è diventato professore di microbiologia all'Università di Ginevra dove continua il suo lavoro di ricerca sui meccanismi di resistenza al virus HIV-1, e Markus Manz, vice-direttore dell'IRB, ha accettato la cattedra di professore

di ematologia presso l'Università di Zurigo. Markus, nel 2009, ha anche ricevuto il premio San Salvatore per i suoi studi sulla fisiologia e patologia del sistema ematopoietico. Noi tutti desideriamo congratularci con Markus per i suoi successi e per il suo contributo al successo dell'IRB e siamo certi che, nel suo nuovo ruolo all'Università di Zurigo, svilupperà un eccellente programma di ricerca traslazionale in ematologia oncologica. Maurizio Molinari, che continuerà la sua ricerca all'IRB, ha ricevuto l'incarico di professore aggregato all'EPFL di Losanna.

L'IRB procede nella sua funzione didattica, ospitando e istruendo, studenti delle scuole di dottorato di numerose università svizzere, inglesi e italiane. L'Istituto organizza seminari da parte dei direttori di laboratorio, journal clubs, lezioni e una serie di seminari e di discussioni con gli studenti moderati da ricercatori di fama internazionale. Quest'ultima iniziativa è finanziata in parte dalla Fondazione Gustav & Ruth Jacob. Gli studenti di dottorato sono la forza trainante dell'IRB, attualmente 31 studenti lavorano in Istituto e dall'anno della fondazione dell'IRB, 30 hanno acquisito il titolo di dottorato. Molti di loro, dopo l'esperienza acquisita all'IRB hanno ottenuto posizioni ottime in Istituzioni d'eccellenza in Germania, Italia, Giappone, Portogallo, Svizzera e Regno Unito.

L'IRB è riconosciuto internazionalmente come un centro di eccellenza per lo studio

dell'immunologia umana. In particolare per gli studi sulle cellule T effettrici e della memoria e per lo sviluppo di nuove piattaforme sperimentali. Il metodo per la produzione di anticorpi monoclonali umani mediante immortalizzazione delle cellule B umane della memoria è stato convalidato in numerosi studi sulle malattie infettive e la tecnologia, brevettata, è stata data in licenza all'azienda Humabs che ha aperto un laboratorio a Bellinzona.

Recentemente sono state sviluppate altre due piattaforme: la prima si basa su un metodo per la cultura in vitro a lungo termine di plasma cellule umane ed è utile per la selezione di anticorpi monoclonali specifici; la seconda può essere utilizzata per isolare cellule T antigene-specifiche a partire dai repertori cellulari naïve e della memoria. Un'altra tecnologia sviluppata all'IRB è relativa alla ricostituzione di un sistema immunitario umano funzionale in topo. Un approccio, questo, che permette lo studio della risposta immunitaria umana in un sistema sperimentale. Grazie a queste piattaforme, i ricercatori dell'IRB partecipano a consorzi internazionali finanziati dalla Fondazione Bill & Melinda Gates.

Lo studio della circolazione dei leucociti nella risposta immunitaria resta l'aspetto di maggiore interesse per i ricercatori dell'IRB. I risultati di studi recenti hanno dimostrato un nuovo meccanismo mediante il quale i linfociti T migrano nell'encefalo in un modello

sperimentale di sclerosi multipla e hanno definito una nuova popolazione di cellule T dedicati al microambiente cutaneo. A livello molecolare, è stato dimostrato che le chemochine interagiscono tra loro in modo sinergico per legare alcuni recettori specifici. Questo dato amplia le nostre conoscenze sulla regolazione della migrazione cellulare durante i fenomeni infiammatori. In Istituto, un nuovo settore di ricerca è dedicato allo studio dei micro-RNA nei mastociti e nelle cellule T effettrici. Alcuni studi all'IRB stanno analizzando il ruolo che alcuni prodotti batterici e altri mediatori endogeni quali prostaglandine e ATP, hanno sulla maturazione delle cellule dendritiche, un aspetto cruciale della risposta immunitaria. Il blocco dei recettori per l'ATP promuove l'anergia delle cellule T sia in vitro sia in vivo, bloccando di conseguenza l'insorgenza di patologie autoimmuni in alcuni modelli sperimentali. Minacce per la salute, giungono anche dall'interno delle cellule quando le proteine non vengono assemblate in modo corretto e all'IRB continuano i progressi sullo studio dei meccanismi che controllano la produzione delle proteine. Recentemente, in modelli sperimentali, sono stati utilizzati frammenti di anticorpo in grado di prevenire la formazione di placche amiloidi e il decadimento cognitivo caratteristico della malattia di Alzheimer.

In questo rapporto sono riassunti i risultati delle ricerche svolte all'IRB pubblicati in 271 articoli

(con un impact factor medio pari a 11,5). I ricercatori dell'Istituto collaborano con centri d'eccellenza in Europa, America e Asia e il numero di finanziamenti che i diversi gruppi di ricerca ricevono dal fondo Nazionale Svizzero per la Scienza, dalla Commissione Europea, da Fondazioni quali la Bill & Melinda Gates e la Wellcome Trust e dall'Istituto Nazionale Americano per la Salute (US National Institutes of Health, NIH) dimostrano la qualità della ricerca svolta all'IRB.

Recentemente, l'IRB ha aperto una nuova area destinata a stabulario corredata da un laboratorio BSL3, inoltre ha acquistato un microscopio confocale corredata della strumentazione necessaria per lo screening cellulare robotizzato e per la microscopia confocale. Dopo dieci anni di attività dall'anno della sua fondazione, posso dire con orgoglio che il successo dell'IRB ha superato ogni aspettativa e ora il nostro istituto è un centro per la ricerca di base e traslazionale riconosciuto internazionalmente. L'IRB ha la fortuna di poter contare sui consistenti finanziamenti della Fondazione Helmut Horten, La Fondazione Gustav e Ruth Jacob, della Città di Bellinzona, del Cantone Ticino, della Confederazione Elvetica e sul supporto delle donazioni di molte persone alle quali esprimiamo la nostra gratitudine.

Speriamo che il progresso della conoscenza al quale i ricercatori dell'IRB contribuiscono, ricompensi il loro gesto di dedizione e attenzione verso la scienza.

*This report provides an overview of activity at the Institute for Research in Biomedicine (IRB), and gives insight into ongoing research projects. Currently the IRB hosts nine research groups led by Fabio Grassi, Antonio Lanzavecchia, Markus Manz, Maurizio Molinari, Silvia Monticelli, Federica Sallusto, Marcus Thelen, Luca Varani and Mariagrazia Ugucioni. Luca Varani joined the Institute as a Group Leader in 2007 from Stanford University. Luca has a background in structural biology and is developing new tools to analyze antigen-antibody interactions by combining experimental NMR studies with high throughput computational modeling in order to understand the basis of viral neutralization in dengue and influenza infections. This program is supported by grants from the Cantone Ticino to promote cooperation with the Swiss National Supercomputing Centre (CSCS) and from the Swiss Vaccine Research Institute (SVRI), a virtual institute of which IRB is a founding member together with the University of Lausanne, the EPFL and the Ludwig Institute.*

*During this period three IRB group leaders were appointed to top level academic positions at Swiss Universities. Jeremy Luban moved to the University of Geneva where he is Professor of Microbiology and is continuing his research on innate mechanisms of resistance to HIV-1. Markus Manz, currently IRB vice director, has recently accepted a chair as Professor of Hematology at the University of Zurich. He has been awarded in 2009 with the San Salvatore prize for his research on stem cells and cancer.*

(continuazione / continued)

We congratulate Markus for his achievements and contributions to the success of the IRB and we are sure that, in his new capacity, he will be able to develop a strong translational program in hemato-oncology at the University of Zurich. Maurizio Molinari has been appointed to be an adjunct professor at the EPFL and will maintain his research activities in Bellinzona.

The IRB continues to play a role in education by training PhD students enrolled in Swiss, British and Italian Universities.

IRB students benefit from formal lectures by group leaders, regular journal clubs and a series of world-class seminars supported by the Gustav & Ruth Jacob Foundation. PhD students remain the driving force of the IRB and enjoy the open and friendly atmosphere. At present, 31 graduate students work at IRB and 30 have completed their training. Fresh doctorates as well as senior Postdocs leaving the Institute have secured excellent positions in leading Institutions in Germany, Italy, Japan, Portugal, Switzerland and the United Kingdom.

The IRB is internationally recognized as a centre of excellence in human immunology, in particular for the studies on function and migration of effector and memory T cells and for the development of new discovery platforms. The technology to make human monoclonal antibodies by immortalizing human memory B cells has been validated in multiple projects on infectious diseases and has been licensed to a startup company, Humabs, that has established a laboratory in Bellinzona. Two additional

platforms have been recently developed. The first is based on long term in vitro culture of human plasma cells and is suitable for the selection of specific monoclonal antibodies. The second can be used to detect and isolate antigen specific T cells from naïve and memory repertoires. A further technology developed at the IRB is the reconstitution of a functional human immune system in a mouse, enabling the study of the human response in a convenient experimental model. Using these platforms, IRB researchers participate in international consortia funded by the Bill and Melinda Gates Foundation.

Leukocyte traffic in the immune response remains a major interest of IRB scientists. Recent studies revealed a novel pathway of pathogenic T cell migration into the brain in a model of human multiple sclerosis and delineated a novel subset of T cells devoted to skin immunity. At the molecular level, chemokines have been shown to interact in a synergistic fashion on selected chemokine receptors, a fact that expands our knowledge of the regulation of cell migration during inflammation. Dendritic cell maturation represents a central aspect in the initiation of the immune response. Current research focuses on the role of microbial products, as well as endogenous mediators such as prostaglandins and ATP. Blockade of receptors for ATP promotes T cell anergy both in vitro and in vivo and blocks the onset of autoimmune diseases in animal models. A new field of research is focused on the role of micro-RNA in the physiology of mast cells and effector T cells. Threats may also arise from inside the cells when

misfolded proteins are not properly disposed of. Continuous progress has been made to elucidate the mechanism of protein quality control and antibody fragments have been tested in animal models of Alzheimer's disease for their capacity to prevent the formation of plaques and delay cognitive decline. The research of the IRB groups is summarized here and is the subject of 271 scientific publications (with an average impact factor of 11.5). IRB scientists have established an effective network of collaborations with leading institutions in Europe, America and Asia. The large number of grants received from the Swiss National Science Foundation, the European Union, the Bill & Melinda Gates Foundation, the Wellcome Trust and the US National Institutes of Health also attest to their success.

The last two years have seen a further improvement of our core facilities with the opening of a new animal house, including a BSL3 laboratory, the acquisition of a confocal microscope and equipment for high throughput screening. After ten years of activity from its foundation, I am pleased to say the IRB has gone far beyond the initial expectations and is now an internationally visible center for basic and translational research.

The Institute is especially fortunate to receive core funding from its main sponsors, the Helmut Horten Foundation, the Gustav and Ruth Jacob Foundation, the City of Bellinzona, the Cantone Ticino and the Swiss Confederation. Our gratitude also goes 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.





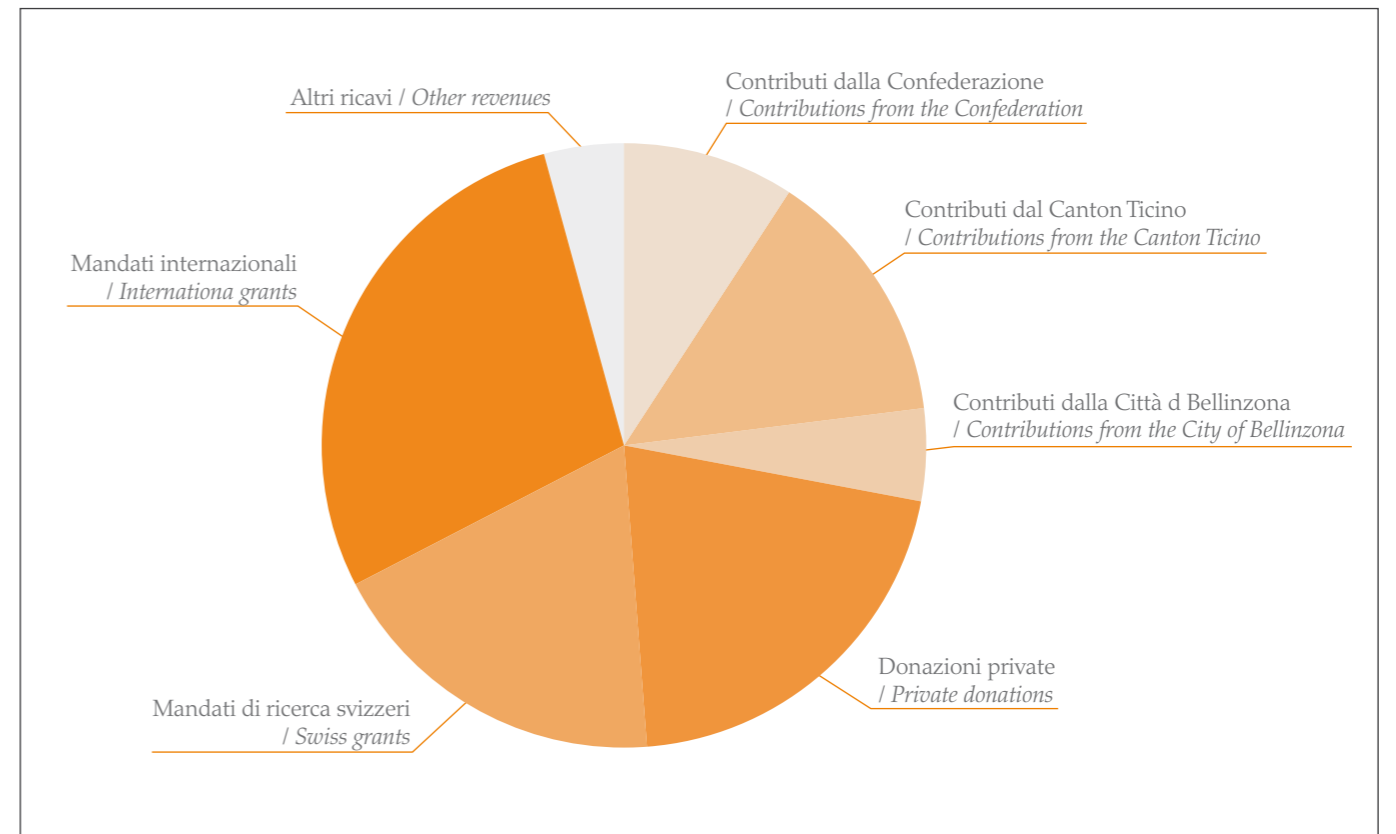
## Dati finanziari *Financial Data*

2008

L'anno 2008 è stato sostanzialmente un anno di consolidamento con un ulteriore sviluppo dell'attività di ricerca svolta nei laboratori. I costi complessivi sono diminuiti di 1,5 milioni di CHF, ma bisogna ricordare che i costi del 2007 comprendevano investimenti straordinari per 1,7 milioni, effettuati e finanziati grazie a donazioni straordinarie. I costi della ricerca, interamente finanziati, sono aumentati da 6,2 a 6,8 milioni di CHF.

*For the IRB, 2008 was a year of consolidation which saw a further development of the research activities in the laboratories. Overall costs were reduced by 1,5 million CHF, though it is important to remember that 2007 costs included one-time investments covered by extraordinary donations. Research costs for 2008 were covered completely and increased from 6.2 to 6.8 million CHF.*

### Contributi per fonte 2008 / *Funding by Source 2008*



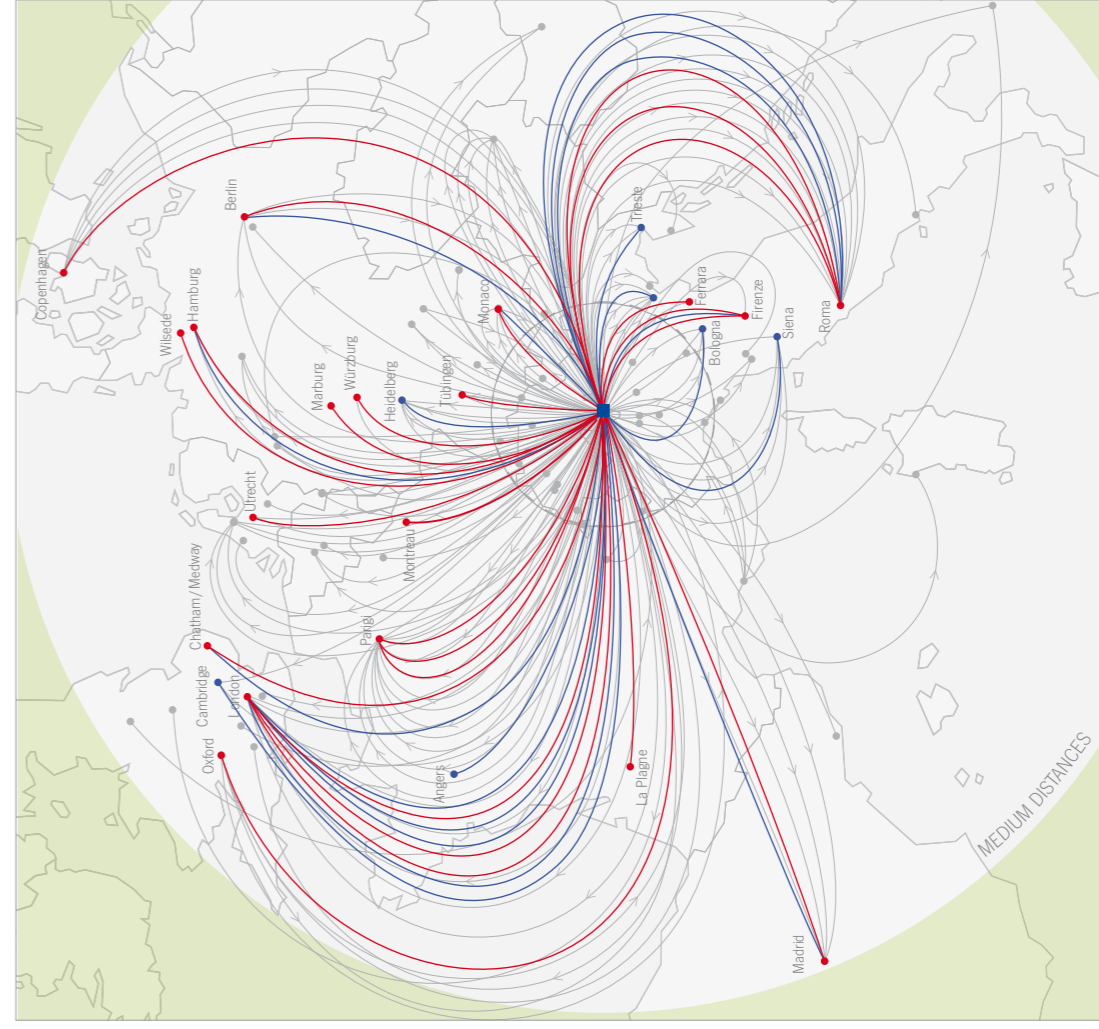
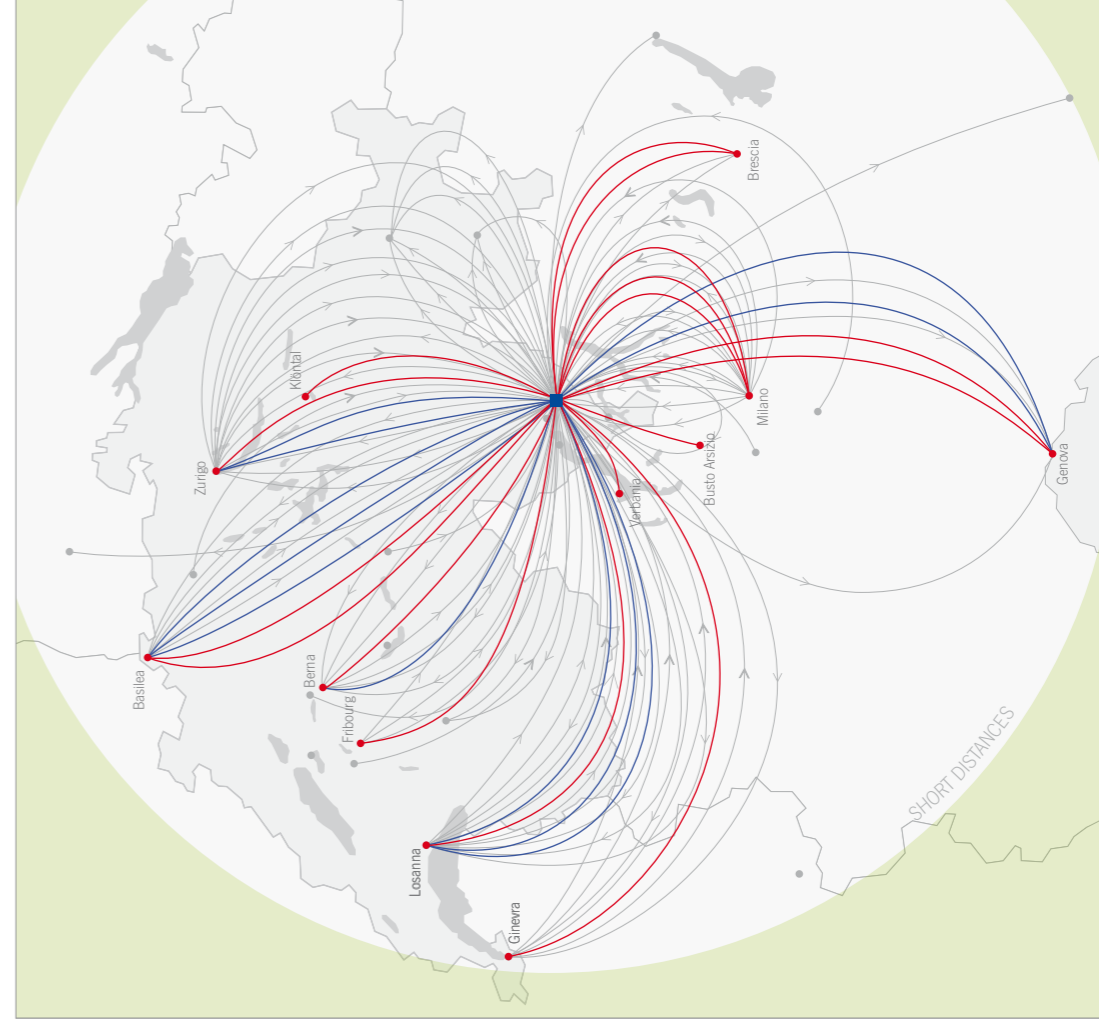
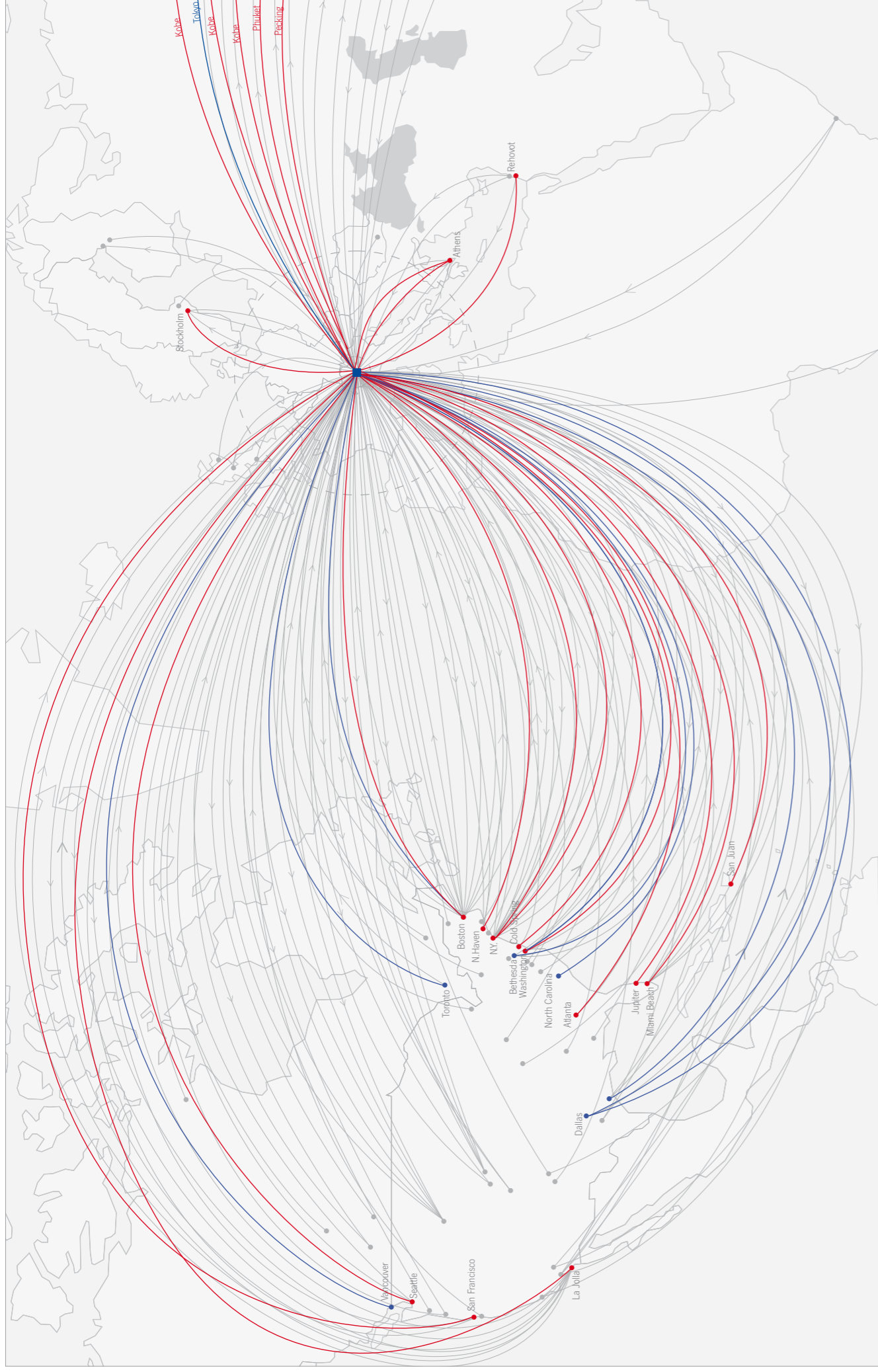


**Bilancio al 31 Dicembre 2008 (In franchi svizzeri) /  
Balance Sheet as 31 of December 2008 (In Swiss Francs)**

	31.12.2008	31.12.2007
<b>ATTIVO / ASSETS</b>		
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	6'988'697	5'668'643
2. Crediti diversi / <i>Various Receivables</i>	1'731'867	1'385'480
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	694'109	1'200'135
<b>Attivo circolante / <i>Current Assets</i></b>	<b>9'414'673</b>	<b>8'254'258</b>
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Immobili / <i>Buildings</i>	5'624'440	6'117'440
6. Attrezzature / <i>Furnishing &amp; Equipment</i>	2'300'000	2'802'000
<b>Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i></b>	<b>7'936'940</b>	<b>8'931'940</b>
<b>Totale attivo / <i>Total Assets</i></b>	<b>17'351'613</b>	<b>17'186'198</b>
<b>PASSIVO / LIABILITIES</b>		
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Debt for Delivery and Services</i>	562'654	1'117'969
2. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	523'553	341'051
3. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	1'669'065	1'816'160
4. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	1'655'808	1'559'005
5. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	1'528'480	950'000
<b>Capitale estraneo a breve termine / <i>Current Liabilities</i></b>	<b>5'939'561</b>	<b>5'784'185</b>
6. Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	4'500'000	4'500'000
<b>Capitale estraneo a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i></b>	<b>4'500'000</b>	<b>4'500'000</b>
7. Capitale proprio / <i>Capital Resources</i>	6'902'013	6'806'793
8. Avanzo d'esercizio / <i>Annual Result</i>	10'039	95'220
<b>Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i></b>	<b>6'912'053</b>	<b>6'902'013</b>
<b>Totale passivo / <i>Total Liabilities</i></b>	<b>17'351'613</b>	<b>17'186'198</b>

**Conto economico esercizio 2008 (in Franchi svizzeri)  
Profit and Loss Account for the year 2008 (In Swiss Francs)**

	2008	2007
<b>COSTI / COSTS</b>		
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	6'573'830	5'819'323
2. Fabbisogno medico / <i>Consumables</i>	2'155'474	2'203'889
3. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	548'218	531'760
4. Investimenti / <i>Investments</i>	861'582	2'547'655
5. Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	995'000	1'645'260
6. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'271'104	1'117'212
7. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	945'145	951'743
8. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travel, Congresses and Guests</i>	396'457	360'620
9. Oneri finanziari / <i>Financial charges</i>	52'877	76'193
10. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	672'311	754'700
<b>Totale costi / <i>Total Costs</i></b>	<b>14'471'999</b>	<b>16'008'355</b>
<b>REVENUE</b>		
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'334'000	1'088'000
2. Contributi Canton Ticino / <i>Contrib. from the Canton Ticino</i>	2'000'000	2'000'000
3. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contrib. from the City of Bellinzona</i>	720'000	665'000
4. Contributi Fond. Helmut Horten / <i>Contributions from the Helmut Horten Foundation</i>	1'500'000	1'500'000
5. Altri contributi / <i>Other Contributions</i>	1'527'198	3'826'777
6. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	6'157'543	5'974'220
7. Altri ricavi / <i>Other Revenue</i>	1'243'297	1'049'578
<b>Totale ricavi / <i>Total Revenue</i></b>	<b>14'482'038</b>	<b>16'103'575</b>
<b>AVANZO D'ESERCIZIO / <i>ANNUAL RESULT</i></b>	<b>10'039</b>	<b>95'220</b>



**LEGENDA / LEGEND**

- Seminars 2008 by IRB
- Seminars 2008 hosted at the IRB
- Seminars before 2008
- Location, 2008
- Location 2006-2007
- IRB, Bellinzona



## IRB IRB People

### CONSIGLIO DI FONDAZIONE FOUNDATION COUNCIL

\*Giorgio Noseda, Presidente  
\*Paolo Agustoni  
Marco Baggiolini  
Franco Cavalli  
Alessandro Ciocca  
Hans Hengartner  
Giorgio Lavizzari  
\*Carlo Maggini  
Claudio Marone  
Jean-Claude Piffaretti  
\*Sandro Rusconi  
\*Alberto Togni  
\*Felice Zanetti

### CONSIGLIO SCIENTIFICO SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Adriano Aguzzi,  
University Hospital Zurich  
Hans Hengartner,  
University Hospital Zurich  
Alberto Mantovani,  
University of Milan  
Anne O'Garra,  
National Institute for Medical  
Research  
Jürg Tschopp,  
University of Lausanne

### DIREZIONE / DIRECTION

Antonio Lanzavecchia, Direttore  
Markus G. Manz, Vice Direttore

### Direttori amministrativi Administrative Directors

Thomas Brooks  
Guido Turati (Fidinam)

### AMMINISTRAZIONE ADMINISTRATION

#### Amministrazione Administration

Fosca Bognuda  
Claudia Lucia  
Miriam Miladic  
Jessica Roberti

#### Grant officer / Grant officer

Luisa Granziero

### TEAM DI RICERCA RESEARCH STAFF

#### Direttori di Laboratorio Group Leaders

Fabio Grassi  
Antonio Lanzavecchia  
Jeremy Luban  
Markus G. Manz  
Maurizio Molinari  
Silvia Monticelli  
Federica Sallusto  
Marcus Thelen  
Mariagrazia Ugucioni  
Luca Varani

#### Ricercatori / Researchers

Martina Beltramello  
Nadia Bernasconi  
Daniela Bossi  
Elisabetta Cameroni  
Valentina Cecchinato  
Nina Chevalier  
Davide Corti  
Giulia Di Lullo  
Thomas Duhén  
Carmela Galli Molinari  
Annalisa Macagno  
Susanne Märten Ziegler  
Giorgio Napolitani

Afonso Rocha Martins De Almeida  
Ursula Schenk  
Luisa A. Luigina Stefano  
Caterina Strambio De Castilia  
Janine Stubbs  
Hitoshi Takizawa  
Sylvia Thelen  
Masao Yamasaki  
Patrick Ziegler  
Christina Elisabeth Zielinski

#### Studenti / Students

Tiziana Apuzzo  
Dirk Baumjohann  
Riccardo Bernasconi  
C. S. Boddupalli Venkata Naga  
Chiara Borsotti  
Denise Bottinelli  
Tito Calì  
Christian Caprara  
Anna Casati  
Giosiana Codoni  
Michela Frascoli  
Rebekka Geiger  
Ramon Jesus Jove Mayoral  
Dior Kingston  
Katrin Kuscher  
Andrea Minola  
Ulrike Naumann  
Martha Neagu  
Thomas Pertel  
Debora Pinna  
Nadia Rahm  
Andrea Reboldi  
Francesca Ronchi  
Nicole Rusca  
Isabella Scheu  
Milena Schiraldi  
Michael Schmid  
Luca Simonelli  
Omar Vanoni  
Daniel Venetz  
Silvia Volpe  
Stefano Volpi

### Tecnici / Technicians

Siro Bianchi  
Verena Calanca - Piccaluga  
Maria Gabriela Danelon - Sargenti  
Blanca Maria Fernandez Rodriguez  
Isabella Giacchetto - Sasselli  
Silvia Olivari - Titola  
Luana Perlini  
Claudio Realini  
Chiara Silacci  
Tatiana Soldà  
Fabrizia Vanzetta

### CITOFLUORIMETRIA FLOW CYTOMETRY

David Jarrossay

### Staff di supporto Support Staff

Ronnie Baccalà  
Mauro Pasteris  
Beatrice Pasteris

### Stabulario Animal House Unit

Emanuele Cavadini  
Andrea D'Ercole  
Enrica Mira Catò

## Donatori IRB Donors

### Core Funding Core Funding

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

### Major Donors / Sostenitori

Signora Alessandra  
Banca della Svizzera Italiana  
ESOF Foundation  
Fondazione del Ceresio  
Fondazione per lo studio delle  
malattie neurodegenerative  
Fondazione San Salvatore  
Fondazione Sievers  
Green Island Foundation  
Dorina Guidotti  
GGG Foundation  
Gurta SA  
Gurten & Jauch  
The Gabriele Charitable Trust  
Pina Petroli SA  
Iginio Rezzonico  
Ricerca Svizzera contro il Cancro  
Altri/Others

### Friends of the Institute Amici dell'istituto

Fabio Abate  
G. Ambrosini  
Giuseppe Antonioli  
Marco Agustoni  
Armando Boneff  
Carlo Borradori  
Giancarlo Berther  
Luisella Bonzanigo-Burini  
Marco G. Berini  
Marisa Bonzanigo  
Andrea Crespi  
Carlo e Antonella Chicherio  
Ekaterina Chigrinova  
Livio Casellini

Simona Cetti  
Michela Delcò Petralli  
Dario Ghisletta  
Erminio Giudici  
Giacomo Ghezzi  
Giovanni Ghezzi  
Iva Jauch  
Carlo E. Michelotti

Davide Molo  
Francesca R. Molo  
Rodolfo Molo  
Aldo Robustelli  
Rasini & Sigon  
Augusto Solari  
Corrado Solcà  
Loredana Schlegel-Pacciorini  
Rosalia Sansossio-Cippà  
Fausto Tognacca  
Fernanda Tognacca  
Teodolinda Tognacca  
Altri/Others

\*Membro del Comitato  
Esecutivo / Member of the  
Executive Committee

## Programma Internazionale di Dottorato *International PHD Program*

L'IRB fornisce un'istruzione scientifica di alto livello sia per laureandi, sotto forma di brevi periodi di stage e tesi di laurea sperimentali, che per laureati.

Il programma di dottorato è svolto in collaborazione con università svizzere ed estere. All'IRB il lavoro sperimentale viene portato avanti sotto la diretta supervisione di un Direttore di Laboratorio.

Il programma comprende seminari, lezioni, corsi estivi e un ritiro annuale. Una serie di lezioni viene organizzato ogni anno come parte del Programma Internazionale di Immunologia, Biologia Cellulare e Biochimica.

Le lezioni vengono tenute da esperti di fama internazionale. Attualmente l'IRB ha 31 studenti. Dall'inizio del programma sono state discusse con esito positivo 30 tesi per il Diploma di Dottorato.

Le realizzazioni di questo corso è possibile grazie alla generosità della Fondazione Gustav e Ruth Jacob.

*The IRB provides high-level scientific education both for undergraduate students in the form of short stages and experimental diploma theses, as well as for graduate students.*

*The PhD program is carried out in collaboration with Swiss and foreign universities. Experimental work is performed at the IRB under the direct supervision of a Group Leader.*

*The program includes seminars, lessons, summer courses and an annual retreat. An International Lecture*

*Course is organized every year as part of the IRB International PhD Program in Immunology, Cell Biology and Biochemistry. Lectures are given by visiting experts with international reputations.*

*Currently the IRB has 31 students. Since the beginning of the program 30 PhD theses have been successfully defended.*

*The PhD Lecture Series is made possible through the generosity of The Gustav and Ruth Jacob Foundation.*

January, 17 Hanno Langen (CH) "Proteomics in immunology and oncology"

February, 19 Michael S. Neuberger (UK) "Antibody diversification and selection"

February, 26 Peter Lansdorp (CA) "Telomers and telomerase biology"

March, 4 Anna Tramontano (I) "Antibody structure"

April, 3 Peter Krammer (D) "Apoptosis in the immune system"

April, 15 Timm Schröder (D) "Signaling in hematopoiesis"

May, 8 Witold Filipowicz (CH) "Post-transcriptional gene regulation by microRNA"

May, 20 Dimitris Kioussis (UK) "Lymphoid organogenesis"

May, 27 Brigitta Stockinger (UK) "Inflammatory T cells"

Jun, 13 Sergio Grinstein (CA) "Phagocytosis and phagosome biology"

November, 5 Antonio Alcamí (E) "Modulation of immunity by virus-encoded cytokine and chemokine decoy receptors"

December, 11 Jacques Banchereau (USA) "Harnessing dendritic cells for better human health"

## Borse di Studio *Scholarships*

Studenti provenienti da università in tutto il mondo vengono a Bellinzona per completare la loro formazione dottorale. Con la donazione di una borsa di studio o un contributo alla partecipazione ad un convegno internazionale durante la preparazione della tesi, potete avere un impatto importante nella vita di un futuro scienziato.

Per informazione contattare il [tom.brooks@irb.unisi.ch](mailto:tom.brooks@irb.unisi.ch)

*Students from major Universities around the world come to Bellinzona to complete their doctoral training in an intense and productive environment. Generous donors and organizations make the three to four year stay possible through sponsored scholarships. Participation in important international meetings at least once during their training are offered through Travel Awards.*

For more information please contact [tom.brooks@irb.unisi.ch](mailto:tom.brooks@irb.unisi.ch).





## Pubblicazioni Publications

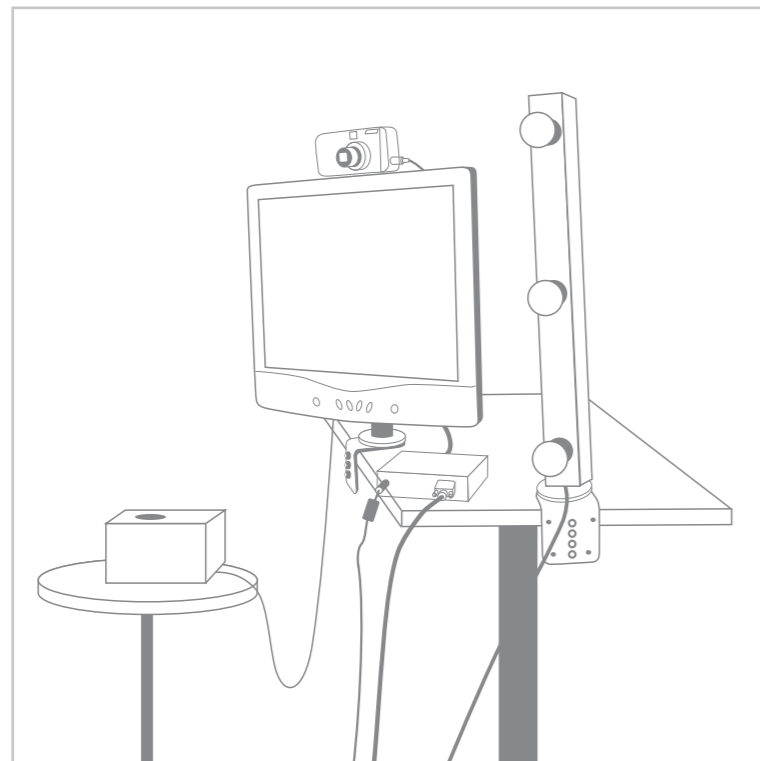
2008

- *The strength of T cell stimulation determines IL-7 responsiveness, secondary expansion, and lineage commitment of primed human CD4+IL-7Rhi T cells.* Lozza L, Rivino L, Guarda G, Jarrossay D, Rinaldi A, Bertoni F, Sallusto F, Lanzavecchia A, Geginat J. 2008. *Eur J Immunol.* 38(1): 30-9.
- *Of Omenn and mice.* Marrella V, Poliani PL, Sobacchi C, Grassi F, Villa A. *Trends in Immunol.* 29(3): 133-40.
- *Human T cell development and HIV infection in human hemato-lymphoid system mice.* Baenziger S, Ziegler P, Mazzucchelli L, Bronz L, Speck RF, Manz MG. 2008. *Curr Top Microbiol Immunol.* 324: 125-31.
- *Cdk9/Cyclin T1 complex: a key player during the activation/differentiation process of normal lymphoid B cells.* Falco GD, Leucci E, Onnis A, Bellan C, Tigli C, Wirths S, Cerino G, Cocco M, Crupi D, Luca AD and others. *J Cell Physiol.* 215(1): 276-82.
- *A role for microRNAs in the development of the immune system and in the pathogenesis of cancer.* Kanellopoulou C, Monticelli S. *Semin Cancer Biol.* 18(2): 79-88.
- *The STATs on dendritic cell development.* Onai N, Manz MG. *Immunity.* 28(4): 490-2.
- *Structural basis for potent cross-neutralizing human monoclonal antibody protection against lethal human and zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus challenge.* Rockx B, Corti D, Donaldson E, Sheahan T, Stadler K, Lanzavecchia A, Baric R. *J Virol.* 82(7): 3220-35.
- *Recombinase-deficient T cell development by selective accumulation of CD3 into lipid rafts.* Ferrera D, Panigada M, Porcellini S, Grassi F. *Eur J Immunol.* 38(4): 1148-56.
- *Genomics and the immune system.* Pipkin ME, Monticelli S. *Immunology.* 124(1): 23-32.
- *A dual task for the Xbp1-responsive OS-9 variants in the mammalian endoplasmic reticulum: inhibiting secretion of misfolded protein conformers and enhancing their disposal.* Bernasconi R, Pertel T, Luban J, Molinari M. *J Biol Chem.* 283(24): 16446-54.
- *Segregation and rapid turnover of EDEM1 by an autophagy-like mechanism modulates standard ERAD and folding activities.* Cali T, Galli C, Olivari S, Molinari M. *Biochem Biophys Res Commun.* 371(3): 405-10.
- *CXCR7, CXCR4 and CXCL12: an eccentric trio?* Thelen M, Thelen S. *J Neuroimmunol.* 198(1-2): 9-13.
- *Intrasplenic trafficking of natural killer cells is redirected by chemokines upon inflammation.* Gregoire C, Cognet C, Chasson L, Coupet CA, Dalod M, Reboldi A, Marvel J, Sallusto F, Vivier E, Walzer T. *Eur J Immunol.* 38(8): 2076-84.
- *Chemokines and leukocyte traffic.* Sallusto F, Baggiolini M. *Nat Immunol.* 9(9): 949-52.
- *How chemokines invite leukocytes to dance.* Thelen M, Stein JV. *Nat Immunol.* 9(9): 953-9.
- *Purinergic control of T cell activation by ATP released through pannexin-1 hemichannels.* Schenk U, Westendorf AM, Radaelli E, Casati A, Ferro M, Fumagalli M, Verderio C, Buer J, Scanziani E, Grassi F. *Sci Signal.* 1(39): ra6.
- *Chapter 4 the endoplasmic reticulum crossroads for newly synthesized polypeptide chains.* Cali T, Vanoni O, Molinari M. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 83: 135-79.
- *A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells.* Hartmann TN, Grabovsky V, Pasvolsky R, Shulman Z, Buss EC, Spiegel A, Nagler A, Lapidot T, Thelen M, Alon R. *J Leukoc Biol.* 84(4): 1130-40.
- *CD40L+ CD4+ memory T cells migrate in a CD62P-dependent fashion into reactive lymph nodes and license dendritic cells for T cell priming.* Martin-Fontecha A, Baumjohann D, Guarda G, Reboldi A, Hons M, Lanzavecchia A, Sallusto F. *J Exp Med.* 205(11): 2561-74.
- *Consequences of individual N-glycan deletions and of proteasomal inhibition on secretion of active BACE.* Vanoni O, Paganetti P, Molinari M. *Mol Biol Cell.* 19(10): 4086-98.
- *Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues.* Appay V, Van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. *Cytometry A.* 73(11): 975-83.
- *CD34+ cord blood cell-transplanted Rag2-/- gamma(c)-/- mice as a model for Epstein-Barr virus infection.* Cocco M, Bellan C, Tussiwand R, Corti D, Traggiai E, Lazzi S, Mannucci S, Bronz L, Palumbo N, Ginanneschi C and others. *Am J Pathol.* 173(5): 1369-78.
- *Mature antigen-experienced T helper cells synthesize and secrete the B cell chemoattractant CXCL13 in the inflammatory environment of the rheumatoid joint.* Manzo A, Vitolo B, Humby F, Caporali R, Jarrossay D, Dell'accio F, Ciardelli L, Ugucioni M, Montecucco C, Pitzalis C. 2008. *Arthritis Rheum.* 58(11): 3377-87.
- *Identification of CXCL13 as a new marker for follicular dendritic cell sarcoma.* Vermi W, Lonardi S, Bosisio D, Ugucioni M, Danelon G, Pileri S, Fletcher C, Sozzani S, Zorzi F, Arrighoni G and others. *J Pathol.* 216(3): 356-64.

## Il Photobooth dell'Istituto *The IRB Photobooth*

L'IRB è composto da un gruppo di persone dinamiche che provengono da molte parti del mondo. Per catturare l'ambiente peculiare dell'istituto abbiamo creato IRB Photobooth. Le immagini di questo rapporto sono state ottenute in questo modo.

*The IRB is made up of an international and dynamic group of people. In order to capture the unique environment of the institute we built the IRB Photobooth. The photographs in this report were taken with this device.*



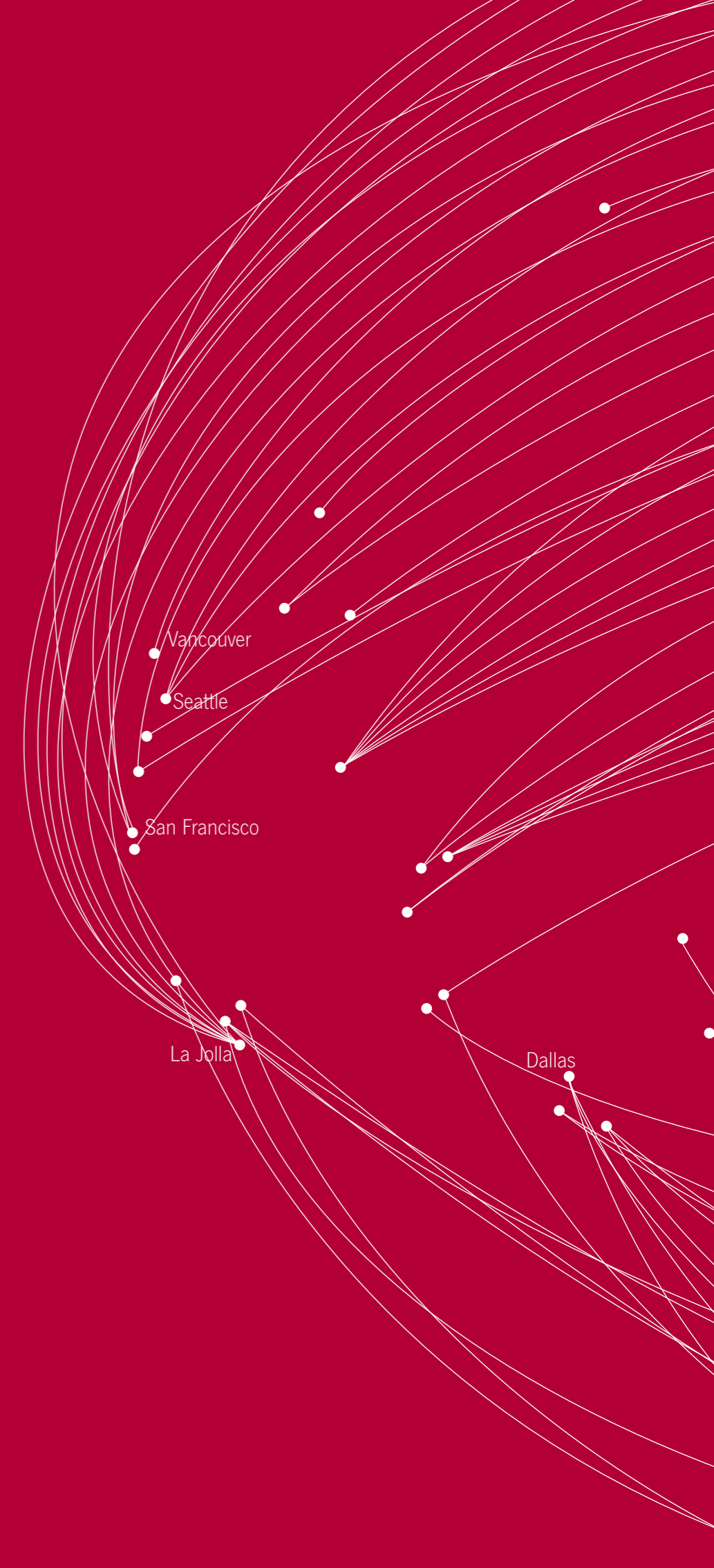
## Sezione allegata *Attached Section*

All'IRB 9 gruppi indipendenti lavorano per migliorare le conoscenze sul sistema immunitario dell'uomo. La loro ricerca è finanziata da enti svizzeri e internazionali come il Fondo Nazionale Svizzero, la Comunità Europea e l'Istituto Nazionale di Sanità (USA) e da fondazioni private come la Wellcome Trust e la Bill e Melinda Gates Foundation.

*At the IRB 9 independent research groups work to improve the understanding of human immunology. Their work is funded by Swiss and international agencies such as the Swiss National Fund, the European Community and the National Institutes of Health (USA) and by private foundations such as the Wellcome Trust and the Bill e Melinda Gates Foundation.*

### Direttori di Laboratorio *Group Leaders*

Antonio Lanzavecchia  
Fabio Grassi  
Markus G. Manz  
Maurizio Molinari  
Silvia Monticelli  
Federica Sallusto  
Marcus Thelen  
Mariagrazia Ugucioni  
Luca Varani





## Immune Regulation

Direttore di Laboratorio:  
Antonio Lanzavecchia, MD

Le attività di ricerca del Laboratorio di Immune Regulation sono focalizzate su tre tematiche principali. La prima riguarda lo studio dell'impatto dell'immunità innata sull'immunità adattativa, con un' enfasi particolare sull'attivazione delle cellule dendritiche e la regolazione di citochine polarizzanti quali IL-12, IL-23, IL-1 e IL-6.

La seconda riguarda lo studio nell'ambito di diversi modelli sperimentali del ruolo della forza della stimolazione ("strength of stimulation", SoS) sulla generazione di cellule T della memoria e di cellule effettrici. I risultati ottenuti nel nostro laboratorio e nei laboratori di altri gruppi sembrano confermare la nostra ipotesi iniziale che la SoS è il fattore chiave nella determinazione della differenziazione delle cellule T, sia CD4 che CD8. Attualmente siamo interessati a comprendere i meccanismi alla base della generazione di cellule T e B memoria e le dinamiche delle cellule memoria "centrale" ed "effettrice".

La terza tematica, più recente ma in continua espansione, è incentrata su due metodiche sviluppate originariamente nel nostro laboratorio che consentono un'analisi accurata della frequenza delle cellule B della memoria e permettono di isolare anticorpi monoclonali umani dalle cellule

B della memoria. Le attività di ricerca svolte nel nostro laboratorio possano avere un impatto significativo nel campo delle vaccinazioni almeno in tre diverse aree: i) sviluppo di nuovi adiuvanti capaci di indurre risposte immunitarie potenti e selettive; ii) individuazione di correlati *in vitro* della risposta immunitarie per valutare, ad esempio, l'efficacia dei vaccini e iii) immunoterapie adattative con cellule T specifici o anticorpi monoclonali isolati dal repertorio di cellule della memoria.

### Immune Regulation

Group Leader:

Antonio Lanzavecchia, MD

*The research of our group remains focused on three main themes. First, we study the impact of innate immunity on the adaptive immune response with special emphasis on the activation of dendritic cells and the regulation of polarizing cytokines such as IL-12, IL-23, IL-1 and IL-6.*

*Second, we continue to test in different experimental systems the role of the cumulative strength of stimulation (SoS) on the generation of effector and memory T cells. Current results from our group as well as others support our initial proposition that SoS is the critical factor in determining the extent of CD4 and CD8 T cell differentiation. We are particularly interested to understand the mechanisms that control the generation of T and B memory cells and the dynamics of memory cells in the central and effector compartment.*

*A third new avenue of research which is progressively expanding is prompted by two methods that have been originally developed in our laboratory that allow an accurate analysis of memory B cell frequencies and the efficient retrieval of human monoclonal antibodies from cells obtained from immune donors. We feel that our research has the potential to impact the field of vaccination in at least three areas: i) development of novel adjuvants capable of driving strong and selected immune responses; ii) identification of *in vitro* correlates of the immune status to evaluate vaccine efficacy and iii) adoptive immunotherapies with antigen-specific T cells or human monoclonal antibodies retrieved from the memory repertoire.*

### Laboratorio / Lab

Afonso Almeida, PhD  
Nadia Bernasconi, PhD  
Giosiana Codoni, PhD Student  
Giulia Di Lullo, PhD  
Giorgio Napolitani, PhD  
Janine Stubbs, PhD  
Masao Yamasaki, PhD  
Davide Corti, PhD student  
Greta Guarda, PhD student  
Andrea Minola, PhD student  
Debora Pinna, PhD student  
Blanca Fernandez, Technician  
Isabella G.-Sasselli, Technician  
Chiara Silacci, Technician  
Fabrizia Vanzetta, Technician

Animal facility  
Emanuele Cavadini

#### 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 0302  
www.irb.unisi.ch info@irb.unisi.ch

©2009 Istituto di Ricerca in Biomedicina,  
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Pfenninger Solutions  
Communication Design  
Stampa / Printing: Tipo-Offset Aurora SA  
Carta / Paper:  
Copertina / Cover: Normaset Puro 240 gm<sup>2</sup>  
Pagine / Pages: Normaset Puro 120 gm<sup>2</sup>  
Tiratura / Running printing: 1'000

## T Cell Development

**Direttore di Laboratorio:**

Fabio Grassi, MD, PhD

Gli esperimenti compiuti nel laboratorio sono soprattutto improntati alla descrizione della trasduzione del segnale a differenti stadi di sviluppo della cellula T murina.

Un primo obiettivo è quello di definire i microdominii di trasduzione del segnale controllati dal recettore della cellula pre-T (pre-TCR) durante il differenziamento nel timo.

Un altro obiettivo del laboratorio è la definizione del controllo, da parte degli ioni Ca<sup>2+</sup>, della trasduzione del segnale in condizioni immunopatologiche mediate dalla cellula T associate ad infiammazione e distruzione tissutale. Infine, il laboratorio studia l'impatto dell'attivazione della cellula T sull'emopoiesi e sulla omeostasi ossea durante una reazione infiammatoria.

## T Cell Development

**Group Leader:**

Fabio Grassi, MD, PhD

*The experiments performed in the lab are principally focused on the characterization of signal transduction pathways at different developmental stages of the murine T cell.*

*A first aim is to define signaling microdomains, which are involved in transducing the signal by the pre-T cell receptor (pre-TCR) and promote T cell as well as thymus development.*

*A second aim pursued in the lab is to characterize signaling pathways controlled by Ca<sup>2+</sup> during immunopathological T cell responses leading to inflammation and tissue destruction. Another topic studied by our group is the impact of T cell activation during an inflammatory response on hematopoiesis and bone homeostasis.*

## Haematopoiesis

**Direttore di Laboratorio:**

Markus G. Manz, MD

Nel corso della vita, una piccola parte delle cellule staminali emopoietiche (HSCs) si auto-rigenera nel midollo osseo e genera tutte le cellule del sistema ematico e linfatico, sistema con un elevato ricambio cellulare. A causa della sua disponibilità immediata, attualmente l'emopoiesi è uno dei sistemi di differenziazione delle cellule staminali meglio studiati nei mammiferi adulti ed è quasi certamente paradigmatico nei confronti di altri processi fisiologici (ad esempio il fegato, la pelle e il sistema nervoso centrale) e patologici (tumori, leucemia) di distretti rigenerati dalle cellule staminali.

Al di là delle proprietà del modello usato per la ricerca di base, il trapianto di cellule staminali emopoietiche è finora l'unica terapia clinica con cellule staminali applicata con successo, e utilizzata principalmente per il trattamento di malattie ematologiche maligne o di immunodeficienze. Inoltre, le cellule staminali emopoietiche attualmente rappresentano la principale porta di accesso alle terapie geniche cliniche. Il processo di differenziazione gerarchico, che parte dalle HSC per raggiungere lo stadio di differenziazione cellulare implica la progressiva perdita delle capacità di auto-rigenerazione delle cellule, delle capacità di proliferazione e della diversità potenziale delle varietà cellulari. Nel laboratorio del Dr. Manz si stu-

dia la regolazione dell'emopoiesi e della linfopoiesi in condizioni normali ed infiammatorie e nel corso di neoplasie sia nell'uomo che nel topo.

Una profonda comprensione della preservazione e della differenziazione delle vie nervose partendo da cellule HSC e arrivando a cellule del sistema emopoietico mature, permetterà in futuro di acquisire nuove conoscenze e migliori metodologie terapeutiche per trattare le patologie del sistema ematopoietico e di quello immunitario.

## Haematopoiesis

**Group Leader:**

Markus G. Manz, MD

*Throughout life, a small fraction of hematopoietic stem cells (HSCs) self-renew in the bone marrow and generate all cells of the hemato-lymphoid system, a system with very high cellular turn-over. Because of its ready accessibility, hematopoiesis is currently one of the best studied mammal adult stem cell differentiation systems, and is likely paradigmatic for other physiologic (e.g. liver, skin, central nervous system) and pathologic (tumors, leukemia) stem cell regenerated compartments.*

*Beyond its model character for basic research, hematopoietic stem cell transplantation is so far the only successfully working clinical stem cell therapy, mostly applied for the treatment of malignant hematologic disease or immunodeficiencies. Also, hematopoietic stem cells currently provide the major gateway for clini-*

*cal gene therapy. The hierarchically structured differentiation process from HSCs to terminally differentiated cells involves progressive loss of self-renewal ability, proliferation capacity, and lineage differentiation potentials. In my laboratory, we are studying regulation of hematopoietic stem cell turn-over and hemato-lymphoid differentiation in physiologic steady-state conditions as well as in inflammation and neoplasia in both mice and men.*

*In depth understanding of maintenance and differentiation pathways from HSCs to mature cells of the hematopoietic system will eventually provide new insights and improved therapeutic methods to treat hematopoietic and immune system diseases.*

### Laboratorio / Lab

Ursula Schenk, PhD

Anna Casati, PhD student

Michela Frascoli, PhD student

Isabella Scheu, PhD student

Stefano Volpi, MD

### Laboratorio / Lab

Hitoshi Takizawa, PhD

Patrick Ziegler, PhD

C. Sekhar Boddupalli, PhD student

Chiara Borsotti, PhD student

Daniela Bossi, PhD

Dior Kingston, PhD student

Michael A. Schmid, PhD student

## Protein Folding & Quality Control

Direttore di Laboratorio:  
Maurizio Molinari, PhD

Fibrosi cistica, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, morbo di Creutzfeld-Jakob e diabete mellito. Questo è solo un elenco parziale delle centinaia di malattie aventi caratteristiche profondamente differenti, ma un'eziologia comune: la produzione di proteine anomale. Alcune di queste malattie sono ereditarie e la maggior parte di esse sono rare, perché colpiscono meno di un soggetto su 2000. Per alcune di esse, come accade ad esempio in tutte le sindromi neurodegenerative che colpiscono gli anziani, ci si aspetta un netto incremento di occorrenze nei prossimi decenni per via dell'aumento della longevità.

Le proteine sono le componenti fondamentali di tutte le cellule e comprendono diverse sostanze, come gli enzimi, gli ormoni e gli anticorpi, necessari al corretto funzionamento dell'organismo. Sono generate da un organello specializzato presente in tutte le nostre cellule chiamato reticolo endoplasmatico.

Per funzionare correttamente le proteine devono acquisire una struttura specifica all'interno del reticolo endoplasmatico attraverso una sequenza di processi rigorosamente controllati definiti ripiegamento delle proteine. Se la proteina non acquista la struttura corretta, verrà distrutta, con la conseguente

perdita delle funzioni che svolgendo ad uno stato patologico. Lo scopo del nostro lavoro è comprendere il modo in cui le nostre cellule sintetizzano le proteine, le modalità con cui viene assicurata l'acquisizione della struttura corretta, che cosa accade se ciò non avviene e come le proteine con una morfologia alterata vengono eliminate.

Crediamo fermamente che la comprensione dettagliata dei processi che regolano la sintesi delle proteine nelle nostre cellule consentirà di intervenire per alleviare i sintomi, o per ritardare l'insorgenza di una malattia e persino di arrestare e invertire il decorso della patologia per tutte le malattie causate da anomalie nell'acquisizione della forma funzionale ideale delle proteine.

## Protein Folding & Quality Control

Group Leader:  
Maurizio Molinari, PhD

*Cystic fibrosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington disease, Creutzfeld-Jakob's disease, diabetes mellitus. This is a very short selection of the several hundreds of human diseases with profoundly different traits but common aethiology: "protein misfolding". Several of these diseases are hereditary and most of them are rare, affecting less than 1 in 2000 individuals. For some of them, as an example for all neurodegenerative syndromes affecting old people, a sharp increase in frequency is*

*expected in the next decades due to the extension of the human life span. Proteins are fundamental components of all living cells and include many substances, such as enzymes, hormones, and antibodies that are necessary for the proper functioning of an organism.*

*They are fabricated in a specialized organelle present in all our cells and named the endoplasmic reticulum.*

*To be functional, proteins must acquire a specific structure in the endoplasmic reticulum in a series of tightly regulated processes defined as "protein folding". Failure to do so will result in the destruction of the defective protein and in the loss of its activity. The cell and the organism will eventually suffer as a consequence of the absence of this specific protein's function and this elicits a disease state.*

*The aim of our work is to understand how our cells fabricate the proteins. How correct protein folding is ensured, what happens if protein folding is not possible, how misfolded proteins are destroyed. We are convinced that a detailed knowledge of the processes that regulate protein production in our cells will allow intervention to alleviate symptoms, to delay disease onset and even to arrest and revert disease progression for all human pathologies caused by defects in acquisition of the functional protein shape.*

## Molecular Immunology

Direttore di Laboratorio:  
Silvia Monticelli, PhD

Per microRNA si intende una classe di piccoli RNA non codificanti, che si trovano in organismi molto diversi tra loro quali vermi, piante ed esseri umani, in cui operano soprattutto come inibitori dei geni che codificano le proteine. Lo sviluppo cellulare è regolato da una fitta rete di fattori di crescita e di trascrizione che determina funzioni, proliferazione, morte e maturazione delle cellule progenitrici. I microRNA sono particolarmente adatti per regolare rapidamente la concentrazione di proteine nelle cellule, come ci si attende che debba avvenire durante il processo di differenziamento cellulare; infatti, alcuni microRNA sono selettivamente espressi solo in determinati stadi dello sviluppo. Inoltre, in accordo con la scoperta che i microRNA modulano l'espressione dei geni, si è osservato che livelli alterati di espressione di particolari microRNA possono favorire lo sviluppo del cancro.

L'obiettivo dei nostri studi è 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 delle mast cellule. L'importanza di questi studi è data

dal fatto che le mast cellule sono cellule specializzate del sistema immunitario che risiedono nei tessuti come la pelle che sono più esposti all'ambiente esterno, e possono quindi svolgere il ruolo di sentinelle dell'organismo nei punti di possibile accesso degli antigeni.

Oltre ad essere di fondamentale importanza per la nostra comprensione della regolazione dell'espressione genica in generale, lo studio dei meccanismi molecolari che controllano il differenziamento delle mast cellule, la loro proliferazione e il loro funzionamento, presenta un potenziale sviluppo in applicazioni cliniche per il trattamento di allergia e asma, così come nel trattamento di mastocitosi maligne.

## Molecular Immunology

Group Leader:  
Silvia Monticelli, PhD

*MicroRNAs are a class of small, non-coding RNAs, found in organisms ranging from worms to plants and humans, where they function mostly as repressors of protein-coding genes. It is well known that cell development is controlled or modulated by an intricate network of growth and transcription factors that simultaneously regulate the commitment, proliferation, death and maturation of progenitor cells. MicroRNAs appear ideally suited to rapidly adjust protein concentrations in cells, as would be expected to be required during cell differentiation. Accordingly, certain*

*microRNAs are expressed in a stage-specific fashion. Moreover, consistent with the discovery that microRNAs modulate gene expression, altered microRNA expression has been found to affect cancer development. Indeed, altered expression of specific microRNAs has been shown to promote tumorigenesis.*

*The aim of our study is to understand the mechanisms of microRNA regulation, as well as the role played by microRNAs in the development and function of cells of the immune systems. Specifically, we are investigating the role played by microRNAs in mast cell differentiation and function. This is particularly important in view of the fact that mast cells are specialized cells of the immune system that reside particularly in tissues such as the skin that are more exposed to the environment, acting as sentinel cells at sites of antigen entry.*

*Besides being of fundamental relevance to our understanding of gene regulation, elucidation of the general molecular mechanisms that control mast cell differentiation, proliferation and functions have substantial potential for clinical application in the treatment of allergy and asthma, as well as of mast cell malignancies.*

## Laboratorio / Lab

C. Galli-Molinari, Researcher  
Riccardo Bernasconi, PhD student  
Tito Cali, PhD student  
Silvia Olivari, PhD student  
Omar Vanoni, PhD student  
Siro Bianchi, Technician  
Verena Calanca, Technician  
Tatiana Soldà, Researcher

## Laboratorio / Lab

R. J. Jove Mayoral, PhD student  
Nicole Rusca, PhD Student

## Cellular Immunology

**Direttore di Laboratorio:**  
Federica Sallusto, PhD

Le risposte immunitarie di tipo adattativo richiedono la tempestiva interazione tra diversi tipi di cellule in un micro-ambiente specifico. Nella reazione primaria le rare cellule specifiche hanno la necessità di massimizzare le possibilità di interagire e riconoscere l'antigene. Lo fanno circolando costantemente negli organi linfatici secondari dove sono stimulate da cellule dendritiche mature, cellule professioniste per la presentazione degli antigeni. Gli antigeni solubili sono in grado di raggiungere direttamente i linfonodi, ma nella maggior parte dei casi sono trasportati dalle cellule dendritiche che catturano l'antigene nei tessuti periferici e successivamente migrano nei linfonodi attraverso il sistema linfatico.

Uno degli obiettivi del laboratorio diretto dalla Dr. Sallusto è comprendere come il numero, la posizione e lo stato di attivazione delle cellule dendritiche regolano le reazioni immunitarie delle cellule T.

Il secondo obiettivo è quello di comprendere quali sono gli stimoli attraverso i quali le cellule dendritiche determinano la differenziazione delle cellule T in cellule effettrici di tipo Th1, Th2 o Th17 e come le capacità migratorie e le funzioni effettrici delle cellule T sono regolate in maniera coordinata. In passato il gruppo di

ricerca ha definito due popolazioni diverse di cellule T memoria: le cellule T della memoria centrale (TCM) che esprimono i recettori per migrare nei linfonodi e non hanno, o hanno scarsa, funzione effettrice, e le cellule T della memoria effettrice (TEM) che non hanno recettori per migrare nei linfonodi ma svolgono la funzione di effetto della risposta immunitaria nei tessuti periferici.

Nel laboratorio si studiano inoltre i meccanismi molecolari alla base delle proprietà delle cellule TCM e TEM, la loro eterogeneità e i segnali richiesti per la loro generazione e per il loro mantenimento. Siamo inoltre interessati alla definizione della popolazione delle cellule T memoria in differenti condizioni patologiche e fisiologiche per far luce sul ruolo di queste cellule nelle risposte immunitarie.

## Cellular Immunology

**Group Leader:**  
Federica Sallusto, PhD

*Specific immune responses require the timely interaction of various cell types within specific microenvironments. In the primary response the rare antigen specific naive T cells need to maximize the possibility of encounter with antigen. They do so by continuously recirculating through secondary lymphoid organs where they are stimulated by antigen-presenting mature dendritic cells (DCs). Soluble antigens can reach the lymph node directly but in most cases they are carried by*

*migrating DCs that capture antigen in peripheral tissues and subsequently move through the lymphatics to the draining lymph node.*

*One goal of our laboratory is to understand how the number, localization and activation state of DCs in the lymph node impact on T cell priming and immune responses. A second goal of our research is to dissect the signals by which DCs determine differentiation of proliferating T cells towards the Th1, Th2 or Th17 lineage and how migratory capacity and effector function are coordinately regulated in differentiating T cells. Based on their migratory capacity and effector function we have originally characterized two subsets of memory T cells: central memory T cells (TCM) express homing receptors for lymph nodes and have no or low level effector function. In contrast effector memory T cells (TEM) lack lymph node receptors and have immediate effector function.*

*We are investigating the molecular basis underlying the functional properties and the differentiation potential of TCM and TEM, their heterogeneity and the signals required for their generation and maintenance. We are also interested to define the composition of memory subsets in different pathological and physiological conditions to gain insights into the role these subsets play in the immune responses.*

## Signal Transduction

**Direttore di Laboratorio:**  
Marcus Thelen, PhD

La migrazione cellulare è fondamentale per lo sviluppo e la sopravvivenza degli organismi pluricellulari. In genere, le singole cellule si muovono a seguito della ricezione di segnali per raggiungere la propria destinazione. Il processo richiede polarizzazione, ovvero la formazione lungo l'asse di attrazione, di un fronte morfologicamente distinto dalla parte posteriore della cellula.

Una finalità delle nostre ricerche è comprendere come la ricezione di segnali esterni si traduce in altrettanti segnali all'interno della cellula che inducono il rimodellamento dell'actina e del citoscheletro e provocano l'attivazione di molecole di adesione.

La migrazione dei leucociti è in gran parte regolata dalle chemochine e dai relativi recettori. La migrazione di cellule che esprimono recettori selettivi è ulteriormente controllata dalla secrezione localizzata di chemochine. Questo meccanismo è fondamentale sia per l'omeostasi immunitaria che per la risposta immunitaria a fenomeni acuti e cronici come le infiammazioni. Inoltre, questo meccanismo viene utilizzato da cellule tumorali per metastatizzare negli organi distali.

## Signal Transduction

**Group Leader:**  
Marcus Thelen, PhD

*Cell migration is essential for development and survival of multicellular organisms. Generally, single cells move along cues to reach their destination. The process requires polarization, i.e. the formation of a morphologically distinct front and rear end of the cell along the axis of attraction. The intracellular pathways that sense the attracting signal and transduce it into remodeling of the actin cytoskeleton and the sequential activation of adhesion molecules is a central focus of our research.*

*Leukocyte trafficking is largely regulated by chemokines and their respective receptor. Migration of cells expressing subsets of receptors is further controlled by spatially restricted secretion of chemokines. The mechanism is important for immune homeostasis, but is also essential for acute and chronic immune responses such as inflammation. In addition, some cancer cells appear to use the chemokine systems for metastasis.*

### Laboratorio / Lab

Eva V. Acosta-Rodriguez, PhD  
Martina Beltramello, PhD  
Nina Chevalier, MD  
Thomas Duhon, PhD  
Annalisa Macagno, PhD  
Christina Zielinski, MD  
Dirk Baumjohann, PhD student  
Rebekka Geiger, PhD student  
Andrea Reboldi, PhD student  
Francesca Ronchi, PhD student  
Luana Perlini, Technician

### Laboratorio / Lab

Sylvia Thelen, PhD  
Tiziana Apuzzo, PhD student  
Elisabetta Cameroni, PhD  
Ulrike Naumann, PhD student  
Silvia Volpe, PhD student



## Chemokines

**Direttore di Laboratorio:**  
Mariagrazia Uguccioni, MD

La ricerca svolta nel laboratorio “Espressione e Funzione delle Chemochine” è rivolta allo studio delle CHEMOCHINE sia in fisiologia che in patologia.

Le chemochine sono prodotte in modo costitutivo o per induzione specifica praticamente in tutti i tessuti del corpo umano, e la migrazione dei leucociti nei tessuti è in gran parte determinata dalla loro risposta alle chemochine.

Mentre le specificità e gli effetti delle chemochine sui recettori selettivi sono ben definiti, è ancora da chiarire il modo in cui le cellule integrino i messaggi provenienti da diverse chemochine che sono prodotte *in vivo* nello stesso momento, sia in condizioni fisiologiche, che patologiche. Gli studi condotti dal laboratorio diretto dalla Dr.ssa Uguccioni hanno consentito di identificare un nuovo meccanismo di regolazione della migrazione leucocitaria. Molte chemochine, che singolarmente non hanno alcun effetto su un determinato recettore, possono aumentare notevolmente la reattività cellulare all’agonista selettivo.

Questi studi hanno dimostrato che le reazioni controllate dai recettori CCR7 e CCR4 possono essere potenziate da chemochine sinergiche. Esperimenti *in vitro* hanno evidenziato la formazione di complessi eteromerici, evidenza che suggerisce come tali complessi siano responsabili dell’effetto

sinergico osservato. Le chemochine che inducono il sinergismo, possono legarsi solamente in presenza degli agonisti selettivi del recettore. Questo comporterebbe modifiche nella morfologia del recettore permettendone l’attivazione, o in alternativa, il complesso eterometrico potrebbe bloccare l’agonista selettivo in una conformazione migliore per l’attivazione del recettore.

L’ipotesi attuale è che il sinergismo indotto dalle interazioni tra chemochine possa rappresentare un fenomeno più ampio di quello osservato fino ad ora ed in grado di regolare positivamente diverse funzioni cellulari. Studi *in vitro* di approfondimento sono in corso per comprendere in dettaglio i meccanismi che regolano queste attività, certi che la comprensione dei fenomeni di controllo della risposta cellulare indotta dalle chemochine possa contribuire a chiarire i meccanismi patogenetici che sono alla base sia delle infiammazioni croniche che dello sviluppo tumorale.

## Chemokines

**Group Leader:** Mariagrazia Uguccioni, MD

*Our research interest remains focused on CHEMOKINE activities in physiology and pathology, with emphasis on mechanisms governing the fine tuning modulation of their expression and activity. Chemokines are produced constitutively or upon specific induction in virtually all tissues of the human body. The migration of leukocytes at the site of inflamma-*

*tion is largely determined by their response to chemokines.*

*While the chemokine specificities and expression patterns of chemokine receptors are well defined, it is still a matter of debate how cells integrate the messages provided by different chemokines that are concomitantly produced in physiological or pathological situations in vivo. Previous work from our laboratory identified a novel regulatory mechanism of leukocyte trafficking. Many chemokines, which per se have no effect on a particular chemokine receptor, can greatly augment the cellular response to specific receptor agonist(s).*

*The studies undergone in our laboratory demonstrated that the responses mediated by the CCR7 and CCR4 agonists could be enhanced by unrelated, non-agonistic chemokines. Western blot and binding experiments have shown the formation of heteromeric complexes suggesting these complexes as the cause of the observed synergism. Synergy-inducing chemokines could bind only in the presence of selective receptor ligands. This would induce conformational changes of the receptor enabling triggering, or conversely, the heterocomplex could lock the agonist into a higher-affinity conformation.*

*We have hypothesized that the synergism induced by heteromeric chemokine interactions may be a widespread phenomenon, positively regulating diverse chemokine activities such as chemotaxis, cellular adherence, receptor internalization, and protein kinase phosphorylation. Therefore, we are conducting additional in vitro studies to dissect*

*in detail the mechanisms governing these activities. In addition, we study the breakdown in the control of leukocyte mobilization, induced by chemokines, which contributes to the pathogenesis of chronic inflammation as well as tumour development.*

## Structural Biology

**Direttore di Laboratorio:**  
Luca Varani, PhD

Ogni molecola ha bisogno di assumere una determinata forma tridimensionale (struttura) per funzionare e il funzionamento, solitamente, richiede l’interazione con altre molecole. La caratterizzazione della struttura molecolare e delle sue interazioni è importante quindi per comprendere i meccanismi cellulari e per sviluppare strategie per interferire con essi qualora necessario.

La biologia strutturale studia la struttura atomica delle molecole e le loro proprietà termodinamiche. Il gruppo del Dr. Varani utilizza approcci computazionali, biochimici e biofisici per determinare la struttura delle proteine e dell’RNA nonche’ le loro interazioni con altre proteine, con gli RNA e con piccole molecole. Lo scopo finale è quello di contribuire allo sviluppo di nuovi farmaci per le malattie infettive.

Il gruppo ha iniziato le sue attività a ottobre del 2007. Gli attuali progetti riguardano: il ruolo delle interazioni tra piccole molecole e RNA nella demenza frontotemporale; la determinazione della struttura dei recettori per il citomegalovirus (una delle principali cause di difetti congeniti) e la caratterizzazione delle interazioni anticorpo-proteina nell’infezione da virus Dengue, malattia che ogni anno colpisce milioni di persone nelle regioni tropicali.

## Structural Biology

**Group Leader:** Luca Varani, PhD

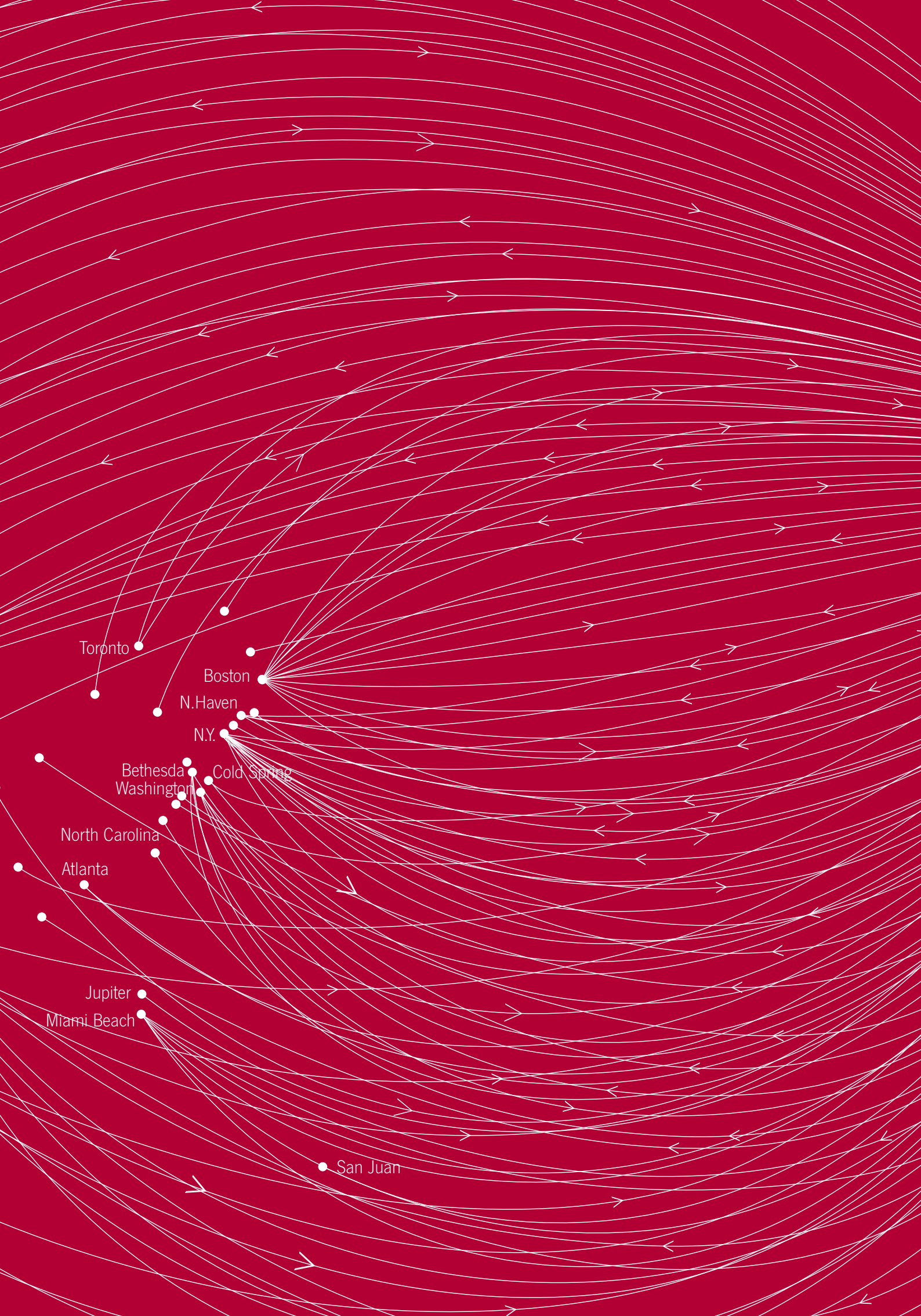
*Each molecule in a living organism needs to adopt a specific three-dimensional shape (structure) to function, which usually requires interaction with other molecules. Characterizing molecular structures and their interactions is therefore important to understanding the cellular mechanisms and develop strategies to interfere with them when necessary.*

*Studying the atomic details of molecular conformations as well as their thermodynamic properties is the scope of structural biology. Our group uses computational, biochemical and biophysical tools to determine the structure of proteins and RNA and to characterize their interactions with other proteins, RNAs and small molecules.*

*The ultimate goal is to help design new molecules (drugs) to treat infectious disease. The group was started in October 2007. Current projects involve the study of RNA-small molecule interactions in Frontotemporal dementia; determining the structure of protein receptors in cytomegalovirus (a major cause of birth defects) and characterizing antibody-protein interactions in the Dengue virus, a disease which every year affects millions of people in tropical regions.*

### Laboratorio / Lab

Valentina Cecchinato, PhD  
Katrin Kuscher, PhD student  
Milena Schiraldi, PhD student  
Daniel Venetz, MD, PhD student  
D. Bottinelli, undergraduate student  
M. G. Danelon, Technician  
Luisa A. Luigina Stefano, PhD



Toronto

Boston

N.Haven

N.Y.

Bethesda  
Washington

Cold Spring

North Carolina

Atlanta

Jupiter

Miami Beach

San Juan