



Fondazione IRB Rapporto 2010 IRB Foundation Report 2010

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

Sommario

Index

2

Prefazione

Foreword

10

Gruppi di Ricerca

Research Groups

26

La Fondazione

The Foundation

29

Dati Finanziari 2010

Financial Data 2010

32

Programma Internazionale

di Dottorato

International PhD Programme

33

Pubblicazioni 2010

Publications 2010

Prefazione

Foreword

Giorgio Nosedà

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB), che ha due sedi, in Via Vela e in Via Murate a Bellinzona, ha festeggiato i suoi primi 10 anni di attività con una cerimonia che si è tenuta il 5 novembre 2010 al Teatro Sociale di Bellinzona alla presenza di autorità cantonali e comunali, del Dr. Mauro Dell'Ambrogio, Segretario di Stato per l'Educazione e la Ricerca (SER), del Prof. Piero Martinoli, presidente dell'Università della Svizzera Italiana (USI), dei rappresentanti delle Fondazioni sostenitrici, di donatori e di molti invitati.

È stata un'occasione per riandare al recente passato e per costatare i progressi compiuti nel breve tempo di vita dall'IRB, che conta attualmente 8 gruppi di ricerca con circa 80 collaboratori.

Nel suo rapporto del mese di febbraio 2010 il Consiglio scientifico ha espresso un lusinghiero giudizio:

"L'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona continua ad avere fama mondiale e deve essere elogiato per l'eccellenza e la produttività in aree di ricerca di grande importanza. Il valore della ricerca è testimoniato da pubblicazioni e forte impatto (oltre 250 a partire dall'anno 2000 nelle migliori riviste internazionali "peer reviewed" con un "impact factor" medio di 11,5) nel campo della ricerca biomedica, con evidenti progressi negli approcci tecnologici e costanti successi nel campo della salute per quel che concerne le malattie in-

fettive, le vaccinazioni, le patologie autoimmuni e altre malattie".

Sono stati ottenuti 10 brevetti, concessi in licenza alla ditta Humabs, che nel 2010 ha trasferito la sua sede dagli Stati Uniti a Bellinzona, aprendo due laboratori di ricerca nella sede dell'IRB in Via Murate.

Mi preme ricordare che l'IRB è membro fondatore dell'Istituto

professore ordinario di Immunologia presso quel prestigioso ateneo nel 2009. In base a questo accordo, l'IRB ospiterà studenti di dottorato e di master dell'ETHZ, che mette pure a disposizione i suoi uffici per la protezione della proprietà intellettuale.



Svizzero di Ricerca sui vaccini, assieme al Politecnico federale di Losanna (EPFL), alla Facoltà di medicina dell'Università di Losanna (UNIL) e al Ludwig Institute, pure di Losanna.

Un contratto di "partnership" con il Politecnico federale di Zurigo (ETHZ) è stato firmato nel 2008 e il direttore dell'IRB, Antonio Lanzavecchia, è stato nominato

Nel mese di aprile 2010 il Gran Consiglio ticinese ha decretato l'affiliazione dell'IRB all'Università della Svizzera Italiana, ciò che permetterà il finanziamento regolare dell'istituto da parte del Cantone sulla base di un mandato di prestazione, e speriamo in un prossimo futuro anche il riconoscimento da parte dell'USI della Scuola dottorale, che conta attualmente una

L'IRB pubblica anche un rapporto scientifico dettagliato. Una copia dell'edizione 2010 è disponibile su richiesta.

The IRB publishes a Scientific Report and copies of the edition 2010 are available upon request.

trentina di studenti, con lezioni tenute da docenti provenienti dalla Svizzera, dall'Europa, dagli Stati Uniti e dal Giappone, e che ha permesso a 40 studenti di ottenere il dottorato presso università svizzere e estere. Inoltre si prevede che l'IRB svolgerà un ruolo importante nella progettata "Master Medical School" dell'Università della Svizzera Italiana.

L'IRB collabora con numerosi Atenei in Svizzera e all'estero, ha associato nelle sue sedi i laboratori dell'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI) e recentemente anche il Neurocentro dell'Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), e collabora pure con l'Istituto di Scienze Computazionali dell'USI di Lugano, con il Laboratorio Cantonale di Microbiologia (LCM) di Bellinzona e con l'Istituto Cantonale di Patologia (ICP) di Locarno. Il budget annuale ammonta a 14-16 milioni di franchi l'anno, provenienti da enti pubblici (Confederazione, Cantone, Città), da Fondazioni private, in particolare dalle Fondazioni Horten e Gusatv & Ruth Jacob e da altri donatori. Le "applications" dei ricercatori hanno permesso di ottenere "grants" altamente competitivi da agenzie quali il Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica, la Comunità Europea, il National Institute of Health degli Stati Uniti, la Bill and Melinda Gates Foundation ed altre Fondazioni private svizzere e internazionali, che hanno contribuito a finanziare circa il 45% del budget dell'istituto.

La costante crescita dei nostri collaboratori e di quelli degli istituti associati rende necessaria la costruzione di una nuova sede, per la quale è stato approntato un progetto di fattibilità da parte dell'architetto Mario Campi, che già aveva progettato i nuovi laboratori del Politecnico Federale di Zurigo Höngg.

Il Municipio di Bellinzona ha pubblicato il Messaggio per la concessione di una superficie di 13.000 m² sull'ex-campo militare, nel frattempo approvato dal Consiglio comunale (28 febbraio 2011). Ci sono segnali di resistenza ma confidiamo che si possa realizzare a Bellinzona un'opera di grande importanza per continuare a operare bene, per ottenere nuovi successi nel campo delle scienze della vita e per il futuro della Città e dell'intero Cantone. Nel frattempo è nostro compito farci carico di nuove responsabilità per ulteriormente migliorare il nostro lavoro di ricerca. Da ultimo, non vorrei dimenticare di sottolineare il contributo eccezionale e decisivo dei nostri finanziatori, in particolare degli enti pubblici e delle Fondazioni Horten e Jacob, e di ringraziare i membri del Consiglio di Fondazione, il Direttore e tutto il personale per l'eccellente collaborazione in un ambiente moderno, dinamico e simpatico.

*Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà,
Presidente Consiglio di Fondazione IRB
Bellinzona, Giugno 2011*

The Institute for Research in Biomedicine, which occupies two buildings, Via Vela and Via Murate, in Bellinzona, celebrated its first ten years of activity with a ceremony that took place on November 5th, 2010 at the Teatro Sociale in Bellinzona in the presence of the cantonal and communal authorities, the State Secretary for Education and Research (SER), Dr. Mauro Dell'Ambrogio, the President of the University of Italian Switzerland (USI), Prof. Piero Martinoli, some representatives from our supporting foundations, private donors as well as many other guests. This event was a wonderful opportunity to look over our achievement and to list the progresses and advances already made since the creation of the IRB, which currently hosts 8 research groups with more than 80 employees.

In its report from February 2010, the Scientific Council of the IRB has expressed this gratifying opinion: "The Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona continues to have an excellent worldwide reputation and should be praised for its excellence and its productivity in research. Its scientific quality is validated by their numerous publications in the field of biomedical research (more than 250 since 2000 in the highest scientific peer-reviewed international journals with an average impact factor of 11.5), by progresses in their methodological approaches and constant advances in health such as in infectious diseases, vaccination, autoimmune pathologies and associated diseases".

Ten patents were registered and licensed to the Humabs company, which transferred its headquarters from the United States to Bellinzona in 2010, occupying two research laboratories at the IRB, Via Murate.

The IRB is also a founding member of the Swiss Vaccine Research Institute (SVRI), along with the Swiss Federal Institute of Technology Lausanne (EPFL), the Faculty of Medicine of the University of Lausanne (UNIL) and the Ludwig Institute also in Lausanne. A partnership with the Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETHZ) was initiated in 2008 and the IRB Director, Antonio Lanzavecchia, was appointed Professor of Immunology at this prestigious institution in 2009. This partnership will permit the IRB to host doctoral and master students from the ETHZ, which in return will provide support regarding the IRB Intellectual Property issues. In April 2010, the High Council from Tessin approved the affiliation of the IRB to the University of Italian Switzerland. This affiliation will permit IRB constant financing from the Canton in forms of services, and hopefully in the near future, the recognition by USI of the IRB PhD program, which currently counts around 30 students who follow lectures given by scientific experts coming not only from Switzerland, but also from Europe, the United States and Japan. Since the IRB creation, more than 40 students have obtained their doctoral degree at Swiss and foreign universities. Moreover, it is planned that the IRB will play an important role in the development of

the "Master Medical School" at the University of Italian Switzerland. The IRB collaborates with numerous Swiss and foreign institutions. It also shares its headquarters with the Institute of Oncology of Southern Switzerland (IOSI) and very recently with the Neurocentre from the Cantonal Hospital (EOC), and collaborates with the Institute for Computational Sciences at the University in Lugano, the Institute of Microbiology (LCM) in Bellinzona and the Cantonal Institute of Pathology in Locarno.

The IRB annual budget reaches around 14-16 Million CHF thanks to public institutions (Confederation, Canton and City) and private foundations, in particular the Helmut Horten Foundation and the Jacob Foundation but also individual sponsors. Moreover, extremely competitive research grant applications permit the receipt of funding from agencies such as the Swiss National Science Foundation, the European Union and the National Institute of Health from the USA or the Bill & Melinda Gates Foundation and other private Swiss and foreign foundations, which contribute up to around 45% of the IRB budget.

The constant growth of the IRB and its associated institutes renders the necessary construction of a new building, for which the IRB has commissioned a feasibility study with the architect Mario Campi, who recently designed the new ETH laboratories in Höngg. For this project, the Municipality of Bellinzona has decided to concede the 13'000 m² surface of the ex-military campus, a decision that

was accepted by the Town Council (February 28, 2011). Unfortunately, some opposition was raised. However, we trust that the realization of such an important construction will allow us to continue to work in good conditions and to obtain further successes in the life sciences for the development of the City and of the whole Canton. In the mean time, we will continue to give our best to further improve our research work.

Finally, I would like to underline the exceptional and essential contribution from our core funding, in particular from the public institutions and from the Helmut Horten and Jacob Foundations, and thank the members of the IRB Foundation Council, the IRB Director and all the IRB personnel who contribute to the excellent collaboration in a modern, dynamic and pleasant environment.

*Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà,
President of the IRB Foundation Council
Bellinzona, June 2011*

Antonio Lanzavecchia

Questo rapporto coincide con il decimo anniversario della fondazione dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina, un evento che è stato celebrato con una serie d'iniziativa scientifica e pubbliche organizzate dal Direttore della Comunicazione, Thomas Brooks, durante l'anno 2010. Sul versante scientifico, l'IRB ha organizzato a Lugano il congresso delle Società Biologiche Svizzere USGEB, il congresso della Società Svizzera di Allergologia e di Immunologia e l'"11th International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology: Forum of Vaccine Science". In occasione di quest'ultimo simposio, che ha visto la partecipazione di più di 800 scienziati, è stata fondata la Società Internazionale di Cellule Dendritiche e Scienza dei Vaccini, con l'obiettivo di incrementare la ricerca nel campo dell'immunologia umana e di promuovere nuovi metodi per la produzione di vaccini. Sono state organizzate diverse iniziative pubbliche: una giornata delle porte aperte all'IRB, una mostra fotografica sulle malattie legate alla povertà con scatti di Ivo Saglietti, una mostra sulla storia dell'immunologia, ed un evento al Teatro Sociale di Bellinzona.

Negli ultimi due anni l'IRB ha raggiunto una migliore integrazione nell'ambiente accademico svizzero. Nel corso dell'anno l'IRB è stato affiliato all'Università della Svizzera Italiana (USI) e il suo Direttore è stato nominato professore di Immunologia Umana



al Politecnico Federale di Zurigo. Inoltre Maurizio Molinari e Federica Sallusto sono ora docenti nel programma di dottorato congiunto tra l'Università e il Politecnico di Zurigo, un fatto che facilita il reclutamento di studenti.

L'IRB continua a formare dottorandi iscritti alle università svizzere e italiane. Gli studenti di dottorato beneficiano di frequenti seminari e journal club condotti dai ricercatori e dagli ospiti dell'IRB, di un prestigioso corso di dottorato finanziato con il contributo dalla fondazione Gustav & Ruth Jacob. Questi studenti rappresentano la forza trainante dell'IRB e godono dell'atmosfera aperta e amichevole di un istituto internazionale dove la lingua ufficiale è l'inglese. Attualmente l'Istituto ospita 25

dottorandi e più di 40 hanno completato in questi primi dieci anni la loro formazione. Neo dottorati e senior postdoc che hanno lasciato l'IRB hanno trovato lavoro in prestigiose istituzioni in Europa, America e Asia.

Attualmente l'IRB ospita otto gruppi di ricerca guidati da Fabio Grassi, Antonio Lanzavecchia, Maurizio Molinari, Silvia Monticelli, Federica Sallusto, Marcus Thelen, Mariagrazia Ugucioni e Luca Varani. L'IRB è riconosciuto come un centro di competenza nel campo dell'immunologia umana. I ricercatori dell'IRB hanno dato un importante contributo allo studio delle cellule dendritiche, dei meccanismi di attivazione, differenziazione e migrazione dei linfociti, ed hanno sviluppato

nuovi metodi per l'analisi delle cellule T e B specifiche. La ricerca negli ultimi due anni ha prodotto una serie di interessanti risultati. Tra questi ricordo in particolare il ruolo dell'ATP nel bilanciare l'attività di cellule infiammatorie e soppressive, la caratterizzazione di nuovi meccanismi che i virus utilizzano per infettare le nostre cellule, i meccanismi di protezione e immunopatologia nell'infezione da virus Dengue, la caratterizzazione di anticorpi neutralizzanti i virus influenzali e l'identificazione di una popolazione di linfociti T dedicati all'immunità nella cute. I ricercatori dell'IRB hanno creato una rete di collaborazioni con istituti in Europa, America e Asia. I contributi per la ricerca ricevuti dal Fondo Nazionale Svizzero, dall'Unione Europea, dal Consiglio Europeo per la Ricerca, dalla Bill & Melinda Gates Foundation, e dal National Institutes of Health statunitense attestano il successo ottenuto dai nostri ricercatori. L'IRB è anche membro dello Swiss Vaccine Research Institute (SVRI) e dell'Institute for Arthritis Research (IAR).

L'IRB ha recentemente ricevuto un generoso sostegno da una fondazione privata per reclutare un nuovo gruppo di ricerca nel campo dell'infiammazione cronica e delle malattie osteoarticolari. Questo contributo permetterà inoltre di migliorare i servizi centralizzati di citofluorimetria e di microscopia confocale, e di allestire un laboratorio per high throughput

screening e per la produzione di proteine ricombinanti. Le tecnologie per la produzione di anticorpi monoclonali umani sviluppate e brevettate dall'IRB sono state validate nel campo delle malattie infettive ed autoimmuni e sono state date in licenza ad una società, Humabs BioMed SA, che si è trasferita nel gennaio 2011 dagli Stati Uniti a Bellinzona, dove ha aperto nuovi laboratori di ricerca. In questo modo l'IRB dimostra la capacità di agire come un incubatore per le aziende biotecnologiche.

L'Istituto continua a contare su un generoso finanziamento di base da parte della Fondazione Helmut Horten, della Città di Bellinzona, del Cantone Ticino e della Confederazione Svizzera. La nostra gratitudine va anche alle Fondazioni ed ai sostenitori che aiutano l'IRB con donazioni e borse di studio e ci auguriamo che i progressi ed i successi dell'Istituto premieranno la loro dedizione al progresso della scienza.

*Prof. Dr. med. Antonio Lanzavecchia,
Direttore
Bellinzona, Giugno 2011*

This report witnesses the tenth anniversary of the Institute for Research in Biomedicine (IRB) that was celebrated with a series of scientific and public initiatives organized by our Director of Communication, Thomas Brooks, throughout 2010. On the scientific side, the IRB organized the

2010 USGEB meeting of the Swiss Biological Societies in Lugano, the annual congress of the Swiss Society for Allergology and Immunology and the 11th International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology: Forum of Vaccine Science. At this last meeting, that had more than 800 scientists in attendance, the International Society for Dendritic Cells and Vaccine Science was launched with the aim of fostering research in human immunology and to promote new approaches to vaccine discovery. Public initiatives included an IRB open day, exhibitions of photographs on poverty related diseases by Ivo Saglietti and the History of Immunology, as well as an event in the Teatro Sociale in Bellinzona. The last two years witnessed an increased integration of the IRB into the Swiss academic environment. In 2009, the IRB became affiliated with the Università della Svizzera Italiana (USI) and I was appointed Professor of Human Immunology at the Swiss Federal Institute of Technology Zurich. Maurizio Molinari and Federica Sallusto became faculty members of the joint ETH/UNIZH graduate program, which further facilitates recruitment of PhD students. The IRB continues to play a role in education by training PhD students enrolled in Swiss and Italian Universities. IRB students benefit from formal lectures by Group Leaders, regular journal clubs and a world-class PhD lecture course supported by the Gustav & Ruth Jacob Foundation. PhD students remain the driving force of the IRB and enjoy the open and friendly atmosphere

of an English-speaking institute. At present, 25 graduate students work at the IRB and more than 40 have completed their training to date. Fresh doctorates, as well as senior postdocs, leaving the IRB have secured excellent positions in leading institutions in Europe, the USA and Asia.

Currently the IRB hosts eight research groups led by Fabio Grassi, Antonio Lanzavecchia, Maurizio Molinari, Silvia Monticelli, Federica Sallusto, Marcus Thelen, Mariagrazia Ugucioni and Luca Varani. The IRB is internationally recognized as a center of competence in human immunology. IRB researchers have pioneered studies on human dendritic cells, T cell activation, differentiation and migration, and have developed new methods for high throughput analysis of T and B cell repertoires. At the same time, research is performed in the mouse system when this is most appropriate or the only experimental system available. The research in the last two years has produced a variety of interesting results. Among those are the role of ATP in balancing inflammatory and suppressor cells; the characterization of protective and pathogenic antibodies elicited by Dengue virus; the exploitation by Coronaviruses of a cellular quality control pathway to replicate the viral genome; the characterization of pan influenza neutralizing antibodies; and the identification of a novel subset of effector T cells dedicated to skin immunity.

IRB scientists have established an effective network of collaborations with leading institutions in Europe, America and Asia. The grants

received from the Swiss National Science Foundation, the European Union, the European Research Council, the Bill & Melinda Gates Foundation, and the US National Institutes of Health also attest to their success. Our scientists are also supported by the Swiss Vaccine Research Institute (SVRI) and the Institute for Arthritis Research (IAR). The IRB recently received a generous support from a private foundation to recruit a Group Leader working on chronic inflammation and bone disease, improve the flow cytometry and imaging facilities, and develop an antigen production facility.

The technologies to make human monoclonal antibodies have been validated in multiple projects on infectious and autoimmune diseases and were licensed by the IRB to a startup company, Humabs, that moved in January 2011 from the USA to Bellinzona, where it has established research laboratories. In this way the IRB has shown the capacity to act as an effective incubator for biotech companies.

The Institute is especially fortunate to receive core funding from its main sponsors, the Helmut Horten 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.

Prof. Dr. med. Antonio Lanzavecchia
Bellinzona, June 2011





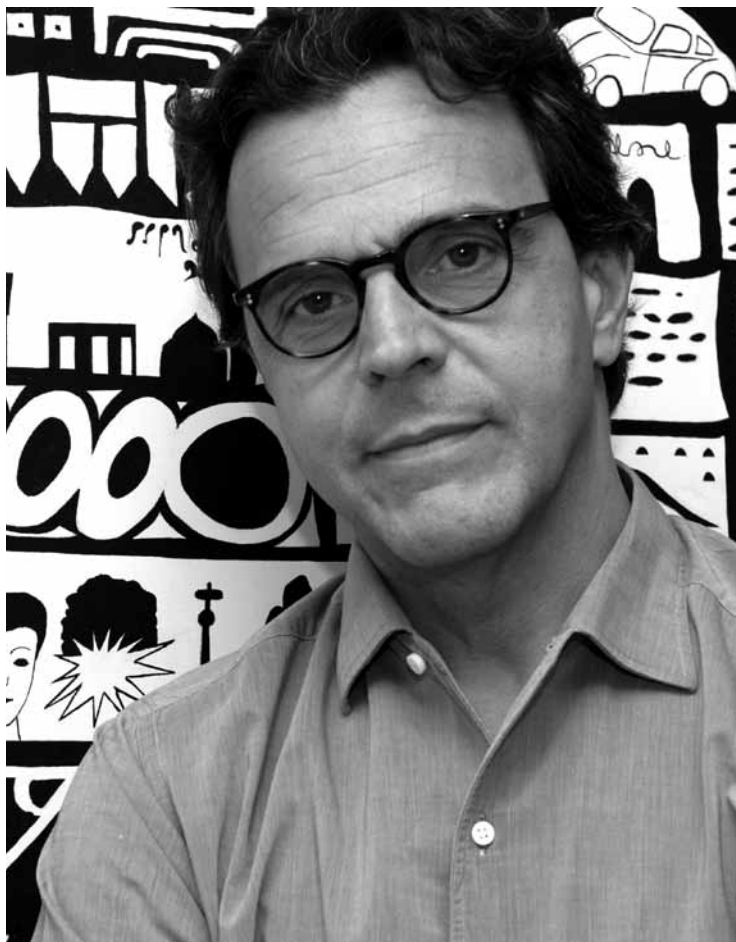
Gruppi di Ricerca *Research Groups*

Fabio Grassi, MD, PhD

Direttore di Laboratorio
/ Group Leader

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. E' 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). E' 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.

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 physiolo-

gy, including protein and membrane trafficking, signal transduction, control of cell growth and intercellular communications during T cell development and in immunopathological conditions.

Differenziamento delle cellule T

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 inserito negli acidi nucleici durante la replicazione e la trascrizione del DNA. L'ATP può anche essere rilasciato dalle cellule eucariote ed agire come molecola segnale in modo autocrino / paracrino mediante l'attivazione di recettori purinergici P2 nella membrana plasmatica. La ricerca del laboratorio si concentra sulla regolazione purinergica della fisiologia della cellula T, ossia della regolazione della stimolazione da parte del TCR, dell'espressione genica e del differenziamento in diverse fasi dello sviluppo. Il metabolismo cellulare regola la funzione ed il differenziamento della cellula T, e la sua modulazione potrebbe essere sfruttata per manipolare la risposta immunitaria adattativa. La stimolazione della cellula T da parte dell'antigene determina l'influsso di ioni Ca^{2+} , che inducono sintesi ossidativa di ATP nei mitocondri. L'ATP rilasciato in seguito a stimolazione del TCR contribuisce all'attivazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) in modo autocrino attraverso i recettori P2X. L'inibizione di questo segnale purinergico autocrino determina anergia della cellula T e favorisce la polarizzazione della cellula CD4 naive verso il fenotipo T regolatorio immunosoppressivo. Pertanto, l'antagonismo farmacologico dei recettori P2X è in grado di modulare la risposta immunitaria adattativa. Gli esperimenti condotti in laboratorio sono finalizzati alla comprensione del ruolo del "signaling" purinergico nel condizionamento funzionale della cellula T in diversi microambienti tissutali.

T Cell Development

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. ATP can also be released by eukaryotic cells and act 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. Cellular metabolism regulates T cell function and differentiation, and its targeting might be exploited to manipulate adaptive immune responses. T cell stimulation by cognate antigen determines early Ca^{2+} influx, which cause a burst of oxidative ATP synthesis in the mitochondria. ATP released upon TCR triggering contributes to the activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) through P2X receptors in an autocrine manner. Inhibition of this autocrine purinergic signalling determines T cell anergy and favors polarization of naïve $CD4^+$ cells toward the immunosuppressive regulatory T cell fate. Therefore, pharmacological P2X antagonism might alter adaptive immune system responsiveness. The experiments conducted in the lab are aimed at understanding the role of purinergic signalling in conditioning T cell function in distinct tissue microenvironments.

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Fabio Grassi, MD, PhD

> fabio.grassi@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Michela Frascoli, PhD student - Jessica Marcandalli, Diploma student

- Michele Proietti, MD - Tanja

Rezzonico Jost, PhD student - Ursula

Schenk, PhD - Giulia Siciliano, PhD student

Antonio Lanzavecchia, MD

Direttore di Laboratorio

/ Group Leader

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, è stato membro del Basel Institute for Immunology e dal 1999 è direttore e fondatore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. Ha insegnato presso l'Università di Genova e di Siena e dal 2009 è professore di Immunologia Umana al Politecnico Federale di Zurigo. È membro dell'Organizzazione Europea di Biologia Molecolare (EMBO) e membro del Royal College of Physicians ed ha ricevuto la medaglia d'oro EMBO nel 1988 e il premio Cloëtta nel 1999. 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 at the University of Pavia where he specialized in Paediatrics and in Infectious Diseases. From 1983 to 1999, he was a Member of the Basel Institute for Immunology and since 1999 he is the founding Director of the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona. He has been teaching at the University 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 in 1988 and the Cloëtta prize in 1999, Antonio Lanzavecchia has 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.

Regolazione del sistema immunitario

Negli ultimi anni la nostra ricerca si è concentrata su tre temi principali. Il primo è l'impatto dell'immunità innata sulla risposta adattativa, con particolare riguardo ai meccanismi di attivazione delle cellule dendritiche e alla produzione di citochine polarizzanti. Il secondo è il ruolo della forza del segnale nell'attivazione dei linfociti T e B e nella generazione di cellule effettrici e di memoria. Il terzo è lo sviluppo di nuovi metodi per analizzare il repertorio dei linfociti B della memoria e delle plasmacellule e per isolare anticorpi monoclonali umani. Attualmente stiamo applicando questi metodi per studiare l'organizzazione e il mantenimento della memoria B dell'uomo, per investigare la patogenesi delle malattie autoimmuni e per individuare epitopi conservati nei patogeni mediante l'isolamento di anticorpi monoclonali neutralizzanti ad ampio spettro. Siamo convinti che un'analisi sistematica della risposta T e B dell'uomo ai patogeni potrà aiutare a progettare nuovi vaccini. Abbiamo chiamato questo approccio "analytic vaccinology" in quanto si propone di produrre nuovi vaccini utilizzando informazioni derivate dall'analisi della risposta immunitaria.

Immune regulation

In recent years our research has focused on three main themes. The first is the impact of innate immunity on the adaptive immune response, with special emphasis on the activation of dendritic cells and the production of polarizing cytokines. The second is the role of signal strength on T and B cell activation and the generation of effector and memory cells. The third is the development of high throughput culture methods to analyse the repertoires of human memory B cells and plasma cells and to isolate human monoclonal antibodies. We are currently applying these methods to study the organization and maintenance of human B cell memory, to investigate the mechanisms of protection versus pathology and to identify conserved

epitopes in pathogens through the isolation of broadly neutralizing monoclonal antibodies. We are convinced that a systematic analysis of the human B and T cell response to human pathogens will have an impact on vaccine design and are therefore exploring an approach that we termed "analytic vaccinology".

Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Antonio Lanzavecchia, MD

> lanzavecchia@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Simone Becattini, PhD Student - Martina Beltramello, PhD - Davide Corti, PhD - Blanca Fernandez-Rodriguez, Technician - Anna Kabanova, PhD - Annalisa Macagno, PhD - Matteo Mauri, PhD Student - Andrea Minola, Technician - Leontios Pappas, PhD Student - Debora Pinna, PhD - Dora Pinto, PhD Student - Isabella Giachetto, Technician - Chiara Silacci, Technician - Janine Stubbs, PhD

Maurizio Molinari, PhD

Direttore di Laboratorio
/ Group Leader

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 aberranti, 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. 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 ed il Research Award Aetas 2007. Nel 2008 è stato nominato Professore Associato al Politecnico Federale di Losanna.



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 Dr. 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. Dr. 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, Dr. Molinari is Adjunct Professor at the ETH-Lausanne.

Controllo di qualità della produzione proteica

Circa il 30% dei prodotti genici (proteine) delle cellule eucariote è sintetizzato da ribosomi attaccati alla superficie esterna del reticolo endoplasmatico (ER). L'ER è un compartimento intracellulare che contiene un'alta concentrazione di chaperoni molecolari ed enzimi che facilitano il ripiegamento delle proteine. Una volta acquisita l'unica struttura tridimensionale funzionale, la forma nativa, le proteine di nuova sintesi vengono rilasciate dall'ER per essere trasportate laddove eserciteranno la funzione per la quale sono state prodotte. Le proteine che non riescono ad assumere la forma nativa devono essere rapidamente distrutte onde evitare il loro accumulo che risulterebbe tossico per cellule e organi. Difetti nel ripiegamento delle proteine o nell'eliminazione delle proteine non-native sono all'origine di svariate decine di malattie umane dette "conformazionali", la maggior parte delle quali sono ereditarie e fortemente debilitanti come la fibrosi cistica. Con il nostro lavoro cerchiamo di capire i meccanismi che regolano la produzione di proteine native e i meccanismi che vengono attivati dalle nostre cellule per difenderci dall'accumulo di prodotti proteici aberranti e tossici. Pensiamo che la comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di intervenire per ritardare o 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.

Protein Folding and Quality Control

The endoplasmic reticulum (ER) is the site of maturation for proteins destined to the extracellular space, the plasma membrane and to the organelles of the endocytic and secretory pathways. The ER contains molecular chaperones and folding enzymes that assist to attain the native, functional conformation of newly synthesized polypeptides. Mutations, deletions and truncations of the polypeptide chains may cause protein-misfolding diseases characterized by a "loss-of-function" when the mutant protein is degraded or by a "gain-of-toxic-function" when the aberrant polypeptide undergoes aggregation.

The aim of our work is to understand the molecular mechanisms regulating chaperone-assisted protein folding and protein disposal from the mammalian ER. We are also interested in understanding the regulation of chaperone content in the ER lumen. A thorough knowledge of these processes is essential in learning how to intervene in protein biogenesis and how to manipulate protein folding, quality control and degradation to delay progression or even to cure diseases caused by inefficient functioning of the cellular protein factory. It will also increase the efficiency of protocols for ectopic expression of recombinant proteins to be employed in the clinics and in industry.

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Maurizio Molinari, PhD

> maurizio.molinari@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Riccardo Bernasconi, PhD - Siro

Bianchi, Technician - Verena Calanca,

Technician - Carmela Galli Molinari,

Msc - Julia Noack, PhD student - Jes-

sica Merulla, PhD student - Tatiana

Soldà, Msc

Silvia Monticelli, PhD

Direttore di Laboratorio

/ Group Leader

Silvia Monticelli ha ottenuto il suo Dottorato in Biologia presso l'Università di Milano, dove si è specializzata in Biologia Molecolare. Dal luglio 2000 al gennaio 2007 è stata impegnata nel tirocinio di post-dottorato nel laboratorio di Anjana Rao presso il Center for Blood Research della Harvard Medical School di Boston (USA) e nel febbraio 2007 è entrata a far parte dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina. La Dr.ssa Monticelli ha pubblicato diversi articoli relativi a vari aspetti dei meccanismi molecolari che stanno alla base dello sviluppo di patologie quali asma e allergie. Di recente si è dedicata sia allo studio del ruolo dei microRNA (una classe relativamente nuova di molecole regolatorie) nel controllo dello sviluppo e delle funzioni delle cellule del sistema immunitario. *Silvia Monticelli earned a Ph.D. in Biology at the University of Milan where she specialized in Molecular Biology. From July 2000 to January 2007 she was a post-doc in Anjana Rao's laboratory at the Center for Blood Research, Harvard Medical School in Boston (USA), and in February 2007 she joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as Group Leader. Dr. Monticelli has published several papers covering various aspects of the molecular mechanisms underlying the response and differentiation of immune cells involved, among other*



processes, in allergy and asthma. 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.

Immunologia Molecolare *Molecular Immunology*

I microRNA (miRNA) sono una classe di piccoli RNA non-codificanti che influenza tutti gli aspetti di una cellula tramite la regolazione dei livelli di espressione delle proteine. L'espressione dei miRNA regola il repertorio proteico espresso durante lo sviluppo e il normale differenziamento cellulare, ma anche durante l'insorgenza di svariati tipi di patologie. In particolare, la formazione del sistema immunitario a partire da cellule staminali ematopoietiche necessita di una serie ordinata di eventi quali differenziamento, proliferazione e migrazione cellulare; durante questi cambiamenti, i miRNA svolgono un'importante funzione di regolazione modificando rapidamente i livelli di proteine. Per questa loro azione modulatrice, molti miRNA sono espressi soltanto in alcuni stadi di differenziamento o sviluppo, e la loro importanza nella regolazione delle funzioni del sistema immunitario è stata chiaramente dimostrata. Per esempio, la perdita dei geni che permettono l'espressione dei miRNA, oppure l'alterata espressione di alcuni singoli miRNA può compromettere la corretta formazione del sistema immunitario e determinare l'insorgenza di patologie quali malattie autoimmuni e tumori. L'obiettivo dei nostri studi include la comprensione dei meccanismi di regolazione dei miRNA, ma anche l'analisi del loro ruolo nello sviluppo e nel funzionamento delle cellule del sistema immunitario. In particolare, stiamo studiando il ruolo dei miRNA nel differenziamento e nel funzionamento dei mastociti e dei linfociti. 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 dei mastociti e dei linfociti, la loro proliferazione e il loro funzionamento rappresenta un potenziale sviluppo in applicazioni cliniche per il trattamento di allergie e asma, così come nel trattamento di mastocitosi maligne.

MicroRNAs (miRNAs) are a family of small non-coding RNAs that have emerged as key post-transcriptional regulators in a wide variety of organisms. 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.

The generation of the immune system from hematopoietic stem cells involves ordered events of lineage commitment, differentiation, proliferation and cell migration; within such processes, miRNAs appear ideally suited to rapidly adjust protein concentrations. Accordingly, some miRNAs are expressed in a stage-specific fashion, and miRNA control has recently emerged as a critical regulatory component in the mammalian immune system. Indeed, 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 study the role of miRNAs in the differentiation 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 that control mast cells and T helper cell differentiation and activation have substantial potential for clinical application in the treatment of asthma, allergy, autoimmunity, chronic inflammation and malignancies.

Gruppo di ricerca *Team*

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Silvia Monticelli, PhD

> silvia.monticelli@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Lorenzo Deho', PhD student - Ramon

J Mayoral, PhD student - Nicole

Rusca, PhD student

Federica Sallusto, PhD

Direttore di Laboratorio

/ Group Leader

Federica Sallusto ha ottenuto il titolo di dottore in Scienze Biologiche dall'Università La Sapienza di Roma nel 1988. Tra il 1989 ed il 1996 ha lavorato nel Laboratorio di Immunologia dell'Istituto Superiore di Sanità a Roma, prima come borsista e poi come ricercatrice di ruolo. Ha inoltre lavorato al Basel Institute for Immunology come visiting scientist nel laboratorio di Antonio Lanzavecchia dal dicembre 1993 al febbraio 1994 e come membro dal novembre 1996 al maggio 2000. Dal 2000 è direttrice del laboratorio di Immunologia Cellulare dell'IRB di Bellinzona. La sua ricerca è da sempre focalizzata sullo studio delle biologia delle cellule dendritiche e dei linfociti T. Tra i suoi contributi vi è lo sviluppo di un metodo per coltivare cellule dendritiche umane, la scoperta che linfociti T di tipo Th1, Th2 e Th17 esprimono diversi recettori per chemochine e la definizione di cellule della memoria centrale ed effettrice.

Federica Sallusto è autore di più di 100 articoli originali ed il suo lavoro è stato premiato con il Pharmacia Allergy Research Foundation Award nel 1999, il Behring Lecture Award nel 2009 ed il Premio della Fondazione per le Malattie Neurodegenerative nel 2010.

Dal 2009 è membro dell'Accademia delle Scienze Leopoldina.



Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome and performed postdoctoral training at the Italian Institute of Health in Rome (ISS) and at the Basel Institute for Immunology (BII). In two groundbreaking papers published in 1994 and 1995, she reported that monocytes are precursors of DCs and showed that DC maturation could be induced by microbial stimuli. In 1995, she started her own group at the ISS focusing on allergy and after two years she moved to the BII where she started a new line of research on T cell trafficking. Her studies revealed a differential expression of chemokine receptors in human Th1 and Th2 cells leading to the characterization of "central memory" and "effector memory" T cells as memory subsets with distinct

migratory capacity and function. Since 2000, she is a group leader at the IRB. Among her recent contributions are the epigenetic control of cytokine gene expression in human T cells and the characterization of Th17 and Th22 cells. To complement her work in the field of human immunology, she started a line of research to study in vivo lymphocyte migration in the mouse system. These studies have challenged current dogma by identifying new mechanisms of lymphocyte migration in inflamed lymph nodes and in the brain. She received the Pharmacia Foundation Award in 1999, the Behring Lecture Prize in 2009, and the Award of the Foundation for Study of Neurodegenerative Diseases in 2010. Since 2009 she is member of the German Academy of Science Leopoldina.

Immunologia cellulare

La risposta immunitaria di tipo adattativo dipende dall'interazione coordinata di diversi tipi cellulari. Nella risposta primaria i linfociti T riconoscono l'antigene presentato sulla membrana delle cellule dendritiche. L'incontro di queste cellule avviene in speciali compartimenti, le aree T degli organi linfoidi secondari, ed è dipendente da molecole di adesione e recettori per chemochine. Altre molecole di adesione e recettori per chemochine regolano invece il traffico delle cellule T effettrici nei tessuti infiammati e nelle risposte secondarie (o della memoria). Uno dei goal del nostro laboratorio è studiare come dall'interazione tra linfociti T naïve e le cellule dendritiche vengano generati diversi tipi di cellule T effettrici ed il ruolo dei segnali dell'immunità innata in questo processo. Un aspetto particolare è lo studio dei meccanismi che regolano in maniera coordinata la funzione effettrice e la capacità migratoria. Questi studi vengono condotti nell'ambito di infezioni naturali o vaccinazioni nel caso di risposte immunitarie contro patogeni e nell'ambito delle malattie autoimmune nel caso di risposte immunitarie contro autoantigeni.

Cellular Immunology

T cells are key players in the immune system, controlling all aspects of an immune response through production of soluble mediators and delivery of signals by cell-to-cell contacts. Phenotypic and functional heterogeneity is the hallmark of effector and memory T cells. Upon antigenic stimulation by dendritic cells, naïve CD⁴⁺ T cells make choices to become Th1, Th2, or Th17 cells, or even regulatory T cells. In addition to differences in cytokine repertoire, effector CD⁴⁺ T cells exhibit diversity in homing, such as migration to lymph node follicles to help B cells and migration to different inflamed tissues. Our work has been focused on the understanding of the mechanisms that control T cell priming and commitment to different fates and that regulate, in a coordinate fashion, effector functions and migratory capacities. These questions are ad-

dressed primarily in the human system, where we combine ex vivo analysis of memory T cell subsets identified by the expression of chemokine receptors with in vitro priming experiments to dissect the mechanisms of T cell polarization. This approach has recently led to the identification of chemokine receptors expressed in human Th17 and Th22 cells, the definition of their antigenic specificities and the signals required for their differentiation. In parallel, we have used the mouse system to address fundamental questions in the regulation of lymphocyte trafficking during inflammation and in autoimmunity. We also developed a method for the analysis of human naïve and memory CD4 and CD8 repertoires based on high throughput cellular screenings of expanded T cell libraries. The T cell library method, together with the human memory B cell and plasma cell interrogation methods developed in Lanzavecchia's lab, provide a comprehensive platform for an analytic approach to vaccine design.

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Federica Sallusto, PhD

> federica.sallusto@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Camilla Basso, PhD student - Dirk

Baumjohann, PhD student - Tess

Brodie, PhD student - Margot

Cucchetti, undergraduate student -

Thomas Duhon, PhD - Claudia Ferlito,

MD -Rebekka Geiger, PhD student

- Daniela Impellizzieri, PhD student -

Federico Mele, PhD student - Luana

Perlini, Technician - Silvia Preite, PhD

student - Andrea Reboldi, PhD stu-

dent -Francesca Ronchi, PhD student

- Christina Zielinski, MD

Marcus Thelen, PhD

Direttore di Laboratorio
/ Group Leader

Marcus Thelen ha studiato biochimica all'Università di Tübingen (DE), ed ha ricevuto il PhD all'Università di Berna. In seguito si è trasferito al Theodor Kocher Institut del Università di Berna dove ha iniziato ad interessarsi di 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 e 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 ed in seguito nel 2001 è stato eletto professore onorario presso la stessa Università. Nel 2000 si è trasferito a Bellinzona dove ha contribuito alla creazione 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.*

Trasduzione del segnale

Le chemochine sono ben note per la loro funzione nel regolare il traffico dei leucociti. La trasduzione del segnale indotta dai recettori delle chemochine è essenziale non solo per la migrazione agli organi linfoidi e per il richiamo di cellule del sistema immunitario nei siti d'infiammazione, ma anche per la migrazione durante l'embriogenesi, l'angiogenesi e la metastatizzazione dei tumori. Un aspetto che accomuna tutti questi meccanismi è il fatto che le cellule migrano seguendo un percorso generato da un gradiente di chemochine specifiche.

Le chemochine sono prodotte da vari tipi cellulari, come ad esempio le cellule endoteliali, epiteliali e stromali. Studi recenti hanno rivelato altre importanti funzioni del sistema delle chemochine. I recettori definiti "silenti", non promuovono un tipico segnale, ma sono in grado di intrappolare chemochine specifiche, contribuendo tra l'altro alla formazione del gradiente. CXCR7/RDC1, recentemente identificato come un recettore per CXCL12, sembra possedere questo tipo di attività. A valle dei recettori, piccole GTPasi della famiglia Rho modulano l'attività del citoscheletro. Le GTPasi possono venir attivate da diversi fattori dipendenti dal contesto cellulare. Il gruppo studia i meccanismi molecolari che regolano la migrazione cellulare di leucociti e cellule tumorali, utilizzando metodi di biologia molecolare e biochimica, affiancati dalla visualizzazione al microscopio confocale dell'attività di proteine e della loro localizzazione nelle cellule durante la migrazione.

along guidance cues formed by gradients of appropriate chemokines. The latter are produced by various cell types, such as endothelium, epithelium and stromal cells, and are often retained at their surface. While most chemokine receptors follow a common paradigm of cell activation, more recently a small group of atypical chemokine receptors was described. Their function is to scavenge chemokines and therefore balance the activity of chemokines. For the proper resolution of an immune response, scavenging of chemokines is important to cease the recruitment of inflammatory cells and to dampen the response. During development, the atypical receptors can carve gradients and restrict the availability of chemokines for their cognate receptors, thereby controlling cell positioning.

Signal Transduction

Chemotactic cytokines and their cognate receptors are the most important regulators for cell migration in vertebrates. The chemokine system not only controls leukocyte trafficking during immune homeostasis, surveillance and responses, but also the positioning of somatic cells, e.g. during development, and in pathological situations such as tumor growth and spreading. By and large, cells migrate

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Marcus Thelen, PhD

> marcus.thelen@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Tiziana Apuzzo, PhD student - Luise

Humpert, PhD student - Ulrike Nau-

mann, PhD student - Sylvia Thelen,

PhD -Silvia Volpe, PhD student

Mariagrazia Uguccioni, MD

Direttore di Laboratorio

/ Group Leader

Mariagrazia Uguccioni ha ottenuto la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Bologna (IT), dove si è anche specializzata in ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 ha lavorato come ricercatrice presso il Theodor Kocher Institute dell'Università di Berna (CH) e dal 2000 è direttore di laboratorio presso l'IRB. E' professore aggiunto di Immunologia presso la scuola di Reumatologia dell'Università di Bologna (IT) e dal 2009 è membro dell'Accademia delle Scienze di Bologna. Dal 2010 ha assunto la carica di Vice direttore dell'IRB. 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 autoimmuni, tumori ed infezioni ed ha identificato un nuovo meccanismo di regolazione del traffico leucocitario.

Mariagrazia Uguccioni received a degree in Medicine from the University of Bologna (IT) where she specialized in Haematology in 1994. From 1993 to 2000 she was a member of the Theodor Kocher Institute, University of Bern (CH), and since 2000 she is group leader at the IRB. She is



adjunct professor of Immunology at the School of Rheumatology, University of Bologna (IT) since 2000, and member of the Bologna Academy of Science since 2009. Mariagrazia Uguccioni'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 autoimmune diseases, tumours, and infections and has identified a novel regulatory mechanism of leukocyte trafficking induced by synergy-inducing chemokines.

Chemochine e Immunità

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 ed 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 alla base degli studi che si svolgono all'IRB.

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 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.

Chemokines in Immunity

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

Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio

/ Group Leader :

Mariagrazia Ugucconi, MD

> mariagrazia.ugucconi@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Maria Gabriela Danelon, Technician -
Daniel Venetz, PhD student - Milena
Schiraldi, PhD student - Luisa Stefano,
PhD - Denise Bottinelli, PhD student -
Valentina Cecchinato, PhD

Luca Varani, PhD

Direttore di Laboratorio

/ Group Leader

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 il 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.

Biologia strutturale

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 stanno anche svolgendo progetti pilota nel campo della leucemia (sviluppo di nuove molecole capaci di riconoscere ed attaccare alcune proteine tumorali) e nello studio delle interazioni e sinergismo nelle chemochine.

Chemokines in Immunity

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 an efficient 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.

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 Simonelli, PhD - Zinaida

Yudina, PhD student

La Fondazione *The Foundation*

CONSIGLIO DI FONDAZIONE *FOUNDATION COUNCIL*

* 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 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)
Anne O'Garra
National Institute for Medical
Research, London (UK)
Jürg Tschopp
University of Lausanne, (CH)

AMMINISTRAZIONE *ADMINISTRATION*

Antonio Lanzavecchia, Director
Mariagrazia Ugucioni, Vice-
director
Thomas Brooks
Maryse Letiembre, Grant Officer
Guido Turati (Fidinam)

Fosca Bognuda
Claudia Lucia
Miriam Miladic
Jessica Roberti Zanellato
Giada Bosia

DIRETTORI DI LABORATORIO *GROUP LEADERS*

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

CORE FUNDING *CORE FUNDING*

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

SOSTENITORI MAGGIORI *MAJOR DONORS*

Signora Alessandra
Banca della Svizzera Italiana
COMEL Foundation
ESOF Foundation
Fondazione del Ceresio
Fondazione Fidinam
Fondazione Green Island
Fondazione Leonardo
Fondazione del Patriziato
di Bellinzona
Fondazione Coromandel
Fondazione Sievers
Fondazione per lo studio delle
malattie neurodegenerative
Monique Fulcieri

The Gabriele Charitable Trust
Augusto Gallera
Heinrich & Myriam Gebert
Helsinn Healthcare SA
GGG Foundation
Dorina Guidotti
Gurta SA
Gurten & Jauch
Silvio Leoni
Sergio Monti
Onelife Advisors SA
Pina Petroli SA
Jost Reinhold
Ricerca Svizzera contro il Cancro
Fondazione San Salvatore
Silva Casa Foundation
Stelinvest
Tito Tettamanti
Taurus Asset Management
Meynarda & Jantje Van Terwisga
Hans Wyder

AMICI DELL'ISTITUTO *FRIENDS OF THE INSTITUTE*

Fabio Abate
G. Ambrosini
Giuseppe Antonioli
Marco Agustoni
Armando Boneff
Carlo Borradori
Giancarlo Berther
Mauro Beretta
Luisella Bonzanigo-Burini
Marco G. Berini
Marisa Bonzanigo
Andrea Crespi
Carlo & Antonella Chicherio
Ekaterina Chigrinova
Livio Casellini
Simona Cetti
Michela Delcò Petralli
Dario Ghisletta
Erminio Giudici

** Member of the
executive Committee*

Giacomo Ghezzi
Giovanni Ghezzi
Iva Jauch
Stefano Maestrini
Carlo E. Michelotti
Davide Molo
Francesca R. Molo
Rodolfo Molo
Piera Molo-Rupp
Iginio Rezzonico
Aldo Robustelli
Rasini & Sigon
Augusto Solari
Corrado Solcà
Lily Penelope Storelli
Loredana Schlegel-Pacciorini
Rosalia Sansossio-Cippà
Fausto Tognacca
Fernanda Tognacca
Teodolinda Tognacca
Fabio Tognetti
Silvio & Angela Wassman
Studio d'architettura
"Indipendenza SA"
Altri / Others





FARMACIA

SNACK BAR VISAGNO

Dati finanziari

Financial Data

2010

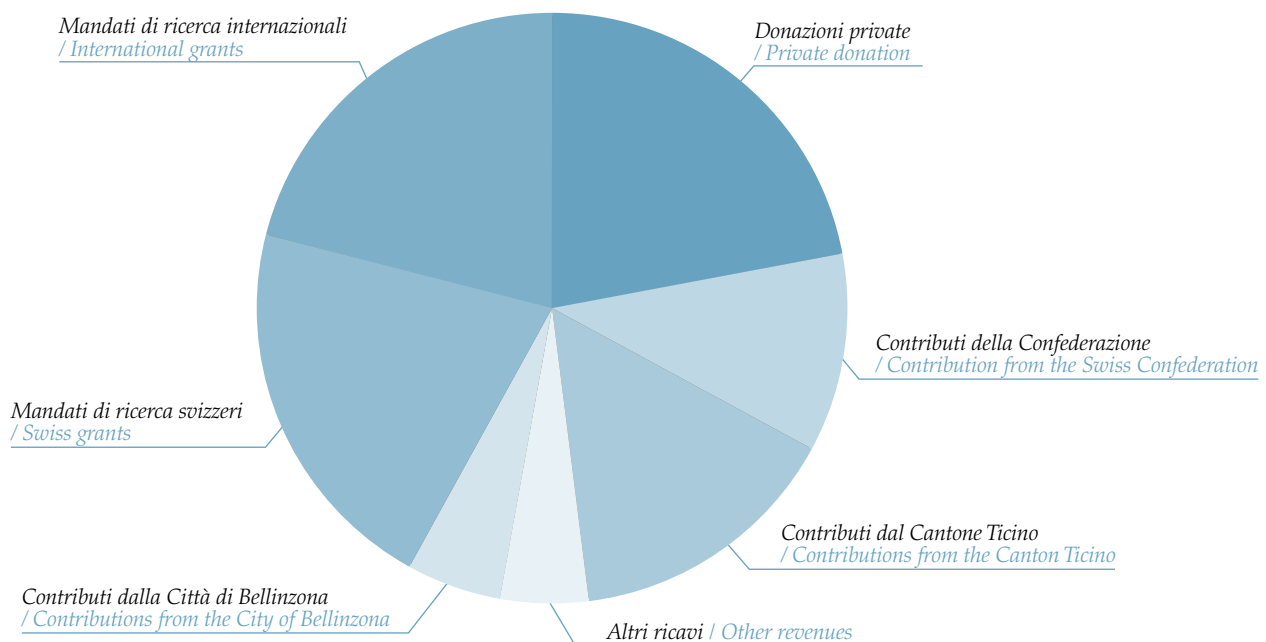
L'anno 2010 ha registrato un risultato positivo con costi in leggera diminuzione, scesi da complessivi 13,9 milioni a 13,4 milioni e ricavi pari a 13,6 milioni. I finanziamenti provenienti da progetti di ricerca (Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca, Comunità Europea, Fondazioni private svizzere e internazionali, ...) hanno contribuito a finanziare il 42% del budget dell'istituto.

La metà dei finanziamenti della ricerca proviene da agenzie e fondazioni estere.

The year 2010 showed a positive result with costs slightly decreased from 13,9 million in 2009 to 13,4 million and revenues at 13,6 million. Funding for research projects (Swiss National Science Foundation, European Union, private Swiss and International Foundations, ...) contributed 42% of the overall budget.

Half of the cost of research in 2010 was funded by foreign agencies.

Contributi per fonte 2010 / Funding by Source 2010



Bilancio al 31 dicembre 2010 (in Franchi Svizzeri)
Balance Sheet as 31 of December 2010 (In Swiss Francs)

ATTIVO / ASSETS		31.12.2010	31.12.2009
1.	Liquidità / <i>Liquidity</i>	15'866'560	10'169'583
2.	Crediti diversi / <i>Various Receivables</i>	910'550	912'912
3.	Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	524'584	680'957
	Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	17'301'694	11'763'452
4.	Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5.	Immobili / <i>Buildings</i>	4'841'000	5'143'440
6.	Attrezzature / <i>Furnishing & Equipment</i>	1'300'000	1'800'000
	Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	6'153'500	6'955'940
Totale attivo / <i>Total Assets</i>		23'455'194	18'719'392
PASSIVO / LIABILITIES		31.12.2010	31.12.2009
1.	Debiti per forniture e prestazioni / <i>Debt for Delivery and Services</i>	708'379	701'224
2.	Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	1'742'994	1'781'514
3.	Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	3'886'987	1'716'971
4.	Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	1'864'259	1'681'807
5.	Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	4'276'765	2'020'875
	Capitale estraneo a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	12'479'384	7'902'391
6.	Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	3'800'000	3'800'000
	Capitale estraneo a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	3'800'000	3'800'000
7.	Capitale proprio / <i>Capital Resources</i>	7'017'001	6'912'053
8.	Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	158'809	104'948
	Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	7'175'810	7'017'001
Totale passivo / <i>Total Liabilities</i>		23'455'194	18'719'392

Conto economico esercizio 2010 (in Franchi svizzeri)
Profit and Loss Account for the year 2010 (In Swiss Francs)

COSTI / COSTS	2010	2009
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	5'736'888	6'256'576
2. Fabbisogno medico / <i>Consumables</i>	1'701'981	2'098'934
3. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	711'466	577'988
4. Investimenti / <i>Investments</i>	1'189'377	817'965
5. Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	1'003'826	999'387
6. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'284'692	1'292'616
7. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	935'982	1'030'318
8. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travel, Congresses and Guests</i>	275'792	302'646
9. Oneri finanziari / <i>Financial charges</i>	30'975	32'821
10. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	554'438	463'773
Totale costi / Total Costs	13'425'417	13'873'024
RICAVI / REVENUE	2010	2009
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'550'000	1'487'000
2. Contributi Canton Ticino / <i>Contributions from the Canton Ticino</i>	2'000'000	2'000'000
3. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contributions from the City of Bellinzona</i>	720'000	720'000
4. Contributi Fond. Helmut Horten / <i>Contributions from the Helmut Horten Foundation</i>	1'768'000	1'611'667
5. Altri contributi / <i>Other Contributions</i>	1'187'879	1'229'339
6. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	5'700'539	5'966'938
7. Altri ricavi / <i>Other Revenue</i>	657'808	963'028
Totale ricavi / Total Revenue	13'584'226	13'977'972
RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT	158'809	104'948

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 47 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, 47 PhD theses have been successfully defended.

Guido Kroemer

"Apoptosis and autophagy"
INSERM, Institut Gustav Roussy,
Villejuif, Paris, (FR) / 20.10.2009

Ruggero Pardi

"Concurrent steps in chemokine-driven transendothelial migration: the role of beta-arrestins"
Vita-Salute San Raffaele University, School of Medicine, DIBIT-Scientific Institute San Raffaele, Milan, (IT) / 30.10.09

Marco Stampanoni

"Phase contrast X-ray tomographic microscopy: a new tool in bioimaging"
Institute for Biomedical Engineering ETH-Zurich and Paul Scherrer Institute, Villigen (CH) / 20.11.09

Steffen Jung

"Differential Origins and Functions of Intestinal Dendritic Cells"
The Weizmann Institute of Science (IL) / 21.01.10

Stephen J. Galli

"The mast cell paradox: Mast cells as positive and negative regulators of innate or adaptive immune responses"
Stanford University School of Medicine, California (USA) / 03.02.10

Hergen Spits

"The expanding universe of IL-17 and IL-22-producing lymphocytes"
University of Amsterdam Center for Immunology Amsterdam (NL) / 04.03.10

Reina Mebius

"Lymphoid organ development in health and disease"
VU University Medical Center, Amsterdam (NL) / 14.04.10

Andreas Radbruch

"Stroma niches and immunological memory"
German Rheumatism Research Center, Berlin (DE) / 05.05.10

David Neuhaus

"Two zinc fingers"
MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (UK) / 14.05.10

Ineke Braakman

"Protein folding at the ER membrane"
Utrecht University, Utrecht (NL) / 27.05.10

Alexander Rudensky

"Control of immune homeostasis by regulatory T cells"
Memorial Sloan-Kettering Institute, New York (USA) / 08.06.10

Chemokine receptor oligomerization: functional considerations.

Thelen, M., L. M. Munoz, J. M. Rodriguez-Frade, and M. Mellado.
Curr Opin Pharmacol. 2010; 10:38-43.

N-glycan structures: recognition and processing in the ER.

Aebi, M., R. Bernasconi, S. Clerc, and M. Molinari.
Trends Biochem Sci. 2010; 35:74-82.

Isolation of human monoclonal antibodies that potently neutralize human cytomegalovirus infection by targeting different epitopes on the gH/gL/UL128-131A complex.

Macagno, A., N. L. Bernasconi, F. Vanzetta, E. Dander, A. Sarasini, M. G. Revello, G. Gerna, F. Sallusto, and A. Lanzavecchia.
J Virol. 2010; 84:1005-1013.

Hierarchy of immunosuppressive strength among myeloid-derived suppressor cell subsets is determined by GM-CSF.

Dolcetti, L., E. Peranzoni, S. Ugel, I. Marigo, A. Fernandez Gomez, C. Mesa, M. Geilich, G. Winkels, E. Traggiai, A. Casati, F. Grassi, and V. Bronte.
Eur J Immunol. 2010; 40:22-35.

Isolation of common dendritic cell progenitors (CDP) from mouse bone marrow.

Onai, N., M.G. Manz, and M.A. Schmid.
Methods Mol Biol. 2010; 595:195-203.

ERAD substrates: which way out?

Hebert, D. N., R. Bernasconi, and M. Molinari.
Semin Cell Dev Biol. 2010; 21:526-532.

Rapid structural characterization of human antibody-antigen complexes through experimentally validated computational docking.

Simonelli, L., M. Beltramello, Z. Yudina, A. Macagno, L. Calzolari, and L. Varani.
J Mol Biol. 2010; 396:1491-1507.

Analysis of memory B cell responses and isolation of novel monoclonal antibodies with neutralizing breadth from HIV-1-infected individuals.

Corti, D., J. P. Langedijk, A. Hinz, M. S. Seaman, F. Vanzetta, B. M. Fernandez-Rodriguez, C. Silacci, D. Pinna, D. Jarrossay, S. Balla-Jhaghoorsingh, B. Willems, M. J. Zekveld, H. Dreja, E. O'Sullivan, C. Pade, C. Orkin, S. A. Jeffs, D. C. Montefiori, D. Davis, W. Weissenhorn, A. McKnight, J. L. Heeney, F. Sallusto, Q. J. Sattentau, R. A. Weiss, and A. Lanzavecchia.
PLoS One. 2010; 5:e8805.

Stringent requirement for HRD1, SEL1L, and OS-9/XTP3-B for disposal of ERAD-L substrates.

Bernasconi, R., C. Galli, V. Calanca, T. Nakajima, and M. Molinari.
J Cell Biol. 2010; 188:223-235.

Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells.

Geissmann, F., M.G. Manz, S. Jung, M.H. Sieweke, M. Merad, and K. Ley.
Science. 2010. 327:656-661.

Escape from human monoclonal antibody neutralization affects in vitro and in vivo fitness of severe acute respiratory syndrome coronavirus.

Rockx, B., E. Donaldson, M. Frieman, T. Sheahan, D. Corti, A. Lanzavecchia, and R. S. Baric.
J Infect Dis. 2010; 201:946-955.

CXCR7 functions as a scavenger for CXCL12 and CXCL11.

Naumann, U., E. Cameroni, M. Pruenster, H. Mahabaleshwar, E. Raz, H. G. Zerwes, A. Rot, and M. Thelen.
PLoS One. 2010; 5:e9175.

CCR6 is expressed on an IL-10-producing, autoreactive memory T cell population with context-dependent regulatory function.

Rivino, L., P. Guarin, B. Haringer, S. Steinfeldler, L. Lozza, B. Steckel, A. Weick, E. Sugliano, D. Jarrossay, A. A. Kuhl, C. Loddenkemper, S. Abrignani, F. Sallusto, A. Lanzavecchia, and J. Geginat.
J Exp Med. 2010; 207:565-577.

Instructive cytokine signals in dendritic cell lineage commitment.

Schmid, M.A., D. Kingston, S. Boddupalli, and M.G. Manz.
Immunol Rev. 2010. 234:32-44.

Heterosubtypic neutralizing antibodies are produced by individuals immunized with a seasonal influenza vaccine.

Corti, D., A. L. Suguitan, Jr., D. Pinna, C. Silacci, B. M. Fernandez-Rodriguez, F. Vanzetta, C. Santos, C. J. Luke, F. J. Torres-Velez, N. J. Temperton, R. A. Weiss, F. Sallusto, K. Subbarao, and A. Lanzavecchia.
J Clin Invest. 2010; 120:1663-1673.

Polarization of migrating monocytic cells is independent of PI 3-kinase activity.

Volpe, S., S. Thelen, T. Pertel, M. J. Lohse, and M. Thelen.
PLoS One. 2010; 5:e10159.

Human mast cells and mastocytosis: harnessing microRNA expression as a new approach to therapy?

Deho, L., and S. Monticelli.
Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010; 58:279-286.

Current Opinion in Immunology. Vaccines. Introduction.

Ertl, H. C., and A. Lanzavecchia.
Curr Opin Immunol. 2010; 22:355-357.

Coronaviruses Hijack the LC3-I-positive EDEMosomes, ER-derived vesicles exporting short-lived ERAD regulators, for replication.

Reggiori, F., I. Monastyrska, M. H. Verheije, T. Cali, M. Ulasli, S. Bianchi, R. Bernasconi, C. A. de Haan, and M. Molinari.
Cell Host Microbe. 2010; 7:500-508.

Homeostatic expansion of autoreactive immunoglobulin-secreting cells in the Rag2 mouse model of Omenn syndrome.

Cassani, B., P. L. Poliani, V. Marrella, F. Schena, A. V. Sauer, M. Ravanini, D. Strina, C. E. Busse, S. Regenass, H. Wardemann, A. Martini, F. Facchetti, M. van der Burg, A. G. Rolink, P. Vezzoni, F. Grassi, E. Traggiai, and A. Villa.
J Exp Med. 2010; 207:1525-1540.

Selective preservation of bone marrow mature recirculating but not marginal zone B cells in murine models of chronic inflammation.

Traggiai, E., A. Casati, M. Francescoli, S. Porcellini, M. Ponzoni, F. Sanvito, L. Leng, R. Bucala, L. Moretta, and F. Grassi.
PLoS One. 2010; 5:e11262.

Purinergic control of neutrophil activation.

Grassi, F.
J Mol Cell Biol. 2010; 2:176-177.

Human anti-HIV-neutralizing antibodies frequently target a conserved epitope essential for viral fitness.

Pietzsch, J., J. F. Scheid, H. Mouquet, F. Klein, M. S. Seaman, M. Jankovic, D. Corti, A. Lanzavecchia, and M. C. Nussenzweig.
J Exp Med. 2010; 207:1995-2002.

T-cell recognition of chemicals, protein allergens and drugs: towards the development of in vitro assays.

Martin, S. F., P. R. Esser, S. Schmucker, L. Dietz, D. J. Naisbitt, B. K. Park, M. Vocanson, J. F. Nicolas, M. Keller, W. J. Pichler, M. Peiser, A. Luch, R. Wanner, E. Maggi, A. Cavani, T. Rustemeyer, A. Richter, H. J. Thierse, and F. Sallusto.
Cell Mol Life Sci. 2010; 67:4171-4184.

Autophagy-independent LC3 function in vesicular traffic.

de Haan, C. A., M. Molinari, and F. Reggiori.
Autophagy. 2010; 6:994-996.

Stable Overexpression of miRNAs in Bone Marrow-Derived Murine Mast Cells Using Lentiviral Expression Vectors.

Mayoral, R. J., and S. Monticelli.
Methods Mol Biol. 2010; 667:205-214.

The human immune response to Dengue virus is dominated by highly cross-reactive antibodies endowed with neutralizing and enhancing activity.

Beltramello, M., K. L. Williams, C. P. Simmons, A. Macagno, L. Simonelli, N. T. Quyen, S. Sukupolvi-Petty, E. Navarro-Sanchez, P. R. Young, A. M. de Silva, F. A. Rey, L. Varani, S. S. Whitehead, M. S. Diamond, E. Harris, A. Lanzavecchia, and F. Sallusto.
Cell Host Microbe. 2010; 8:271-283.

Perivascular expression of CXCL9 and CXCL12 in primary central nervous system lymphoma: T-cell infiltration and positioning of malignant B cells.
Venetz, D., M. Ponzoni, M. Schiraldi, A. J. Ferreri, F. Bertoni, C. Doglioni, and M. Ugucioni.
Int J Cancer. 2010; 127:2300-2312.

Cyclosporine A-sensitive, cyclophilin B-dependent endoplasmic reticulum-associated degradation.
Bernasconi, R., T. Solda, C. Galli, T. Pertel, J. Luban, and M. Molinari.
PLoS One. 2010; 5:e13008.

Monocytes join the dendritic cell family.
Sallusto, F., and A. Lanzavecchia.
Cell. 2010; 143:339-340.

From vaccines to memory and back.
Sallusto, F., A. Lanzavecchia, K. Araki, and R. Ahmed.
Immunity. 2010; 33:451-463.

Chondroitin Sulfate A-Adhering Plasmodium falciparum-Infected Erythrocytes Express Functionally Important Antibody Epitopes Shared by Multiple Variants.
Barfod, L., T. Dobrilovic, P. Magistrado, P. Khunrae, F. Viwami, J. Bruun, M. Dahlback, N. L. Bernasconi, M. Fried, D. John, P. E. Duffy, A. Salanti, A. Lanzavecchia, C. T. Lim, N. T. Ndam, M. K. Higgins, and L. Hviid.
J Immunol. 2010; 185:7553-7561.

CD4(+) CD25(+) Treg regulate the contribution of CD8(+) T-cell subsets in repopulation of the lymphopenic environment.
Almeida, A. R., I. F. Ciernik, F. Sallusto, and A. Lanzavecchia.
Eur J Immunol. 2010; 40:3478-3488.

Crystal Structure and Size-Dependent Neutralization Properties of HK20, a Human Monoclonal Antibody Binding to the Highly Conserved Heptad Repeat 1 of gp41.
Sabin, C., D. Corti, V. Buzon, M. S. Seaman, D. Lutje Hulsik, A. Hinz, F. Vanzetta, G. Agatic, C. Silacci, L. Mainetti, G. Scarlatti, F. Sallusto, R. Weiss, A. Lanzavecchia, and W. Weissenhorn.
PLoS Pathog. 2010; 6:e1001195.

Capitoli di libri

Book Chapters

'MicroRNA and the immune system: Methods and Protocols', Edited by Silvia Monticelli, Methods in Molecular Biology series, Humana Press, USA. Volume 667, Sept. 2010.

Monticelli S. MicroRNAs in hematopoietic development. In: Small, non-coding RNAs in development and cancer, Edited by Frank Slack, Imperial College Press, UK, Sept. 2010

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.usi.ch info@irb.usi.ch*

©2010 *Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine*

*Layout: indica studio
Printing: Salvioni arti grafiche SA
Paper Cover: Normaset Puro 240 gm²
Pages: Normaset Puro 100 gm²
Running printing: 500*

