

Università
della
Svizzera
italiana

Institute for
Research in
Biomedicine



Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine

Fondazione IRB
Rapporto **2016**
IRB Foundation
*Report **2016***

Sommario

Index

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	14
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	38
Persone	
<i>People</i>	
	41
Dati Finanziari 2016	
<i>Financial Data 2016</i>	
	46
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	47
Pubblicazioni 2016	
<i>Publications 2016</i>	

Una copia cartacea dell'edizione
2016 è disponibile su richiesta.
*Copies of the 2016 edition are
available upon request.*

Prefazione *Foreword*

Gabriele Gendotti

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) con sede in Bellinzona, istituto di livello universitario affiliato dal 2010 all'USI, anche nel 2016 ha saputo sviluppare una considerevole attività nell'ambito della ricerca di base in un contesto internazionale. Grazie ad una leadership di rinomanza internazionale e ad un'attività di ricerca di alta qualità è stato possibile ottenere importanti grants su più fronti nel campo della ricerca competitiva e rimanere costantemente presenti in una rete di collaborazioni eccellenti. L'Istituto continua a contraddistinguersi per una sua particolare collocazione che permette la conduzione di una ricerca scientifica ad alto livello con una limitata attività di insegnamento. Il core business dell'IRB rimane lo studio dei meccanismi di difesa dell'organismo e le basi fisiopatologiche di malattie infettive, infiammatorie degenerative e tumorali, allo scopo di identificare nuove strategie terapeutiche.

Anche quest'anno i ricercatori dell'IRB hanno ottenuto premi e riconoscimenti di prestigio a livello nazionale ed internazionale. Essi sono stati costantemente presenti sulle più prestigiose riviste specializzate con 53 pubblicazioni con un fattore di impatto (IF) del 10.5.

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

- Silvia Monticelli ha ottenuto una grant dal National Center of Competence in Research (NCCR) 'RNA & Disease'. Il NCCR 'RNA & Disease' è uno strumento di ricerca dal Fondo Nazionale Svizzero ed è un programma di ricerca coordinato e interdisciplinare che mira a individuare i meccanismi delle malattie che derivano da funzioni aberranti di RNA.
- Federica Sallusto fa parte di un consorzio che ha vinto un Innovative Medicines Initiative (IMI) dall'Unione Europea. Il progetto intitolato "Development of immune tolerance therapies for the treatment of rheumatic diseases", RT-Cure, è il secondo progetto di questo tipo ottenuto dai ricercatori dell'IRB.
- Mariagrazia Uguccioni fa parte di un consorzio che ha vinto un bando di concorso internazionale per sviluppare nuove attività di ricerca nell'ambito del progetto europeo ADITEC. Questo ultimo ha iniziato nel 2011 (con 42 membri provenienti da 13 paesi) con l'obiettivo di accelerare lo sviluppo di nuove e potenti tecnologie di immunizzazione per la prossima generazione di vaccini umani.
- Federica Sallusto e Antonio Lanzavecchia fanno parte del consorzio ZIKAlliance (51 membri di 18 Paesi diversi) che ha ottenuto un finanziamento di €11,9 milioni dal Programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione Europea per un progetto di ricerca sulla lotta contro l'epidemia del virus Zika (ZIKV) in America latina e nei Caraibi.

Il prof. Antonio Lanzavecchia il 3 maggio 2016 è stato eletto membro della National Academy of Sciences degli Stati Uniti, un riconoscimento fra i più importanti nell'ambito della ricerca accademica.

La dottoressa Federica Sallusto, direttrice del Centro di Immunologia medica (CIM) e del Laboratorio di Immunologia cellulare dell'IRB, è stata nominata Professore ordinario di Immunologia medica all'ETH di Zurigo. Ciò che consentirà di ulteriormente consolidare la collaborazione fra l'IRB e l'Hub di Immunologia dell'ETHZ che a sua volta potrà rafforzare in modo importante la sua posizione di primo piano a livello internazionale nelle scienze della vita e nella medicina personalizzata.

La dottoressa Mariagrazia Uguccioni direttrice del laboratorio di Chemokine ed Immunità dell'IRB è stata nominata professore di istologia presso la Facoltà di Medicina di Humanitas University di Milano.

Il 1° ottobre 2016 ha iniziato la sua attività come nuovo Group Leader il prof. Petr Cejka, professore e ricercatore proveniente dal "Institute of Molecular Cancer Research" dell'Università di Zurigo e che ha portato con sé, oltre a una SNF Professorship, anche un ERC Consolidator grant.

Il 9 maggio è pure stata approvata dal Consiglio la promozione di Andrea Cavalli alla posizione di Group Leader.

Nel corso del 2016 il Consiglio di fondazione ha licenziato un nuovo documento sulla "Pianificazione strategica dell'IRB per il periodo 2017-2020" confermando gli obiettivi per il nuovo quadriennio consistenti nel consolidamento della propria struttura per "raggiungere una massa critica che garantisca stabilità produttiva e migliori possibilità di ricambio generazionale a livello di gruppi di ricerca". Pure confermata la missione orientata a "condurre ricerca di base nel campo della biomedicina per costituire in Ticino il terzo polo di ricerca biomedica svizzero".

In quest'ottica a seguito dell'inserimento dell'Istituto nella nuova Facoltà di Scienze Biomediche dell'Università della Svizzera italiana (USI) è stato sottoscritto un nuovo accordo di affiliazione con l'USI che ha permesso di fissare le modalità e le procedure, sia per la nomina del direttore e dei capi progetto IRB, sia per l'assunzione di posizioni di professore all'interno della nuova Facoltà.

Il direttore Antonio Lanzavecchia è nel frattempo stato nominato professore della Facoltà di scienze biomediche dell'USI.

Anche le diverse fasi di avvicinamento all'inizio del cantiere per la costruzione della nuova sede in zona "ex campo militare" hanno potuto essere concretizzate entro i termini fissati. La procedura di richiesta di autorizzazione a costruire è sfociata all'inizio di quest'anno con il rilascio da parte del Municipio di Bellinzona di

una valida licenza di costruzione che consentirà di aprire il cantiere nel settembre di quest'anno e concludere i lavori entro la fine del 2020. Anche le procedure per l'ottenimento dei vari finanziamenti pubblici e privati a garanzia della copertura dei costi di costruzione hanno potuto essere portate a termine con la concessione dei contributi promessi, sia da parte della Città di Bellinzona che da parte del Cantone. Anche la Confederazione ha confermato il suo sostegno alla copertura dei costi attraverso sussidi in base alla legge federale così che il finanziamento dell'opera risulta assicurato in corrispondenza con il piano di finanziamento.

A nome dell'intero Consiglio di Fondazione e di tutti i ricercatori dell'IRB, rinnovo la mia gratitudine ai diversi sponsor principali, in particolare alla Fondazione Helmut Horten, alla Fondazione Ruth & Gustav Jacob, alla Mäxi Stiftung e alla Fondazione Gelu, ai numerosi sostenitori e donatori privati che permettono all'Istituto di continuare a svolgere la sua ricerca nelle migliori condizioni di formare e valorizzare giovani ricercatori mettendo in primo piano, senza scopo di lucro, l'acquisizione di nuovo sapere per contribuire in maniera fattiva a generare i presupposti per l'innovazione, il miglioramento della qualità della vita e una crescita economica e sociale.

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

Bellinzona, giugno 2017



The Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level institute based in Bellinzona and affiliated to the USI since 2010, showed again in 2016 that it was able to develop substantial basic research activity in an international context. Thanks to a leadership of international fame and to its high-level research activity, the IRB obtained important grants in several areas of competitive research and remained constantly present in a network of excellent collaborations. The Institute continues to distinguish itself for its unique arrangement that allows for the carrying out of scientific research at a high level with limited teaching activity. The core business of the IRB continues to be the study of defense mechanisms of the organism and the physiopathological basis of infectious, degenerative, inflammatory, and tumor diseases, with the goal of identifying new therapeutic strategies.

Also this year, the researchers of the IRB received prestigious prizes and recognitions on a national and international level. They have constantly appeared on the most eminent specialized journals with 53 publications with an impact factor (IF) of 10.5.

Important grants were awarded that contribute decisively to the funding of the scientific research of the Institute. In particular:

- Silvia Monticelli was awarded a grant from the National Center of Competence in Research (NCCR) 'RNA & Disease'. The NCCR 'RNA & Disease' is a research instrument of the Swiss National Science Foundation and is a coordinated and interdisciplinary program of research that aims to identify the mechanisms of diseases that derive from aberrant functions of RNA.*
- Federica Sallusto is part of a consortium that won an Innovative Medicines Initiative (IMI) grant from the European Union. The project entitled "Development of immune tolerance therapies for the treatment of rheumatic diseases", RT-Cure, is the second project of this type obtained by researchers of the IRB.*
- Mariagrazia Uguccioni is part of a consortium that won an international competition to develop new activities of research in the framework of the European project ADITEC. This last project was started in 2011 (with 42 members coming from 13 countries) with the objective of accelerating the development of new and potent immunization technologies for the new generation of human vaccines.*
- Federica Sallusto and Antonio Lanzavecchia are part of the ZIKAlliance consortium (51 members from 18 different countries) that obtained a grant of €11.9 million from the Research and Innovation program Horizon 2020 of the European Union for a research project on the fight against the epidemic of the Zika virus (ZIKV) in Latin America and the Caribbean.*

On May 3rd, 2016 Prof. Antonio Lanzavecchia was elected as a member of the National Academy of Sciences of the United States of America, one of the most important recognitions in the field of academic research.

Dr. Federica Sallusto, director of the Center of Medical Immunology (CIM) and head of the Cellular Immunology Laboratory of the IRB, was nominated Full Professor of Medical Immunology at ETH Zürich. This will allow for a further consolidation of the collaboration between the IRB and the Hub of Immunology of ETHZ that in turn could reinforce in a significant way its leading position in life sciences and personalized medicine on an international level.

Dr. Mariagrazia Ugucconi, head of the Chemokine and Immunity Laboratory of the IRB was nominated Professor of Histology in the Faculty of Medicine at Humanitas University in Milan.

On October 1st, 2016, Prof. Petr Cejka, professor and researcher arriving from the “Institute of Molecular Cancer Research” of the University of Zurich, started as a new Group Leader at the IRB and brought along with him both an SNF Professorship and an ERC Consolidator grant.

In addition, on May 9th, Andrea Cavalli’s promotion to the position of Group Leader was approved by the Board.

In the course of 2016, the Foundation Board released a new document on the “Strategic planning of the IRB for the period 2017-2020” confirming its objectives for the next four years, consisting in the consolidation of its own structure in order to “reach a critical mass that guarantees productive stability and better possibilities of generational turnover at the level of the research groups”. The mission oriented towards “conducting basic research in biomedicine to establish the third Swiss hub of biomedical research in Ticino” was also confirmed.

In that light, following the insertion of the Institute in the new Faculty of Biomedical Sciences of the Università della Svizzera italiana (USI), a new affiliation agreement was contracted with the USI that established the methods and procedures for the nomination of the Director and Group Leaders of the IRB, as well as for the hiring of professors within the new faculty.

The Director, Antonio Lanzavecchia, in the meantime was nominated Professor in the Faculty of biomedical sciences of the USI.

In addition, the different approaching phases towards the opening of the construction site for the building of the new headquarters in the “ex-military field” area were realized within the set time limits. The process for requesting the authorization for construction resulted in the issuing of a valid construction license at the beginning of this year by the Bellinzona city hall that will allow for the opening of the construction site in September of this year and for the conclusion of work by the end of 2020. Also the proce-

dures for obtaining various public and private funding as a guarantee of the coverage of the costs of construction were completed with the concession of the promised subsidies by the City of Bellinzona and by the Canton. The Confederation also confirmed its support in covering the costs by means of subsidies based on federal law so that the funding of the work results in being insured, in line with the financing plan.

On behalf of the entire Foundation Board and all the IRB researchers, I would like to renew my gratitude to the diverse principal sponsors of the IRB, in particular to the Helmut Horten Foundation, the Ruth & Gustav Jacob Foundation, the Mäxi Foundation and the Gelu Foundation, and also to the many supporters and private donors that allow the Institute to continue to carry out its research in the best possible conditions, to train and promote young researchers, while placing in the forefront on a non-profit basis, the acquisition of new knowledge to proactively contribute towards generating the prerequisites for innovation, the improvement of the quality of life, and economic and social growth.

Atty. Gabriele Gendotti, President of the IRB Foundation Board

Bellinzona, June 2017



Prefazione *Foreword*

Antonio Lanzavecchia

La relazione scientifica dell'Istituto per la Ricerca in Biomedicina (IRB) contiene una descrizione sintetica della ricerca svolta nel corso del 2015 e del 2016. I temi principali riguardano la difesa dell'ospite contro gli agenti infettivi e i meccanismi alla base delle malattie infiammatorie e degenerative. Qui di seguito sono brevemente riassunte le attività di ricerca dei diversi gruppi e altri eventi importanti di questi due anni.

Andrea Cavalli utilizza metodi computazionali per determinare la struttura di proteine o complessi di proteine, partendo da relativamente pochi dati sperimentali. Il suo gruppo studia il meccanismo di azione di una nuova classe di composti, con attività inibente STAT3 e con proprietà anti-tumorali, che agiscono promuovendo la formazione di aggregati di proteine di grandi dimensioni come conseguenza di cambiamenti conformazionali. Andrea e il suo gruppo stanno studiando anche i meccanismi che portano all'aggregazione delle catene leggere e allo sviluppo dell'amiloidosi, una grave malattia che porta a danni al cuore e ai reni per il depositarsi di questi aggregati proteici.

Petr Cejka è diventato membro dell'IRB nell'ottobre 2016. Il suo gruppo usa metodi biochimici per studiare i meccanismi di riparazione del DNA. Cejka, ha ricevuto un finanziamento dalla Commissione Europea attraverso il grant ERC Consolidator e uno dal SNF come Professor Boursier, come riconoscimento ai suoi progetti di ricerca pubblicati su prestigiose riviste internazionali. Per i suoi contributi scientifici, ha ricevuto nel 2017 il premio Friedrich Miescher. La sua ricerca affronta il meccanismo che controlla la resezione del DNA come primo passo per la ricombinazione omologa. Questi studi possono contribuire a migliorare le attuali tecnologie di ingegneria genetica volte a guarire patologie legate a difetti del DNA. Altri progetti riguardano il controllo della ricombinazione con scambio di frammenti di DNA tra i genomi materni e paterni durante la meiosi, contribuendo così alla diversità genetica e al legame tra la replicazione e la riparazione del DNA.

Santiago González utilizza tecniche sofisticate e l'utilizzo del microscopio a due fotoni per visualizzare in vivo la migrazione cellulare e l'interazione tra cellule nel corso della risposta immunitaria ai patogeni. Il suo laboratorio caratterizza il ruolo delle cellule natural killer e delle cellule dendritiche nella risposta immunitaria all'infezione da virus dell'influenza. In uno studio pubblicato su *Cell Reports*, il suo gruppo ha descritto un nuovo ruolo per i neutrofilii nella risposta al vaccino influenzale e per i macrofagi come iniziatori della risposta immunitaria nel linfonodo.

Fabio Grassi studia il ruolo dell'ATP extracellulare come molecola di segnale capace di attivare recettori

P2 espressi dalle cellule immunitarie, in particolare il recettore P2X7, che è regolato in modo efficace nelle cellule T e ha un profondo impatto sulla reattività e sul metabolismo delle stesse. In un lavoro pubblicato su *Cell Reports*, il suo gruppo ha dimostrato che le cellule T del follicolo linfonodale percepiscono l'ATP derivato dal microbioma attraverso il recettore P2X7 promuovendo così la generazione di un ecosistema intestinale in grado di garantire l'omeostasi metabolica. Il gruppo ha anche scoperto che l'attività del recettore P2X7 può limitare l'espansione delle cellule T effettrici in un microambiente ricco di ATP, controllando così il potenziale danno tissutale mediato da questo tipo cellulare.

Il mio laboratorio ha sviluppato un sistema rapido ed efficiente per isolare anticorpi monoclonali umani selezionati per potenza e spettro di azione. Questi anticorpi possono essere sviluppati per la profilassi e il trattamento di malattie infettive e utilizzati come strumenti per identificare le componenti essenziali di un vaccino. La nostra ricerca affronta anche aspetti fondamentali che riguardano i meccanismi di controllo della risposta immunitaria, come il ruolo delle mutazioni somatiche nella maturazione dell'affinità e la relazione tra infezioni e autoimmunità. Negli ultimi due anni, la nostra ricerca si è concentrata sullo studio della risposta immunitaria al parassita della malaria. Abbiamo scoperto che circa il 10% degli individui esposti alla malaria producono anticorpi con una struttura insolita, che vengono generati dall'inserzione, nel gene che li codifica, di un segmento di DNA (il LAIR1) che deriva da un altro cromosoma. Abbiamo anche scoperto che inserzioni di questo tipo sono frequenti nei geni delle immunoglobuline, suggerendo la possibilità che questo meccanismo possa contribuire alla diversità degli anticorpi. In un altro studio, abbiamo isolato anticorpi in grado di proteggere dalla malaria ed identificato l'epitopo riconosciuto come un componente essenziale di un potenziale vaccino.

Un nuovo programma di ricerca, guidato da Roger Geiger, si occupa dell'applicazione di proteomica e metabolica allo studio della differenziazione e della funzione delle cellule T umane. Uno studio pubblicato sulla rivista *Cell* dimostra come la L-arginina possa influenzare il metabolismo e la durata di vita delle cellule T umane, aumentando così la loro capacità di eliminare tumori, una proprietà che può essere sfruttata per migliorare l'immunoterapia. Roger Geiger sta sviluppando anche una nuova tecnologia per clonare e trasferire i recettori delle cellule T infiltranti il tumore a scopo terapeutico. La disponibilità di una struttura di spettrometria di massa all'avanguardia all'IRB è anche importante per i nuovi studi peptidomici eseguiti in collaborazione con il laboratorio di Federica Sallusto.

Maurizio Molinari studia i meccanismi che regolano il

controllo di qualità nel reticolo endoplasmatico (ER) utilizzando nuovi approcci che non implicano l'uso di agenti farmacologici. In particolare il suo gruppo studia il ruolo delle molecole di supporto e degli enzimi che aiutano la maturazione dei polipeptidi e il meccanismo di degradazione associata all'ER (ERAD). In un lavoro pubblicato in *Nature Cell Biology* il suo gruppo ha studiato il turnover all'interno del reticolo endoplasmatico durante il recupero da stress e mostrato un nuovo ruolo per la componente Sec62. Questi studi sono rilevanti per comprendere ed eventualmente curare malattie rare come la deficienza di α 1-antitripsina o le malattie da accumulo lisosomiale.

Silvia Monticelli studia i meccanismi trascrizionali e post-trascrizionali che regolano l'espressione genica nelle cellule del sistema immunitario, compreso il ruolo dei microRNA e le modificazioni epigenetiche come la metilazione del DNA genomico. In particolare, in un lavoro pubblicato su *Cell Reports* il suo gruppo ha mostrato come i livelli complessivi di 5hmC genomici e l'attività degli enzimi TET influenzino l'attivazione dei mastociti, mentre in un recente lavoro pubblicato su *PNAS* ha mostrato come la metilazione del DNA sia cruciale per limitare risposte infiammatorie eccessive.

Federica Sallusto studia la risposta immunitaria nell'uomo combinando saggi cellulari con tecnologie analitiche all'avanguardia, come il sequenziamento e l'analisi di singole cellule, la metabolomica, la proteomica e la peptidomica. Questi studi affrontano questioni fondamentali sul modo in cui il sistema immunitario ci può proteggere contro diverse classi di patogeni, come virus, batteri e parassiti e possono fornire indicazioni per la progettazione di nuovi vaccini. In uno studio pubblicato in *Science* il suo gruppo ha fornito un'ampia analisi della differenziazione cellulare in vivo e in vitro delle cellule T CD4, che ha portato ad un nuovo modello di differenziamento delle cellule T. Oggetto di studio sono anche la regolazione dei geni delle citochine nelle sottopopolazioni di cellule T di memoria in individui sani e in pazienti con immunodeficienze monogeniche. Il gruppo studia anche rare malattie autoimmuni come la narcolessia, che hanno trovato essere associata ad una risposta autoreattiva delle cellule T CD4 che riconoscono antigeni presenti sui neuroni che producono orexina.

Marcus Thelen studia la regolazione dell'asse CXCL12/CXCR4/ACKR3 che controlla la migrazione e il posizionamento delle cellule ematopoietiche, nonché la diffusione delle cellule tumorali. In particolare, il suo laboratorio studia i recettori atipici delle chemochine (ACKR), che hanno come funzione principale l'eliminazione delle stesse, modulando in tal modo la migrazione cellulare. L'eliminazione locale delle chemochine non soltanto contribuisce a generare un gradiente chemiotattico, ma

anche ad impedire l'eccessiva risposta. Recentemente ha chiarito l'espressione di questi recettori e il loro ruolo nella trasduzione del segnale e nei tumori.

Mariagrazia Ugucioni studia la modulazione dell'attività delle chemochine nell'uomo ed in particolare nelle malattie infiammatorie, nei tumori e nelle infezioni. Il suo team ha scoperto e caratterizzato i meccanismi con cui le chemochine regolano altre chemochine, bloccando o incrementandone l'azione sulle cellule del sistema immunitario. In un lavoro pubblicato sul *Journal of Immunology* il suo gruppo ha caratterizzato le modificazioni che si verificano nei linfociti T di pazienti affetti dal virus HIV 1 e descritto come uno stato di attivazione cronica del sistema immunitario porti ad una mancata risposta alle chemochine delle cellule T helper. Questi studi indicano come nuovi approcci farmacologici, rivolti a ristabilire l'attività dei recettori per le chemochine in pazienti affetti da infezioni persistenti, possano favorire la risoluzione del processo infiammatorio e una migliore risposta ai vaccini.

Luca Varani studia la struttura tridimensionale delle proteine e caratterizza le loro interazioni con altre molecole, combinando la biologia strutturale computazionale con la convalida sperimentale. In particolare il suo gruppo studia le interazioni antigene-anticorpo nelle malattie infettive e neurodegenerative. Nel suo laboratorio può rapidamente risolvere la struttura degli anticorpi e prevedere mutazioni che ne migliorino l'efficacia. Esempi di questi studi vanno dalle glicoproteine virali dei virus Dengue e Zika fino ai prioni.

Laurent Perez, dirige il laboratorio di produzione di proteine dell'IRB e contribuisce alla ricerca nel campo dei vaccini fornendo un altro esempio della capacità del nostro istituto di tradurre la ricerca di base in nuove terapie. Il suo lavoro ha portato alla produzione e alla sperimentazione di nuovi vaccini nei confronti del citomegalovirus umano (HCMV), del virus sinciziale respiratorio bovino e umano (BRSV e HRSV), utilizzando glicoproteine stabilizzate nella conformazione di pre-fusione e all'identificazione dei recettori cellulari per HCMV.

La fruttuosa collaborazione tra i ricercatori dell'IRB e Davide Corti con i suoi collaboratori di Humabs Bio-Med, società spin-off dell'IRB, ha portato a nuovi progetti e pubblicazioni sul ruolo degli anticorpi neutralizzanti in infezioni gravi come la rabbia, l'influenza, l'epatite B e le infezioni da Norovirus e Zika.

L'originalità e la rilevanza della ricerca condotta presso l'IRB sono dimostrate dai numerosi finanziamenti competitivi concessi ai suoi ricercatori dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca, dall'Unione europea e dal Con-

siglio europeo della ricerca. Attualmente tre ricercatori IRB hanno un prestigioso ERC Grant a riconoscimento dell'eccellenza e dell'innovazione della loro ricerca. I ricercatori IRB hanno ricevuto supporto anche dall'Istituto Nazionale di Sanità degli Stati Uniti, dalla Fondazione Bill e Melinda Gates e dalla Fondazione Cariplo. Le attività di ricerca, che costituiscono il 43% del budget dell'IRB, sono interamente coperte da finanziamenti competitivi.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il nostro programma di dottorato, attualmente coordinato da Silvia Monticelli ha consentito a 77 studenti di conseguire il titolo di dottorato in ricerca presso l'ETH e altre università svizzere ed europee. Molti dei nostri studenti continuano le loro carriere con successo nel mondo accademico o nell'industria farmaceutica. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 32 dottorandi che oggi lavorano presso l'IRB hanno accesso ad un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti internazionali. Attualmente, l'IRB collabora con i Politecnici di Zurigo (ETHZ) e di Losanna (EPFL), con l'Università di Zurigo e con le Università di Berna e Fribourg attraverso il programma ProDoc. L'IRB contribuirà all'insegnamento dell'immunologia e della biologia nella nuova Facoltà di Scienze Biomediche dell'Università della Svizzera italiana (USI), organizzata in collaborazione con l'ETH di Zurigo e le Università di Zurigo e Basilea. Nel febbraio 2017 ho concluso il mio mandato come professore dell'ETH e sono stato nominato professore presso l'USI. Come conseguenza dell'affiliazione con l'USI, l'IRB sarà in grado di organizzare un nuovo programma di dottorato. Federica Sallusto, direttore del Centro di Immunologia Medica dell'IRB, è stata nominata professore di Immunologia Medica presso la ETHZ, dove avrà un laboratorio di ricerca al Dipartimento di Microbiologia ed insegnerà nel Bachelor di Medicina Umana. Mariagrazia Ugucioni è stata nominata professore di istologia presso la Facoltà di Medicina di Humanitas University di Milano.

I membri dell'IRB sono spesso coinvolti nell'organizzazione di conferenze e corsi scientifici. Federica Sallusto ha organizzato, come vice presidente, la Gordon Research Conference "Immunochemistry and Immunobiology" a Barga, Italia. Con Mariagrazia Ugucioni e il dipartimento di Dermatologia dell'Università di Berna continuo ad organizzare ogni anno all'IRB il meeting della Società Europea di Dermatologia (EADV). Marcus Thelen ha organizzato la prima Conferenza Europea su Chemochine e Migrazione cellulare a Villars-sur-Ollon. In chiusura, insieme ai membri dell'IRB vorremmo esprimere la nostra gratitudine a tutti i membri attuali e passati del Consiglio di Fondazione per il successo ottenuto nella ricerca di finanziamenti e per l'energia dedicata alla pianificazione del nuovo edificio che permetterà



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

Antonio Lanzavecchia, *Direttore IRB*

Bellinzona, giugno 2017

The scientific report of the Institute for Research in Biomedicine (IRB) contains a succinct description of the research carried out in the course of 2015 and 2016. The main topics deal with the host defense against infectious agents and with the mechanisms of inflammatory and degenerative diseases. Below I will briefly summarize the research activities of the different groups and other notable events of the last two years.

Andrea Cavalli uses computational methods to determine the structure of folded and misfolded states of proteins, and structures of protein complexes, from minimal sets of experimental data. His group studies the mechanism of action of a novel class of compounds with STAT3 inhibitory and anti-cancer activity that work by promoting the formation of large protein aggregates as consequence of induced conformational changes. Andrea and his group are also studying the potential determinants of protein aggregation responsible for the development of light chain amyloidosis, a severe human disease that leads to severe damage of heart and kidney by deposition of aggregates formed by immunoglobulin light chains.

Petr Cejka joined the IRB in October 2016. His group uses biochemical methods to study the mechanisms of DNA repair. Cejka, has been awarded an ERC consolidator grant and an SNF Professorship, and has published his research in high-tier journals. For his contributions, he received the prestigious Friedrich Miescher Award in 2017. His current research addresses the mechanism that controls the DNA end resection, which represents the first step in homologous recombination. Solving this mechanism has the potential to improve gene-editing technologies. Additional projects deal with the control of homologous recombination machinery, which exchanges DNA fragments between the maternal and paternal genomes during meiosis, thus contributing to genetic diversity and the link between DNA replication and repair.

Santiago Gonzales uses sophisticated *in vivo* two-photon imaging techniques to visualize cell migration and cell-cell interaction in the course of the immune response to pathogens. His laboratory characterizes the role of natural killer cells and dendritic cells in the immune response to influenza virus infection. In a study published in *Cell Reports*, his group has also described new roles for neutrophils in the immune response to vaccinia virus and for lymph node macrophages as initiators of the immune response.

Fabio Grassi studies the role of extracellular ATP as a signalling molecule capable of triggering P2 receptors on immune cells, in particular the P2X7 receptor which is upregulated in effector T cells, and has profound impact on T cell responsiveness and metabolism. In a paper published in *Cell Reports*, his group showed that T follicular helper cells by sensing microbiota-derived ATP via P2X7

promote the generation of a proficient gut ecosystem for metabolic homeostasis. They also found that P2X7 activity can limit expansion of effector T cells in ATP-rich microenvironment, thereby controlling potential T cell mediated tissue damage.

The laboratory I am leading developed high-throughput cellular screens to isolate potent and broadly neutralizing antibodies, which can be developed for prophylaxis and treatment of infectious diseases and used as tools for vaccine design. We also address fundamental aspects of the antibody response, such as the role of somatic mutations in affinity maturation and the relationship between infection and autoimmunity. In the last two years, the research in the laboratory has focused on the study of the immune response to the malaria parasite. We have discovered that approximately 10% of malaria-exposed individuals produce antibodies of unusual structure, which are generated by the insertion into the antibody gene of a large segment of DNA encoding the LAIR1 extracellular domain that is derived from different chromosome. We also discovered that templated insertions are often found in immunoglobulin genes, pointing to a general mechanism of antibody diversification. In another study, we have identified antibodies that can confer sterilizing immunity to malaria infection and identify the target epitope as an essential component of an effective vaccine.

A new research program, spearheaded by Roger Geiger, deals with the application of proteomics, peptidomics and metabolomics to the study of human T cell differentiation and function. A study published in *Cell* has shown that L-arginine can influence metabolic networks and the lifespan of activated T cells thus enhancing their capacity to reject tumors, a finding that has important implication for tumor immunotherapy. Roger Geiger is also developing a new technology for cloning and transferring T cell receptors from tumor infiltrating T cells for adoptive T cell therapy. The availability of a cutting-edge mass spectrometry facility at the IRB is also instrumental for new peptidomics studies performed in collaboration with the laboratory of Federica Sallusto.

Maurizio Molinari studies the mechanisms that regulate quality control in the endoplasmic reticulum (ER) using novel approaches to avoid the use of toxic drugs. In particular, his group studies the role chaperones and enzymes that assist maturation of newly synthesized polypeptides and the mechanism of ER-associated degradation (ERAD). In a paper published in *Nature Cell Biology* his groups has studied endoplasmic reticulum turnover during stress recovery and showed a new role for the translocon component Sec62. These studies are relevant to understand and possibly treat rare diseases such as α 1-antitrypsin deficiency and lysosomal storage diseases.

Silvia Monticelli, studies the transcriptional and posttranscriptional mechanisms that regulate gene expression in the cells of the immune system, including the role of microRNAs as well as epigenetic modifications such as the methylation of genomic DNA. In particular, in a paper published in Cell Reports her group reported how overall levels of genomic 5hmC and the activity of the TET enzymes impact on activation of mast cells, while in a recent work published in PNAS her group showed how DNA methylation-related processes are essential to restrain excessive inflammatory responses.

Federica Sallusto studies the immune response in humans using novel high throughput cell-based assays complemented with cutting-edge analytical technologies, such as next generation sequencing, single cell transcriptomics, metabolomics and proteomics. These studies address fundamental questions related to how the immune system can protect us against different classes of microbial pathogens, such as viruses, or bacteria, and to provide insights for the design of new vaccine strategies. In a study published in Science her group provides an extensive analysis of in vivo and in vitro CD4 T cell differentiation at the clonal level, which led to a new model of T cell differentiation. They also study cytokine gene regulation in memory subsets of healthy individuals and of patients with primary monogenic immunodeficiency. The group also studies rare autoimmune diseases such as narcolepsy, which they found to be associated to a CD4 T cell response against orexin-producing neurons.

Marcus Thelen studies the regulation of the CXCL12/CXCR4/ACKR3 axis that controls migration and positioning of hematopoietic cells, as well as tumor spread. In particular, his laboratory studies atypical chemokine receptors (ACKRs), which mainly act as sinks and through this activity can promote modulation of cell migration. Local scavenging of chemokines not only generates chemotactic gradients, but also prevents congestion in cell trafficking. Recent work of the group has clarified the expression of these receptors and their role in signalling and cancer.

Mariagrazia Uguccioni studies chemokine modulation activities in human inflammatory diseases, tumors, and infections. Her team discovered and characterized the mechanisms leading to chemokine antagonism and synergism in the cells of the immune system. In a recent work published in the Journal of Immunology, her team has recently characterized the modification occurring in T cell during HIV 1 infection, and shown that chronic immune activation leads to an altered response to chemokines. These studies call for novel pharmacological interventions aimed at restoring chemokine receptor activities in patients with persistent infections with the aim of favoring resolution of inflammation, and a better response to vaccines.

Luca Varani combines computational structural biology with experimental validation to determine the three-dimensional structure of proteins and characterize their interactions with other molecules, with particular attention to antibody-antigen interactions in infectious diseases. His laboratory can rapidly solve structures and predict mutations that improve the efficacy of antibodies. Examples range from viral glycoproteins of Dengue and Zika viruses to prion proteins.

Laurent Perez, is leading the IRB protein production facility and contributing to research in the field of vaccines. His work has led to the production and testing of new vaccines against Human Cytomegalovirus (HCMV), bovine and human respiratory syncytial virus (BRSV and HRSV) using stabilized pre-fusion glycoproteins. He has also identified the cellular receptors for HCMV. This work provides another example of the capacity of our institute to translate basic research into new therapies.

The fruitful collaboration between researchers of the IRB with Davide Corti and coworkers at Humabs BioMed, a spin-off company of the IRB, led to new projects and publications on the role of neutralizing antibodies in severe infections such as Rabies, Influenza, Norovirus, Hepatitis B and Zika virus.

The originality and the relevance of the research conducted at the IRB have been demonstrated by the numerous competitive funding granted to its researchers by the Swiss National Science Foundation, by the European Union and by the European Research Council. Presently, three IRB researchers hold a prestigious ERC Grant in recognition of the excellence and innovation of their research. The IRB researchers have received support also from the US National Institutes of Health, the Bill and Melinda Gates Foundation, and the Italian Cariplo Foundation. The research activity, which account for 43% of the IRB budget, is entirely covered by competitive grants.

The IRB continues to play an important role in teaching. Our doctorate program currently coordinated by Silvia Monticelli allowed 77 students to obtain their doctoral degree in research (PhD) at ETH and at Swiss or European universities. Many of our students continue their careers with success in the academic world or in the biopharmaceutical industry. Thanks to the contribution from the Gustav & Ruth Jacob Foundation, the 32 doctoral students that today work at the IRB have access to a program of lessons and seminars held by international experts. Currently, the IRB collaborates with the Federal Polytechnic Schools of Zurich (ETHZ) and of Lausanne (EPFL), with the University of Zurich, and with the Universities of Bern and Fribourg through the ProDoc program. The IRB will contribute to the teaching of immunology and biology in the new Faculty of Biomedical Sciences of the Università

della Svizzera italiana (USI), which is organized in collaboration with the ETH Zurich and the Universities of Zurich and Basel. I retired as ETH professor in February 2017 and was nominated Professor at USI. As a consequence of the affiliation with USI, the IRB faculty will be able to organize a new PhD program at USI and give the doctoral title. Federica Sallusto, leading the Center of Medical Immunology at IRB, was nominated Professor of Medical Immunology at ETHZ and will have a research laboratory at the Department of Microbiology and will teach in the Human Medicine bachelor. Mariagrazia Ugucioni was nominated Professor of Histology at the Medical faculty of Humanitas University in Milan.

Members of the IRB are often involved in the organization of scientific conferences and courses. Federica Sallusto organized, as vice chair, the Gordon Research Conference on Immunochemistry and Immunobiology in Barga, Italy. Together with Mariagrazia Ugucioni and the Dermatology Department of the University of Bern, I continue to organize at the IRB, on annual basis, the meeting of the European Society of Dermatology and Venereology (EADV). Marcus Thelen has organized the First European Chemokine and Cell Migration Conference in Villars-sur-Ollon.

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

Antonio Lanzavecchia,
Director of the IRB

Bellinzona, June 2017





Gruppi di Ricerca

Research Groups

Andrea Cavalli, PhD

Biologia strutturale computazionale
Computational structural biology

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Dariusz Ekonomiuk, PhD - Simon Olsson, PhD - Jacopo Sgrignani, PhD - Maura Garofalo, PhD student - Giuseppe Sinopoli.

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

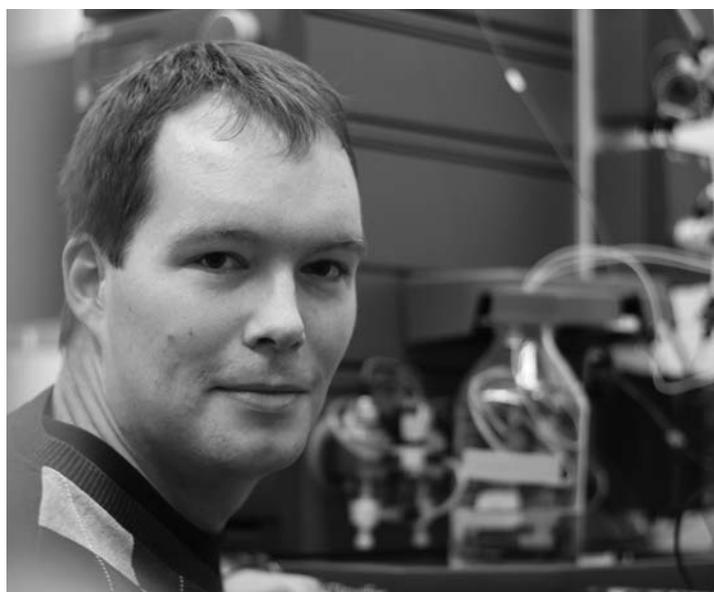
Petr Cejka, PhD

Meccanismi di ricombinazione

Recombination Mechanisms

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

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



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

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Roopesh Anand, PhD - Elda Cannavò Cejka, PhD - Sean Michael Howard, PhD - Lepakshi, PhD.

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Santiago F. González, PhD, PhD

Infezione ed Immunità

Infection and Immunity

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

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Yagmur Farsakoglu, PhD student - Miguel Palomino, PhD student - Diego Pizzagalli, PhD student - Tommaso Virgilio, PhD student - Rocco D'Antuono, Imaging Specialist.

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Fabio Grassi, MD, PhD

Differenziamento delle cellule T

T Cell Development

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Antonio Lanzavecchia, MD

Regolazione del sistema immunitario

Immune regulation

Antonio Lanzavecchia è un immunologo conosciuto per i suoi studi sui meccanismi di presentazione dell'antigene sulla biologia delle cellule dendritiche, sull'attivazione dei linfociti T e B e sulle basi cellulari della memoria immunologica. Ha inoltre sviluppato nuove metodiche per isolare anticorpi monoclonali umani. Lanzavecchia si è laureato in Medicina all'Università di Pavia dove si è specializzato in Pediatria e Malattie infettive. Dal 1983 al 1999 ha lavorato al Basel Institute for Immunology e dal 2000 è direttore dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona. È stato professore di immunologia umana al Politecnico federale di Zurigo e dal 2017 è professore nella Facoltà di Scienze Biomediche dell'Università della Svizzera italiana (USI). Lanzavecchia ha ricevuto la Medaglia d'oro dell'EMBO, il premio Cloetta ed è membro dell'EMBO, dell'Accademia Svizzera di Scienze Mediche e della US National Academy of Sciences.

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

Il laboratorio di Lanzavecchia studia il ruolo degli anticorpi nella protezione da agenti infettivi. I ricercatori utilizzano metodiche di screening cellulari per isolare anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro. Questi anticorpi possono essere sviluppati per la profilassi e la terapia delle malattie infettive e usati come strumento per identificare le componenti essenziali di un vaccino. I ricercatori studiano anche aspetti fondamentali della risposta anticorpale, come il ruolo delle mutazioni somatiche e la relazione tra infezioni e autoimmunità. Recentemente hanno scoperto, in individui esposti al parassita della malaria, un nuovo meccanismo di diversificazione degli anticorpi che consiste nell'inserzione nei geni di immunoglobuline di sequenze di DNA provenienti da altri cromosomi. Infine, un nuovo programma di ricerca, guidato in modo indipendente da Roger Geiger, usa i metodi della proteomica e della metabolomica per studiare la differenziazione e la funzione delle cellule T umane.

Research Focus

Lanzavecchia's laboratory investigates the mechanisms of antibody-mediated resistance to infectious diseases. They use high-throughput cellular screens to isolate potent and broadly neutralizing antibodies, which can be developed for prophylaxis and treatment of infectious diseases and used as tools for vaccine design. They also address fundamental aspects of the antibody response, such as the role of somatic mutations in affinity maturation and the relationship between infection and autoimmunity. Recently, they discovered in malaria-immune individuals a new mechanism of antibody diversification that involves insertions of templated DNA sequences into immunoglobulin genes. A new research program, spearheaded by Roger Geiger deals with the application of proteomics, peptidomics and metabolomics to the study of human T cell differentiation and function.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Maurizio Molinari, PhD

Controllo di qualità della produzione proteica

Protein Folding and Quality Control

Maurizio Molinari ha ricevuto il dottorato in Biochimica al Politecnico Federale di Zurigo nel 1995. Nel 1996-1997 ha lavorato come post-doc nel laboratorio di Cesare Montecucco al Dipartimento di Biomedicina dell'Università di Padova. Tra il 1998 e il 2000 è stato assistente nel laboratorio di Ari Helenius al Politecnico Federale di Zurigo. Dall'ottobre 2000, è Direttore di laboratorio all'IRB. Gli studi effettuati nel suo gruppo hanno dato un contributo significativo alla comprensione dei meccanismi che permettono la produzione delle proteine nelle cellule di mammifero e dei meccanismi che permettono alle cellule di eliminare proteine difettose, potenzialmente tossiche. Questi studi hanno permesso, tra l'altro, di mettere a punto un nuovo approccio terapeutico basato sull'utilizzo di mini-anticorpi che permette di contrastare la produzione di beta-amiloide, un peptide il cui accumulo causa processi neurodegenerativi associati con la malattia di Alzheimer. Hanno anche portato alla caratterizzazione di un nuovo meccanismo autofagico che permette alle cellule di riprendersi da stress causati dall'accumulo di aggregati proteici tossici distruggendo gli organelli che li contengono. Maurizio Molinari ha ricevuto lo Science Award 2002 della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative, il Kiwanis Club Award 2002 per le Scienze Biomediche, il Friedrich-Miescher Award 2006, il Research Award Aetas 2007 e il Regli Foundation Award 2013. Nel 2008 è stato nominato Professore Associato al Politecnico Federale di Losanna. Nel settembre 2012 è stato nominato commissario per l'insegnamento della chimica e della biologia presso le Scuole Superiori nel Cantone Ticino e dal gennaio 2013 è membro della Commissione per la Ricerca Scientifica presso l'Università della Svizzera italiana e nel 2017 è stato eletto membro della Faculty of 1000 per la sezione di biologia cellulare.

Maurizio Molinari earned a PhD in Biochemistry at the ETH-Zurich in 1995. In 1996-1997, he was a post-doc in the laboratory of Cesare Montecucco at the Dept. of Biomedicine, University of Padua, Italy and subsequently in the laboratory of Ari Helenius at the ETH-Zurich (1998-2000). Since October 2000, he is group leader at the IRB in Bellinzona. The studies performed by Molinari's group at the IRB significantly contributed to the knowledge of mechanisms devised by cells for the production of functional polypeptides and for efficient disposal of folding-defective proteins. The knowledge acquired on the mechanisms of protein production and transport along the secretory line of mammalian cells allowed the group to set up a novel approach based on intracellular expression of specific single chain antibodies that proved very efficient in reducing the in vivo production of amyloid-beta (A β), a toxic peptide that deposits in the human brain eliciting neurodegenerative processes associated with the Alzheimer's disease. It also led to the characterization of a novel autophagic mechanisms ensuring removal from cells of toxic protein aggregates on destruction of the organelles that contain them. Maurizio Molinari received the Science Award 2002 from the Foundation for the study of neurodegenerative diseases, the Kiwanis Club Award 2002 for Medical Science, the Friedrich-Miescher Award 2006, the Research Award Aetas 2007 and the Regli Foundation Award 2013. Since 2008, he is Adjunct Professor at the ETH-Lausanne. In September 2012 he has been nominated commissary for chemistry and biology teaching at the High Schools in Cantone Ticino and since January 2013 he is member of the Research Committee at the Università della Svizzera italiana and in 2017 he was elected member of the Faculty of 1000 for the Cell Biology Section.

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

Il reticolo endoplasmatico (ER) contiene un'alta concentrazione di chaperoni molecolari ed enzimi che facilitano il ripiegamento delle proteine destinate all'ambiente extra-cellulare, alla membrana della cellula e agli organelli endocitici e della via secretoria. Contiene anche fattori che controllano la qualità delle proteine espresse e che selezionano quelle difettose che devono essere rapidamente distrutte per evitare effetti tossici risultanti dal loro accumulo. Mutazioni, delezioni e interruzioni delle sequenze proteiche possono rendere impossibile il corretto ripiegamento e sono all'origine di numerose patologie causate dalla perdita della funzione della proteina mutata o dall'accumulo di proteine difettose in aggregati tossici. Organismi patogeni come virus e batteri possono sfruttare i meccanismi che garantiscono il ripiegamento delle proteine e la distruzione di proteine difettose per infettare le nostre cellule, replicare il loro genoma e produrre la loro progenie. Noi studiamo i meccanismi che regolano la produzione di proteine native e quelli che vengono attivati dalle nostre cellule per difenderci dall'accumulo di prodotti proteici aberranti e tossici. Recentemente, particolare attenzione è stata data alla caratterizzazione delle risposte (trascrizionale o post-traslazionale) attivate dalle cellule che esprimono polipeptidi scorrettamente ripiegati e allo studio di patologie rare come la deficienza di α 1-antitripsina e alcune malattie da accumulo lisosomiale. La comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di identificare potenziali target per farmaci e di mettere a punto interventi terapeutici per curare patologie che derivano dal mal funzionamento della "fabbrica delle proteine", dall'espressione di prodotti di geni mutati (malattie genetiche rare) o dall'attacco di patogeni.

Research Focus

The endoplasmic reticulum (ER) contains high concentrations of molecular chaperones and enzymes that assist maturation of newly synthesized polypeptides destined to the extracellular space, the plasma membrane and the organelles of the endocytic and secretory pathways. It also contains quality control factors that select folding-defective proteins for ER retention and/or ER-associated degradation (ERAD). Mutations, deletions and truncations in the polypeptide sequences may cause protein-misfolding diseases characterized by a "loss-of-function" upon degradation of the mutant protein or by a "gain-of-toxic-function" upon its aggregation/deposition. Pathogens hijack the machineries regulating protein biogenesis, quality control and transport for host invasion, genome replication and progeny production. Our long-standing interest is to understand the molecular mechanisms regulating chaperone-assisted protein folding and the quality control processes determining whether a polypeptide can be secreted, should be retained in the ER, or should be transported across the ER membrane for degradation. More recently, particular emphasis has been given to the characterization of responses (transcriptional or post translational) activated by cells expressing folding-defective polypeptides and to the study of select rare diseases such as α 1-antitrypsin deficiency and lysosomal storage diseases. A thorough knowledge of these processes will be instrumental to identify drug targets and/or to design therapies for diseases caused by inefficient functioning of the cellular protein factory, resulting from expression of defective gene products (e.g. rare genetic disorders), or elicited by pathogens. .



Gruppi di Ricerca

Research Groups

Silvia Monticelli, PhD

Immunologia Molecolare

Molecular Immunology

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

Michele Chirichella, Post-doc - Stefan Emming, PhD student -
Cristina Leoni, PhD student - Sara Montagner, Post-doc - Lucia Vincenzetti, PhD student.

Tema della ricerca

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Federica Sallusto, PhD

Immunologia cellulare

Cellular Immunology

Federica Sallusto ha ottenuto il titolo di Dottore in Scienze Biologiche presso l'Università di Roma nel 1988 e ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità di Roma e al Basel Institute for Immunology di Basilea, dove è stato membro dal 1997 al 2000. Dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB dove ha anche stabilito il Centro di Immunologia Medica nel 2016. A febbraio 2017 è stata nominata Professore di Immunologia Medica presso la Scuola Politecnica Federale di Zurigo. Tra i suoi contributi scientifici vi è un metodo per coltivare le cellule dendritiche, la scoperta che nell'uomo i linfociti Th1, Th2 e Th17 esprimono diversi recettori per le chemochine, la definizione dei linfociti della memoria centrale ed effettore, dei linfociti Th22 della pelle, e di due tipi diversi di linfociti Th17. Nel modello animale, le sue ricerche hanno dimostrato che le cellule NK, i linfociti T helper and i linfociti T citotossici possono migrare nei linfonodi reattivi dove modulano la risposta immunitaria e che i linfociti Th17 nell'encefalo utilizzano il recettore CCR6 per entrare nel CNS attraverso il plesso coroideo. Per le sue ricerche ha ricevuto il premio della Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il premio Behring nel 2009, e il premio della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative nel 2010. È stata eletta membro della German Academy of Sciences Leopoldina nel 2009 e membro dell'EMBO nel 2011. Dal marzo 2013 al marzo 2015 è stata Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia.

Federica Sallusto received the degree of Doctor in Biology from the University of Rome in 1988, and performed postdoctoral work at the Istituto Superiore di Sanità in Rome and at the Basel Institute for Immunology, where she was a member from 1997 to 2000. Since 2000 she is Group leader of the Cellular Immunology Laboratory at the IRB where she has also established the Center of Medical Immunology in 2016. In February 2017, she was appointed Professor of Medical Immunology at the ETH Zurich. Among her original contributions are the development of a method to culture human dendritic cells, the discovery that human Th1, Th2 and Th17 cells express distinct sets of chemokine receptors, the definition of central and effector memory T cell subsets, of skin-homing Th22 cells and of two distinct types of Th17 cells. In the mouse system, her work has shown that NK cells, T helper cells, and cytotoxic T cells can migrate to inflamed lymph nodes, where they profoundly modulate T cell responses, and that encephalitogenic Th17 cells use CCR6 to enter the brain through the choroid plexus. For her scientific

achievements, she received the Pharmacia Allergy Research Foundation Award in 1999, the Behring Lecture Prize in 2009, and the Science Award from the Foundation for Study of Neurodegenerative Diseases in 2010. She was elected member of the German Academy of Sciences Leopoldina in 2009 and of EMBO in 2011. From March 2013 to March 2015 she was president of the Swiss Society for Allergology and Immunology.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

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

Research Focus

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Marcus Thelen, PhD

Trasduzione del segnale

Signal Transduction

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

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



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri del laboratorio / Members:

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

Tema della ricerca

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

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

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

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

Research Focus

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

Locally produced chemokines are usually presented on the surface of neighboring cells or extracellular matrix to form haptotactic gradients in close vicinity of the source (~100-150µm) on which cells can migrate through the activation of G-protein coupled chemokine receptors. An important aspect for the maintenance and local confinement of gradients is the requirement of sinks in apposition to the source of attractant. Atypical chemokine receptors (ACKRs), recently defined as a separate group of receptors, which are structurally related to typical chemokine receptors, act mainly as sinks for chemokines. Through the scavenging activity, ACKRs can promote cell migration.

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

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Mariagrazia Uguccioni, MD

Chemochine e Immunità

Chemokines in Immunity

Mariagrazia Uguccioni si è laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Bologna (IT) dove si è specializzata in Ematologia nel 1994. Dal 1993 al 2000 è stata membro dell'Istituto Theodor Kocher, dell'Università di Berna (CH), dal 2000 è direttore del laboratorio "Chemochine nell'immunità" presso l'IRB, e vicedirettore dell'istituto dal 2010. Nominata membro dell'Accademia delle Scienze di Bologna nel 2009 per i suoi studi sull'importanza delle chemochine nella patologia umana, Mariagrazia Uguccioni continua a studiare vari aspetti di ematologia e immunologia. Dal 2016 è Professore Straordinario presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Humanitas University a Rozzano (Milano). L'espressione delle chemochine e delle loro attività in condizioni normali e patologiche, l'attivazione dei leucociti, gli antagonisti naturali delle chemochine e le molecole dell'infiammazione che sinergizzano con le chemochine, sono alcuni degli argomenti studiati dal suo gruppo. Recentemente, gli studi si concentrano principalmente sull'attività delle chemochine nella patologia umana – infiammazione, tumori e infezioni - continuando a studiare i meccanismi molecolari che portano allo sviluppo della sinergia tra molecole dell'infiammazione e chemochine nell'attivazione dei globuli bianchi, e le modificazioni cellulari che portano a mal funzionamento dei recettori delle chemochine nell'infiammazione cronica.

Mariagrazia Uguccioni received a degree in Medicine from the University of Bologna (IT) where she specialized in Haematology in 1994. From 1993 to 2000 she was a member of the Theodor Kocher Institute, University of Bern (CH), and since 2000 she is group leader at the IRB, and vice-director since 2010. She was elected Member of the Bologna Academy of Science in 2009 for her studies on the relevance of chemokines in human pathology. In 2016 she has been nominated extraordinary Professor at the Medical faculty of Humanitas University (Italy). Mariagrazia Uguccioni's research covers various aspects of human haematology and immunology: chemokine expression and activities in normal and pathological conditions, leukocyte activation and traffic, natural chemokine antagonists and synergy-inducing chemokines. Her group continue focusing on chemokine activities in human inflammatory diseases, tumours, and infections, and is recently dissecting the mechanisms leading to chemokine synergism in leukocytes, and the modifications occurring in leukocytes from patients with chronic inflammatory conditions, which lead to dysfunction of the chemokine receptors.



Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

Mariagrazia Uguccioni, MD

> mariagrazia.uguccioni@irb.usi.ch

Membri del laboratorio / Members:

Mara Ambrosini, Master student - Francesco Bagnis, Master student, Valentina Cecchinato, PhD - Gianluca D'Agostino, PhD student - Maria Gabriela Danelon, Technician - Lorenzo Raeli, PhD. Studenti di PhD in visita / Visiting PhD students: Estefanía Armas González (Canary Island) - Hasnaa Rabia Mohamed Shahin (Egypt)

Tema della ricerca

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

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

Research Focus

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

These studies might shed new light on novel pharmacological interventions aimed at favouring resolution of inflammation.

Gruppi di Ricerca

Research Groups

Luca Varani, PhD

Biologia strutturale

Structural Biology

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

Dall'ottobre del 2007 guida il gruppo di biologia strutturale dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) di Bellinzona. L'attività principale riguarda la caratterizzazione delle interazioni tra patogeni ed anticorpi, molecole del sistema immunitario in grado di curare e proteggerci da malattie (per esempio vaccini). Il gruppo cerca di capire quali siano le caratteristiche molecolari che permettono ad un dato anticorpo di eliminare un patogeno. Gli studi si concentrano principalmente su "malattie orfane" come il virus Dengue, Zika, Prione od alcune forme rare di leucemia. L'approccio NMR sviluppato a Stanford è stato spinto avanti all'IRB grazie all'utilizzo di tecniche computazionali che permette di scoprire a quale parte del patogeno si leghi un anticorpo. Informazioni sperimentali guidano e validano le simulazioni al computer e permettono di ottenere una struttura atomica tridimensionale del complesso anticorpo/patogeno. Il gruppo è riuscito a modificare e migliorare un anticorpo esistente aumentandone l'efficacia contro il virus Dengue utilizzando, per la prima volta, solo informazioni computazionali. Hanno anche completato uno dei rari studi NMR su anticorpi, mostrando come l'anticorpo alteri la flessibilità dell'antigene.

Il gruppo si caratterizza per l'approccio fortemente multidisciplinare che varia dalla determinazione di strutture molecolari agli esperimenti cellulari, dalla biologia computazionale alla produzione e modificazione razionale di proteine ed anticorpi, dalla sintesi di nanoparticelle alla microscopia elettronica.

Luca Varani graduated in chemistry at the University of Milan (Italy) and obtained a PhD degree at the prestigious MRC-Laboratory of Molecular Biology (University of Cambridge, UK) using molecular and structural biology to study RNA-protein interactions. He contributed to show the key role played by RNA in regulation of gene expression and how RNA itself can be a valid therapeutic target against dementia. His numerous high caliber publications, culminated in the determination of the largest NMR structure available at the time, allowed him to move to Stanford with a "long term EMBO fellowship", reserved to the best young molecular biologists in Europe. In California Luca Varani completed the first magnetic resonance study on TCR/pMHC, key proteins of the immune system.

Since October 2007 he leads the Structural Biology group of the Institute for Research in Biomedicine (Bellinzona, CH). The main activity involves the characterization of interactions between pathogens and antibodies, molecules of the immune system capable of curing and protecting from illness. The group tries to understand the molecular properties that allow a given antibody to eliminate a pathogen. Studies involve mainly rare and neglected diseases such as Dengue or Zika virus, Prion or rare form of Leukemias. The NMR approach developed at Stanford was pushed forward at the IRB, where computational techniques allow discovering which part of the pathogen is recognized by antibodies. Experimentally guided and validated computational simulations yield the atomic three-dimensional structure of antibody/pathogen complexes. The approach allowed to rationally modify an existing antibody, increasing its ability to neutralize Dengue virus by 50 fold utilizing, for the first time, only computational tools. They also performed one of the rare NMR studies showing how antibody binding alter the local flexibility of the antigen. The group uses a highly multidisciplinary approach, varying from structure determination to cellular experiments, from computational biology to protein and antibody production and engineering, from synthesis of nanoparticles to confocal microscopy.

Gruppo di ricerca

Team

Direttore di laboratorio / Group Leader:

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

Membri / Members:

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

Tema della ricerca

Il nostro gruppo usa tecniche computazionali, biochimiche e biofisiche per determinare la struttura atomica tridimensionale di proteine e caratterizzare la loro interazione con altre molecole, con particolare attenzione alle interazioni anticorpo/proteina nelle malattie infettive. L'obiettivo è cercare di capire quali caratteristiche molecolari rendano un dato anticorpo efficace contro un patogeno, ed eventualmente sfruttare questa conoscenza per generare nuove molecole capaci di curare malattie come la febbre Dengue e Zika, il prione o alcune forme rare di leucemia. Dengue e Zika sono virus tropicali in rapida espansione mentre il prione, balzato alla cronaca per i casi di "mucca pazza" negli anni '90, provoca una malattia neurodegenerativa incurabile e tuttora largamente sconosciuta. Capire quale parte del patogeno venga riconosciuta dagli anticorpi più efficaci permette di scoprire e bloccare i punti nevralgici del patogeno stesso. Il nostro gruppo adotta un approccio fortemente multidisciplinare che integra dati biochimici, validazione strutturale sperimentale e simulazioni computazionali. La Biologia Strutturale Computazionale, in particolare, è un campo in rapido sviluppo che diventerà sempre più diffusa e determinante nel prossimo futuro. Per ora, tuttavia, le predizioni computazionali non sono sempre accurate, per cui è fondamentale guidarle e validarle con esperimenti di laboratorio. La sinergia tra simulazioni computazionali e tecniche classiche di biofisica, biologia molecolare e biologia cellulare permette di combinare il meglio dei due approcci: la velocità e basso costo del computer con l'affidabilità e rigore della validazione sperimentale. È opinione diffusa tra gli scienziati che il connubio tra computer e laboratorio rappresenti il futuro delle scienze biomediche.



Research Focus

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

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

Our group has a highly multidisciplinary approach that merges biochemical data, experimental structural information and computational simulations. Computational Structural Biology, in particular, is a rapidly developing and increasingly important field. At this time, however, computational predictions are not always accurate; it is therefore crucial to guide and validate them with experimental data. The synergy between computational simulations and classic biophysics, molecular and cellular biology combines the best of both approaches: the low cost and high speed of computers with the rigorous and reliable experimental validation. It is common opinion among scientists that future biomedical sciences will require a combination of computational and experimental techniques.







Persone

People

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (fino a settembre 2016)

FOUNDATION COUNCIL

(until September 2016)

Gabriele Gendotti, President *

Felice Zanetti, Vice-President

Paolo Agustoni *

Franco Cavalli

Hans Hengartner

Carlo Maggini

Piero Martinoli *

Dario Neri

Giorgio Nosedà *

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

Alberto Togni *

* Membro del Comitato Esecutivo

* *Member of the Executive Committee*

CONSIGLIO DI FONDAZIONE (dal settembre 2016)

FOUNDATION COUNCIL

(from September 2016)

Gabriele Gendotti, President *

Felice Zanetti, Vice-President

Paolo Agustoni *

Franco Cavalli

Hans Hengartner

Carlo Maggini

Boas Erez *

Dario Neri

Giorgio Nosedà *

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

Alberto Togni *

* Membro del Comitato Esecutivo

* *Member of the Executive Committee*

CONSIGLIO SCIENTIFICO

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Adriano Aguzzi

University Hospital Zurich (CH)

Stefan Kaufmann

Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin (DE)

Alberto Mantovani

Humanitas University, Milan (IT)

Cesare Montecucco

University of Padua (IT)

Anne O'Garra

The Francis Crick Institute, London (UK)

AMMINISTRAZIONE

ADMINISTRATION

Antonio Lanzavecchia, Director

Mariagrazia Ugucconi, Vice-Director

Guido Turati (Fidinam)

Fosca Bognuda

Denise Dos Santos Neves

Maryse Letiembre

Jelena Markovic

Gabriella Orlando
Melania Osto
Adelle Parsons
Sarah Reist
Carla Ruesga
Anna Trillini
Jessica Roberti Zanellato
Fabiano Wildi

DIRETTORI DI LABORATORIO *GROUP LEADERS*

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

RICERCATORI *RESEARCHERS*

Roopesh Anand
Sonia Barbieri
Camilla Basso
Marco Benvenuto
Elda Cannavò Cejka
Valentina Cecchinato
Nikolaos Chatziandreou
Davide Corti
Darius Ekonomiuk
Mathilde Foglierini Perez
Carmela Galli Molinari
Roger Geiger
Jérémie Goldstein
Sean Michael Howard
Daniela Latorre
Lepakshi
Daniele Lilleri
Roberta Marzi
Samuele Notarbartolo
Simon Olsson
Mattia Pedotti
Luca Piccoli
Kathrin Pieper
Debora Pinna
Dora Pinto
Michele Proietti
Lorenzo Raeli
Tanja Rezzonico Jost
Jacopo Sgrignani
Luca Simonelli
Tatiana Soldà
Sylvia Thelen

STUDENTI *STUDENTS*

Mara Ambrosini
Rafet Ameti
Marica Anderle
Eric Armentani
Dominik Aschenbrenner
Marco Bardelli
Thimothy Bergmann
Giorgia Brambilla Pisoni
Sabrina Casella
Antonino Cassotta
Yiwei Chen
Flavio Cueni
Gianluca D'Agostino
Corinne De Gregorio
Stefan Emming
Caterina Elisa Faliti
Yagmur Farsakoglu
Elisa Fasana
Iliara Fregno
Alexander Frühwirth
Fiorenza Fumagalli
Maura Garofalo
Valentina Gilardi
Estefanía Armas González
Concetta Guerra
Daniel Hoces
Mengyun Hu
Daniela Iannotta
Alessia Landi
Cristina Leoni
Marisa Loi
Alessandro Marazza
Federico Mele
Serena Melgrati
Sara Montagner
Sara Natali
Miguel Palomino
Philipp Paparoditis
Michela Perotti
Lisa Perruzza
Diego Pizzagalli
Silvia Preite
Viola Puddinu
Egle Radice
Sara Ravasio
Andrea Romagnani
Elsa Rottoli
Hasnaa Rabia Mohamed Shahin
Joshua Hoong Yu Tan
Lucia Vincenzetti
Tobias Wolf
Tomasz Wypych
Silvia Zanaga

TECNICI
TECHNICIANS

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

**LABORATORIO DI CITOMETRIA E
MICROSCOPIA**
IMAGING FACILITY

Rocco D'Antuono
David Jarrossay

**LABORATORIO PRODUZIONE
PROTEINE**
GEPP FACILITY

Laurent Perez
Jessica Marcandalli

STABULARIO
ANIMAL HOUSE FACILITY

Ghassan Bahnan
Andrea D'Ercole
Toma Kobkyn
Sara Maffei
Enrica Mira Catò
Andrea Trotta

SERVIZI DI SUPPORTO
SUPPORT STAFF

Ronnie Baccalà
Beatrice Pasteris
Mauro Pasteris

SUPPORTO INFORMATICO
IT SUPPORT

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

SOSTENITORI
DONORS

CORE FUNDING
CORE FUNDING

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

SOSTENITORI MAGGIORI
MAJOR DONORS

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

AMICI DELL'ISTITUTO
FRIENDS OF THE INSTITUTE

Suntis SA
Altri / *Others*

Dati finanziari 2016 (in Franchi svizzeri)

Financial Data 2016 (in Swiss Francs)

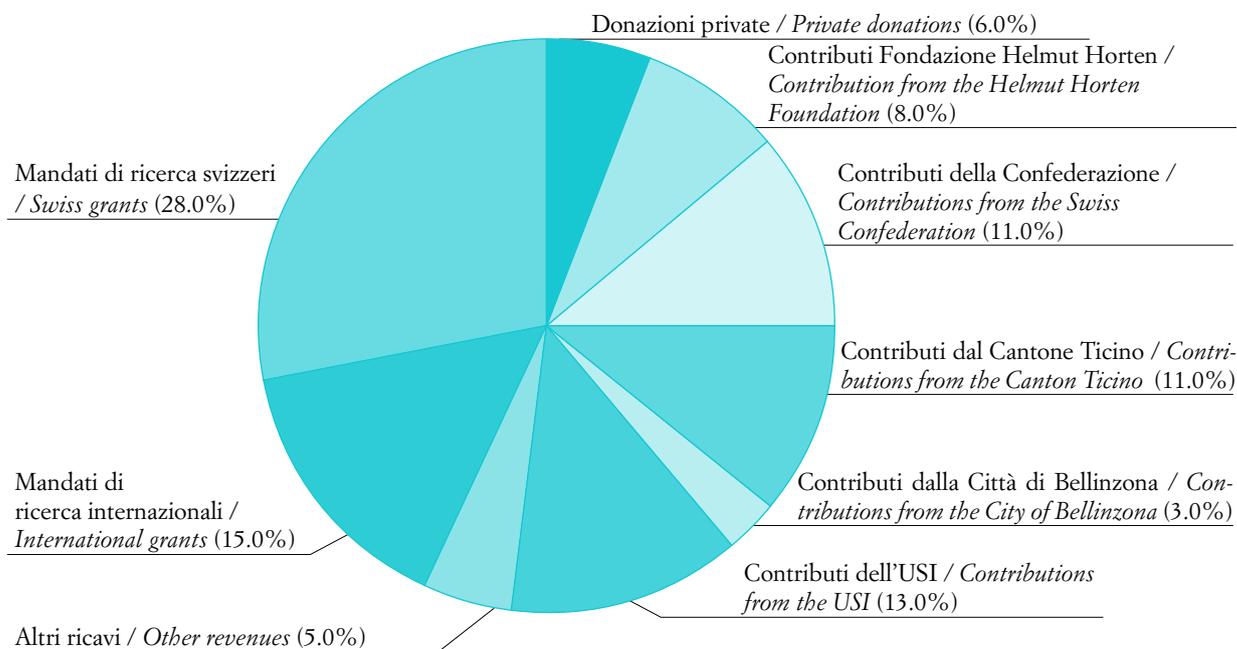
Grazie alle donazioni straordinarie della Città di Bellinzona (CHF 2,8 mio), della Fondazione Helmut Horten (CHF 1 mio) e a una dotazione propria (CHF 0,5 mio), nel 2016 è stato costituito un Fondo di CHF 4,3 mio per il finanziamento della costruzione della nuova sede dell'IRB.

Nel corso dell'esercizio 2016 è stata ulteriormente incrementata l'attività di ricerca, passata dai CHF 7,8 mio del 2015 a quasi CHF 8,4 mio, confermando la quota del 42% dell'intero budget della Fondazione.

Thanks to special donations from the City of Bellinzona (CHF 2.8 million), from the Helmut Horten Foundation (CHF 1 million) and from the IRB's own endowment (CHF 0.5 million), in 2016 a fund of CHF 4.3 million was created for the financing of the construction of the new headquarters of the IRB.

In the course of the 2016 fiscal year, research activity was increased further, from CHF 7.8 million in 2015 to almost CHF 8.4 million, claiming a share of 42% of the entire budget of the Foundation..

Contributi per fonte 2016 / Funding by source 2016



Bilancio al 31 dicembre 2016
(in Franchi svizzeri)
Balance Sheet as of December 31, 2016
(In Swiss Francs)

ASSETS / ATTIVO	31.12.2016	31.12.2015
1. Liquidity / <i>Liquidità</i>	18'391'490	17'956'874
2. Receivables / <i>Crediti</i>	1'093'014	1'376'484
3. Temporary Receivables / <i>Transitori attivi</i>	4'203'322	3'400'160
Current Assets / <i>Attivo circolante</i>	23'687'826	22'733'518
4. Participations / <i>Partecipazioni</i>	12'500	12'500
5. Financial assets / <i>Immobilizzi finanziari</i>	10'803	0
6. Buildings / <i>Immobilizzi</i>	3'895'749	1'847'440
7. Other fixed assets / <i>Altri immobilizzi</i>	1	1
Fixed Assets / <i>Attivo fisso</i>	3'919'053	1'859'941
Total Assets / <i>Totale attivo</i>	27'606'879	24'593'459

LIABILITIES / PASSIVO	31.12.2016	31.12.2015
1. Payables for goods and services / <i>Debiti per forniture e prestazioni</i>	733'128	1'211'338
2. Funds for Research Projects / <i>Fondi progetti di ricerca</i>	4'764'316	4'489'515
3. Funds for Laboratories / <i>Fondi dei laboratori</i>	5'239'738	3'780'216
4. Various Funds / <i>Fondi diversi</i>	1'112'014	1'314'682
5. Fund for New Building/ <i>Fondo Nuovo IRB</i>	4'300'000	0
6. Accruals / <i>Accantonamenti e transitori passivi</i>	928'863	676'446
Current Liabilities / <i>Capitale di terzi a breve termine</i>	17'078'059	11'472'197
7. Long Term Loans / <i>Prestiti a lungo termine</i>	0	2'800'000
Long Term Liabilities / <i>Capitale estraneo a lungo termine</i>	0	2'800'000
8. Capital Resources / <i>Capitale di dotazione</i>	7'621'262	7'569'467
9. Strategic Fund / <i>Fondo Strategico</i>	2'700'000	2'700'000
10. Annual Result / <i>Risultato d'esercizio</i>	207'558	51'795
Equity of the Foundation / <i>Capitale della Fondazione</i>	10'528'820	10'321'262
Total Liabilities / <i>Totale passivo</i>	27'606'879	24'593'459

Conto economico esercizio 2016

(in Franchi svizzeri)

Profit and Loss Account for the year 2016

(In Swiss Francs)

REVENUES / RICAVI	2016	2015
1. Contributions from the Confederation / <i>Contributi Confederazione</i>	2'128'400	2'056'350
2. Contributions from USI / <i>Contributi USI</i>	2'650'600	2'605'853
3. Contribution from the Canton Ticino / <i>Contributi Canton Ticino</i>	2'222'000	2'070'490
4. Contribution from the City of Bellinzona / <i>Contributi Città di Bellinzona</i>	681'000	681'000
5. Contributions from the Helmut Horten Foundation / <i>Contributi Fondazione Helmut Horten</i>	1'500'000	1'500'000
6. Other Contributions / <i>Altri Contributi</i>	1'227'498	525'000
7. Research Projects / <i>Progetti di ricerca</i>	8'369'260	7'798'118
8. Overheads projects / <i>Overheads progetti</i>	671'513	588'039
9. Other Revenues / <i>Altri ricavi</i>	690'366	795'575
Total Revenues / <i>Totale ricavi d'esercizio</i>	20'140'637	18'620'425

COSTS / COSTI		
1. Personnel Costs / <i>Costi del personale</i>	8'695'979	8'305'505
2. Consumables / <i>Materiale di consumo</i>	2'269'204	2'258'875
3. Rent and Related Costs / <i>Affitti e altri costi dei locali</i>	1'528'038	1'485'911
4. Maintenance of Buildings and Equipment / <i>Manutenzione immobili e attrezzature</i>	746'143	620'000
5. Investments / <i>Investimenti</i>	2'235'457	834'230
6. Administrative Costs and Various / <i>Costi generali amministrativi e diversi</i>	880'091	785'331
7. Travels, Congresses and Guests / <i>Trasferte, congressi, viaggi e ospiti</i>	351'845	426'178
8. Various Costs for Research / <i>Altri costi di ricerca</i>	2'311'755	1'664'041
Total operational costs / <i>Totale costi d'esercizio</i>	19'018'512	16'380'071

Margin before depreciation, amortisation and non operational items / <i>Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio</i>	1'122'125	2'240'354
Amortizations / <i>Ammortamenti</i>	500'000	998'713
Operating result / <i>Risultato operativo</i>	622'125	1'241'641
Incremento Fondi / Fund increase	3'800'000	1'300'000
Extraordinary contributions for New Building / <i>Contributi straordinari per Nuovo IRB</i>	-3'800'000	0
Total non operational and financial items and extraordinary costs <i>Risultato Accessorio e costi straordinari</i>	414'567	-110'154
Total non operational and financial items / <i>Risultato Accessorio</i>	414'567	1'189'846

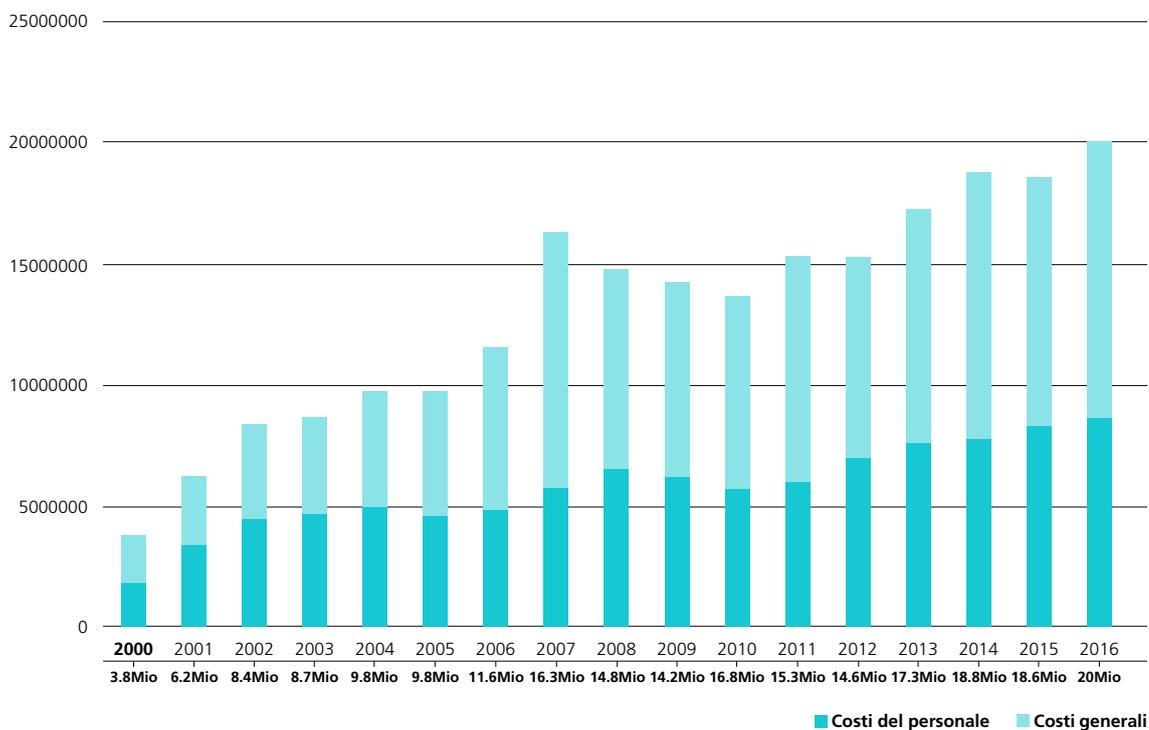
ANNUAL RESULT / RISULTATO D'ESERCIZIO **207'558** **51'795**

Evoluzione costi dal 2000 al 2016

Cost movements from 2000 to 2016

Nella tabella allegata è riassunta l'evoluzione dei costi della Fondazione dall'inizio dell'attività nell'anno 2000, con un consuntivo di CHF 3,8 mio, all'anno 2016 con CHF 20 mio. Nel medesimo periodo i costi del personale sono aumentati da CHF 1,8 milioni a CHF 8.7 milioni, e tutti gli altri costi d'esercizio da CHF 2 milioni a oltre CHF 11 milioni.

The attached table shows the summary of cost movements of the Foundation starting from the beginning of its activity in the year 2000, with a final balance of CHF 3.8 million, up until 2016 with a final balance of CHF 20 million. In the same period, the personnel costs were increased from CHF 1.8 million to CHF 8.7 million, and all the other operating costs from CHF 2 million to more than CHF 11 million.





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. Le lezioni sono tenute da esperti di fama internazionale. L'organizzazione di questo programma è possibile grazie alla generosità della Fondazione Gustav & Ruth Jacob. Dall'inizio del programma sono state discusse con successo 75 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, 75 PhD theses have been successfully defended.

Kenneth M. Murphy

“Functions and diversity of dendritic cells”
Washington University School of Medicine, St. Louis,
(US) / 03.09.2015

K. Mark Ansel

“MicroRNA regulation of lymphocyte function”
University of California San Francisco School of Medicine,
San Francisco (US) / 10.11.2015

Dirk Schübeler

“Writing and reading DNA methylation”
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research,
Basel (CH) / 11.12.2015

Michael Sixt

“Molecular Control of Leukocyte Locomotion”
Institute of Science and Technology Austria, Klosterneuburg
(AT) / 19.02.2016

Bana Jabri

“Tissue control of effector T cell responses”
The University of Chicago, Chicago (US) / 10.03.2016

Shannon J. Turley

“Stromal Regulation of Leukocyte Function and Spatiality”
Genentech, Inc., South San Francisco (US) / 02.05.2016

Randal J. Kaufman

“Protein misfolding in the ER and oxidative stress contribute to disease pathogenesis”
Sanford-Burnham-Prebys Medical Discovery Institute
La Jolla (US) / 10.05.2016

E. John Wherry

“Development and reversal of T cell exhaustion”
University of Pennsylvania, Philadelphia, Los Angeles
(US) / 09.06.2016

Oliver Pabst

“Pathways of Microbiota Triggered IgA Induction in the Intestine”
Institute of Molecular Medicine, Uniklinik RWTH Aachen,
Aachen (DE) / 28.06.2016

Publicazioni

Publications

2016

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

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

Monitoring Scavenging Activity of Chemokine Receptors.

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

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

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

Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy

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

The Exact NOE as an Alternative in Ensemble Structure Determination.

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

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

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

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

Filipello, F., D. Pozzi, M. Proietti, A. Romagnani, S. Mazzitelli, M. Matteoli, C. Verderio and F. Grassi
Oncotarget. 2016; 7:5143-5156.

Metainference: A Bayesian inference method for heterogeneous systems.

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

Chemokine receptor patterns in lymphocytes mirror metastatic spreading in melanoma.

Jacquelot, N., D. P. Enot, C. Flament, N. Vimond, C. Blattner, J. M. Pitt, T. Yamazaki, M. P. Roberti, R. Daille, M. Vetizou, V. Poirier-Colame, M. Semeraro, A. Caignard, C. L. Slingluff, Jr., F. Sallusto, S. Rusakiewicz, B.

Weide, A. Marabelle, H. Kohrt, S. Dalle, A. Cavalcanti, G. Kroemer, A. M. Di Giacomo, M. Maio, P. Wong, J. Yuan, J. Wolchok, V. Umansky, A. Eggermont and L. Zitvogel
J Clin Invest. 2016; 126:921-937.

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

Westernberg, L., V. Schulten, J. A. Greenbaum, S. Natali, V. Tripple, D. M. McKinney, A. Frazier, H. Hofer, M. Wallner, F. Sallusto, A. Sette and B. Peters
J Allergy Clin Immunol. 2016; 138:571-578.

Bayesian inference of protein ensembles from SAXS data.

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

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

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

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

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

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

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

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

Rigoni, R., E. Fontana, S. Guglielmetti, B. Fosso, A. M. D'Erchia, V. Maina, V. Taverniti, M. C. Castiello, S. Mantero, G. Pacchiana, S. Musio, R. Pedotti, C. Selmi, J. R. Mora, G. Pesole, P. Vezzoni, P. L. Poliani, F. Grassi, A. Villa and B. Cassani
J Exp Med. 2016; 213:355-375.

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

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

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

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

SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence.

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

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

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

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

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

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

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

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

Bruno, F., C. Fornara, P. Zelini, M. Furione, E. Carrara, L. Scaramuzzi, I. Cane, F. Mele, F. Sallusto, D. Lilleri and G. Gerna
J Gen Virol. 2016; 97:1928-1941.

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

Gerna, G., E. Percivalle, L. Perez, A. Lanzavecchia and D. Lilleri
J Virol. 2016; 90:6216-6223.

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

Montagner, S., C. Leoni, S. Emming, G. Della Chiara, C. Balestrieri, I. Barozzi, V. Piccolo, S. Togher, M. Ko, A. Rao, G. Natoli and S. Monticelli
Cell Rep. 2016; 15:1566-1579.

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

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

Modulation of Chemokine Responses: Synergy and Cooperativity.

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

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

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

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

Kabanova, A., J. Marcandalli, T. Zhou, S. Bianchi, U. Baxa, Y. Tsybovsky, D. Lilleri, C. Silacci-Fregni, M. Foglierini, B. M. Fernandez-Rodriguez, A. Druz, B. Zhang, R. Geiger, M. Pagani, F. Sallusto, P. D. Kwong, D. Corti, A. Lanzavecchia and L. Perez
Nat Microbiol. 2016; 1:16082.

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

Neklyudova, O., M. J. Arlt, P. Brennecke, M. Thelen, A.

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

Antibody-guided vaccine design: identification of protective epitopes.

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

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

Sgrignani, J., A. Cavalli, G. Colombo and A. Magistrato
Mini Rev Med Chem. 2016; 16:1112-1124.

Host response: Mice and humans in the bubble.

Sallusto, F.
Nat Microbiol. 2016; 1:16105.

The immune receptor Tim-3 acts as a trafficker in a Tim-3/galectin-9 autocrine loop in human myeloid leukemia cells.

Goncalves Silva, I., L. Ruegg, B. F. Gibbs, M. Bardelli, A. Fruhwirth, L. Varani, S. M. Berger, E. Fasler-Kan and V. V. Sumbayev
Oncoimmunology. 2016; 5:e1195535.

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

Ellebrecht, C. T., V. G. Bhoj, A. Nace, E. J. Choi, X. Mao, M. J. Cho, G. Di Zenzo, A. Lanzavecchia, J. T. Seykora, G. Cotsarelis, M. C. Milone and A. S. Payne
Science. 2016; 353:179-184.

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

Stettler, K., M. Beltramello, D. A. Espinosa, V. Graham, A. Cassotta, S. Bianchi, F. Vanzetta, A. Minola, S. Jaconi, F. Mele, M. Foglierini, M. Pedotti, L. Simonelli, S. Dowall, B. Atkinson, E. Percivalle, C. P. Simmons, L. Varani, J. Blum, F. Baldanti, E. Cameroni, R. Hewson, E. Harris, A. Lanzavecchia, F. Sallusto and D. Corti
Science. 2016; 353:823-826.

The Dynamic Basis for Signal Propagation in Human Pin1-WW.

Olsson, S., D. Strotz, B. Vogeli, R. Riek and A. Cavalli
Structure. 2016; 24:1464-1475.

Structure and Function Analysis of an Antibody Recognizing All Influenza A Subtypes.

Kallewaard, N. L., D. Corti, P. J. Collins, U. Neu, J. M.

McAuliffe, E. Benjamin, L. Wachter-Rosati, F. J. Palmer-Hill, A. Q. Yuan, P. A. Walker, M. K. Vorlaender, S. Bianchi, B. Guarino, A. De Marco, F. Vanzetta, G. Agatic, M. Foglierini, D. Pinna, B. Fernandez-Rodriguez, A. Fruhwirth, C. Silacci, R. W. Ogradowicz, S. R. Martin, F. Sallusto, J. A. Suzich, A. Lanzavecchia, Q. Zhu, S. J. Gamblin and J. J. Skehel
Cell. 2016; 166:596-608.

RAGs and BUGS: an alliance for autoimmunity.

Rigoni, R., F. Grassi, A. Villa and B. Cassani
Gut Microbes. 2016; 7:503-511.

In-Vivo Validation of Fully Implantable Multi-Panel Devices for Remote Monitoring of Metabolism.

Baj-Rossi, C., A. Cavallini, E. G. Kilinc, F. Stradolini, T. Rezzonico Jost, M. Proietti, G. De Micheli, F. Grassi, C. Dehollain and S. Carrara
IEEE Trans Biomed Circuits Syst. 2016; 10:955-962.

Post ER Quality Control: A Role for UDP-Glucose:Glycoprotein Glucosyl Transferase and p97.

Fregno, I. and M. Molinari
J Rare Dis Res & Treatment. 2016; 1:40-42.

Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery.

Fumagalli, F., J. Noack, T. J. Bergmann, E. C. Presmanes, G. B. Pisoni, E. Fasana, I. Fregno, C. Galli, M. Loi, T. Solda, R. D'Antuono, A. Raimondi, M. Jung, A. Melnyk, S. Schorr, A. Schreiber, L. Simonelli, L. Varani, C. Wilson-Zbinden, O. Zerbe, K. Hofmann, M. Peter, M. Quadroni, R. Zimmermann and M. Molinari
Nat Cell Biol. 2016; 18:1173-1184.

L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity.

Geiger, R., J. C. Rieckmann, T. Wolf, C. Basso, Y. Feng, T. Fuhrer, M. Kogadeeva, P. Picotti, F. Meissner, M. Mann, N. Zamboni, F. Sallusto and A. Lanzavecchia
Cell. 2016; 167:829-842 e813.

Quality control mechanisms of protein biogenesis: proteostasis dies hard.

Bergmann, T. J., G. Brambilla Pisoni and M. Molinari
AIMS Biophysics. 2016; 3:456-478.

The C-terminal domain of TPX2 is made of alpha-helical tandem repeats.

Sanchez-Pulido, L., L. Perez, S. Kuhn, I. Vernos and M. A. Andrade-Navarro
BMC Struct Biol. 2016; 16:17.

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

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

Development of a SYBR green I real-time PCR assay for specific identification of the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* subspecies *salmonicida*.

Fernandez-Alvarez, C., S. F. Gonzalez and Y. Santos
Appl Microbiol Biotechnol. 2016; 100:10585-10595.

IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation.

Kulig, P., S. Musiol, S. N. Freiberger, B. Schreiner, G. Gyulveszi, G. Russo, S. Pantelyushin, K. Kishihara, F. Alessandrini, T. Kundig, F. Sallusto, G. F. Hofbauer, S. Haak and B. Becher
Nat Commun. 2016; 7:13466.

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

Cecchinato, V., E. Bernasconi, R. F. Speck, M. Proietti, U. Saueremann, G. D'Agostino, G. Danelon, T. Rezzonico Jost, F. Grassi, L. Raeli, F. Schoni-Affolter, C. Stahl-Hennig, M. Ugucioni and H. I. V. C. S. Swiss
J Immunol. 2016; 198:184-195.

Chemokines: Chemistry, Biochemistry and Biological Function.

Legler, D. F. and M. Thelen
Chimia. 2016; 70:856-859.

Inhibition of Notch pathway arrests PTEN-deficient advanced prostate cancer by triggering p27-driven cellular senescence.

Revandkar, A., M. L. Perciato, A. Toso, A. Alajati, J. Chen, H. Gerber, M. Dimitrov, A. Rinaldi, N. Delaleu, E. Pasquini, R. D'Antuono, S. Pinton, M. Losa, L. Gnetti, A. Arribas, P. Fraering, F. Bertoni, A. Nepveu and A. Alimonti
Nat Commun. 2016; 7:13719.

2017

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

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

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

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

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

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

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

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

Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Collins, P. J., M. L. McCully, L. Martinez-Munoz, C. Santiago, J. Wheeldon, S. Caucheteux, S. Thelen, V. Cecchinato, J. M. Laufer, V. Purvanov, Y. R. Monneau, H. Lortat-Jacob, D. F. Legler, M. Ugucioni, M. Thelen, V. Piguat, M. Mellado and B. Moser
FASEB J. 2017; Epub ahead of print

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

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

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

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

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

Sallusto, F., A. Cassotta, D. Hoces, M. Foglierini and A. Lanzavecchia
Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017; [Epub ahead of print]

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

Negro, S., F. Lessi, E. Duregotti, P. Aretini, M. La Ferla, S. Franceschi, M. Menicagli, E. Bergamin, E. Radice, M. Thelen, A. Megighian, M. Pirazzini, C. M. Mazzanti, M. Rigoni and C. Montecucco
EMBO Mol Med. 2017; [Epub ahead of print]

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

Monticelli S, Natoli G.
Nat Rev Immunol. 2017; [Epub ahead of print]

IMPRESSUM

Istituto di Ricerca in Biomedicina
Institute for Research in Biomedicine
Via Vincenzo Vela 6 – 6500 Bellinzona
Tel. +41 91 820 0300
Fax +41 91 820 0305
www.irb.usi.ch info@irb.usi.ch

©2017 Istituto di Ricerca in Biomedicina,
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti
Printing: Tipografia Cavalli, Tenero
Paper Cover: Normaset Puro 240 m²
Pages: Normaset Puro 100 m²
Running printing: 300

