

Università  
della  
Svizzera  
italiana

Institute for  
Research in  
Biomedicine



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

---

Fondazione IRB  
Rapporto **2013**  
*IRB Foundation*  
*Report **2013***



# Sommario

## *Index*

	2
Prefazione	
<i>Foreword</i>	
	10
Gruppi di Ricerca	
<i>Research Groups</i>	
	28
Ricercatori aggiunti	
<i>Associate Members</i>	
	32
Persone	
<i>People</i>	
	35
Dati Finanziari 2013	
<i>Financial Data 2013</i>	
	38
Programma Internazionale di Dottorato	
<i>International PhD Programme</i>	
	39
Pubblicazioni 2013	
<i>Publications 2013</i>	

Una copia dell'edizione 2013 è  
disponibile su richiesta.  
*Copies of the 2013 edition are  
available upon request.*

# Prefazione *Foreword*

## Gabriele Gendotti

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB), istituto di ricerca di livello universitario continua con tanta energia ed entusiasmo la sua attività ad alto livello in un contesto internazionale. I suoi punti di forza sono una leadership di rinomanza internazionale, una rete di collaborazioni eccellenti, un ambiente che permette la conduzione della ricerca con una limitata attività di insegnamento.

L'IRB ha saputo nel corso degli anni mettere in piedi un programma di dottorato che attrae studenti provenienti da tutto il mondo e che ha nel frattempo visto 58 di loro ottenere il dottorato in collaborazione con altre università. Con l'auspicata realizzazione della nuova facoltà di scienze biomediche dell'USI l'IRB dovrebbe essere in condizione di conferire autonomamente il titolo di PhD.

Come testimonianza della qualità della ricerca svolta all'IRB, sui può citare il rapporto del Comitato Scientifico in visita all'IRB in ottobre 2013: *"L'IRB deve di nuovo essere lodato per il suo eccellente successo e la sua produttività nella ricerca in settori ad alto impatto. ... L'IRB non solo svolge la ricerca avanzata al più alto livello internazionale, ma ha anche realizzato progressi negli approcci tecnologici e ottenuto successi nel campo della salute (con impatto sulle malattie infettive, vaccinazioni, malattie autoimmuni e altre malattie)"*.

L'anno 2013 ha permesso di consolidare l'equipe di ricerca con l'inizio dell'attività del dott. Santiago González quale group leader e direttore del laboratorio "infezione ed immunità" che si è dotato di un nuovo potente microscopio del tipo two-photon.

Il direttore e i ricercatori dell'IRB sono stati insigniti di prestigiosi premi e riconoscimenti, in particolare,

- La Dottoressa Federica Sallusto è stata eletta presidente della Società svizzera di Allergologia e Immunologia (SSAI) sino al 2015. L'avvicendamento alla presidenza si è tenuto a Berna il 18/19 aprile in occasione del Congresso annuale della società;
- Il direttore Prof. Antonio Lanzavecchia è stato eletto Presidente della Fondazione regionale per la ricerca biomedica della Regione Lombardia;
- Al direttore Prof. Antonio Lanzavecchia è stato assegnato il Premio Ercole Pisello dall'Associazione Giuseppe Corradi;
- Il Premio Franco Regli per la ricerca sulle malattie neurodegenerative 2013 è stato attribuito ad un lavoro scientifico presentato dal Prof. Adriano Aguzzi del Politecnico federale di Zurigo, risp. ad un lavoro scientifico presentato dal Dott. Paolo Paganetti, coordinatore del Laboratorio sperimentale del Neurocentro della Svizzera italiana e dal Prof. Maurizio Molinari, group leader dell'IRB.

Sono stati possibili investimenti allo stabile Gallera per migliorare la struttura logistica ed accogliere al meglio ricercatori e dottorandi.

Il Consiglio di Fondazione, coerentemente con il documento che descrive le sue strategie future, la sua missione, la visione, gli obiettivi e l'evoluzione prevista per IRB per gli anni 2012-2016, ha adattato i suoi regolamenti e le sue direttive alle nuove esigenze e alle evoluzioni in atto. È stato in particolare aggiornato il Regolamento della Fondazione e il Regolamento del personale, mentre sono state introdotte nuove direttive per il calcolo degli overhead, nonché per la gestione e la protezione della proprietà intellettuale.

Gli obiettivi principali della Fondazione IRB rimangono quelli di consolidare la struttura dell'istituto per raggiungere una massa critica che garantisca stabilità produttiva e migliori possibilità di ricambio generazionale a livello dei gruppi di ricerca anche per assicurare per il futuro grants importanti per finanziare le diverse attività di ricerca.

Sotto questo aspetto durante il 2013 vanno segnalati i seguenti importanti grants:

- SystemsX.ch al Dr. Santiago González, Prof. Marcus Thelen e al Prof. Rolf Krause per il progetto di collaborazione fra l'Istituto di scienze computazionale e l'IRB;
- Ambizione al Dr. Santiago González;
- Sinergia al dir. Prof. Antonio Lanzavecchia;
- FNS alla Dott.ssa Federica Sallusto.

Il Consiglio di fondazione in collaborazione con i rappresentanti del Consiglio dell'Università della Svizzera italiana (USI) si è intensamente occupato del progetto di istituzione di una Facoltà di scienze biomediche e sulla creazione di una nuova Scuola di Master in medicina umana presso l'USI. Nel frattempo il Consiglio di Stato del Cantone Ticino ha presentato all'attenzione del Gran Consiglio il relativo Messaggio che prevede la costituzione nell'ambito della nuova facoltà di due unità: una per la formazione in medicina umana e una seconda di ricerca fondamentale per la quale viene prospettata l'integrazione accademica dell'IRB. Si tratta di un progetto ambizioso che offre notevoli opportunità di ulteriore sviluppo e di collaborazioni a livello accademico per il nostro istituto.

Si è finalmente conclusa con due sentenze del Tribunale federale la procedura di pianificazione territoriale della Città di Bellinzona che, grazie ad una variante del Piano regolatore, attribuisce una superficie di terreno di ca. mq.13'200, situato in via Chiesa, alla zona per edifici pubblici EP "Polo scientifico" destinata alla costruzione della nuova sede dell'IRB che potrà ospitare anche i la-

boratori dell'Istituto Oncologico di Ricerca (IOR) e del Neurocentro della Svizzera Italiana. Il concorso internazionale è stato pubblicato nel dicembre 2013 e nel frattempo è conclusa la procedura di selezione dei 34 team di progettazione interdisciplinari composti da specialisti provenienti dalla Svizzera e dai diversi Paesi europei che hanno inoltrato la loro candidatura.

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

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

Bellinzona, giugno 2014



*The Institute for Research in Biomedicine (IRB), a university-level research institute, continues its state-of-the-art research activities with much energy and enthusiasm in an international context. Its strengths include a leadership of international fame, a network of excellent collaborations, and an environment that allows for the carrying out of basic research with limited teaching activities.*

*The IRB has managed over the years to set up a doctoral program, attracting students from all over the world, which has seen 58 of them receive their doctorate degrees in collaboration with other universities. With the expected creation of the new Faculty of Biomedical Sciences of the USI, the IRB itself would be able to confer the title of PhD.*

*As a testimony to the quality of the research conducted at the IRB, one may cite the Scientific Advisory Board report released after the site-visit in October 2013: "The Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, must again be commended for its excellent success and research productivity in high impact areas. ...At the IRB they have not only advanced research at the highest level internationally, but also made advances in technological approaches and successes in the field of health (impacting infectious diseases, vaccination, autoimmunity and other diseases."*

*The year 2013 has seen the consolidation of the research team with the start of Dr. Santiago González as group leader and director of the "Infection and Immunity" laboratory, which has been equipped with a new, powerful two-photon microscope.*

*The Director and the IRB researchers have been awarded prestigious prizes and awards, in particular:*

- Dr. Federica Sallusto was elected president of the Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI) until 2015. The presidentship ceremony was held in Bern on 18-19 April at the Society's Annual Conference;*
- The Director, Prof. Antonio Lanzavecchia, was elected President of the Regional Foundation for Biomedical Research of the Region of Lombardy;*
- The Director, Prof. Antonio Lanzavecchia, was awarded the Ercole Pisello Prize by the Giuseppe Corradi Association;*
- The Franco Regli Prize for research on neurodegenerative diseases in 2013 was awarded to two scientific papers: one presented by Prof. Adriano Aguzzi from the ETH Zurich, and another presented by both Dr. Paolo Paganetti, coordinator of the Experimental Laboratory of the Neurocenter of Southern Switzerland, and Prof Maurizio Moli-*

*nari, group leader at the IRB.*

*Investments were made in the Gallera building to improve the logistical structure and to accommodate IRB researchers and PhD students as best as possible.*

*The Foundation Board, in accordance with the document that describes the IRB's future strategies, mission, vision, objectives and expected developments for the years 2012-2016, has adapted its regulations and directives to the new requirements and developments in progress. In particular, the Rules of the Foundation and the Staff Regulations were updated, while new guidelines for the calculation of the overheads, as well as for the management and protection of the intellectual properties, were introduced.*

*The main objectives of the IRB Foundation remain those of consolidating the structure of the institution in order to reach a critical mass that will guarantee production stability and the best chances of generational turnover at the level of the research groups, also to ensure for the future major grants to fund the different research activities.*

*In this respect, the following major grants in 2013 should be noted:*

- SystemsX.ch, awarded to Dr. Santiago González, Prof. Marcus Thelen and Prof. Rolf Krause for the collaborative project between the Institute for Computational Sciences and the IRB;*
- Ambizione, awarded to Dr. Santiago González;*
- Sinergia, awarded to Prof. Antonio Lanzavecchia;*
- SNSF, awarded to Dr. Federica Sallusto.*

*The Foundation Board, in collaboration with the representatives of the Council of the Università della Svizzera italiana (USI) has intensively worked on the project for the creation of a Faculty of Biomedical Sciences and the creation of a new Master School in Human Medicine at the USI. Meanwhile, the Council of State of Canton Ticino has brought to the attention of the Grand Council the missive that foresees the constitution of the new Faculty with two units: the first one for training in human medicine, and a second one for basic research for which the academic integration of the IRB is proposed. It is an ambitious project which offers significant opportunities for further development and academic collaborations for our Institute.*

*Two sentences of the Federal Court have finally closed the procedure of the town planning of the City of Bellinzona, thanks to a variant of the zoning legislation, which allocates a surface area of approxi-*

*mately 13'200 square meters, located in Via Chiesa, as the area for public buildings "Polo Scientifico", dedicated to the construction of the new headquarters of the IRB which could host also the laboratories of the Institute of Oncology Research (IOR) and of the Neurocenter of Southern Switzerland. The international architectural competition call was published in December 2013. The process of selection of the 34 interdisciplinary design teams, composed of specialists from Switzerland and other European countries, which submitted their application has in the meantime been concluded.*

*On behalf of the entire Foundation Board and all the IRB researchers, we would like to renew our gratitude to our major sponsors, in particular, to the Helmut Horten Foundation, to the Gustav & Ruth Jacob Foundation, to the Mäxi Foundation and to the Gelu Foundation, as well as to our numerous sponsors and private donors that allow the Institute to continue to carry out its research activities in the best conditions, to train and develop young researchers, placing at the forefront, without lucrative purpose, the acquisition of new knowledge to proactively contribute towards generating the prerequisites for innovation, improvement of the quality of life, and economic and social growth.*

*Atty. Gabriele Gendotti, President of the IRB Foundation Board*  
*Bellinzona, June 2014*



# Prefazione *Foreword*

**Antonio Lanzavecchia**

Nel rapporto scientifico dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) troverete una succinta descrizione delle ricerche svolte nel corso del 2013. I temi principali riguardano le difese dell'organismo nei confronti di agenti infettivi, la memoria immunologica, e i processi infiammatori e degenerativi.

La proficua collaborazione nel campo degli anticorpi monoclonali tra i ricercatori dell'IRB e di Humabs Bio-Med, una società spin off dell'IRB, ha portato a una prestigiosa pubblicazione su *Nature*, dove si descrive, per la prima volta, un anticorpo in grado di neutralizzare 4 diversi virus respiratori umani e animali. Questi risultati sono incoraggianti per lo sviluppo di terapie e vaccini in grado di proteggere da virus respiratori come il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) e il Metapneumovirus (MPV) che possono essere letali in neonati e in pazienti immunocompromessi.

In due lavori pubblicati su *Journal of Experimental Medicine* e su *PLoS Pathogens*, il gruppo di Federica Sallusto ha utilizzato un nuovo metodo per studiare il repertorio dei linfociti T contro antigeni del virus HIV-1 e del micobatterio tubercolare. In un lavoro pubblicato su *Immunity* questo gruppo ha identificato meccanismi che promuovono la differenziazione e la funzione di una particolare popolazione di cellule T che stimolano la risposta anticorpale.

Il gruppo di Fabio Grassi in un articolo pubblicato su *Cell Report* ha svelato il ruolo dei recettori dell'ATP nella regolazione dell'immunità a livello della mucosa intestinale. Inoltre, in collaborazione con il Politecnico di Losanna, questo gruppo ha sperimentato con successo un sistema di nano-bio-sensori in grado di monitorare in tempo reale la concentrazione di metaboliti in un organismo vivente.

Il gruppo di Silvia Monticelli, in un articolo pubblicato su *Journal of Immunology*, ha identificato meccanismi che regolano la crescita e la funzione dei mastociti, con implicazione nelle malattie allergiche e nella mastocitosi. In un lavoro pubblicato su *European Journal of Immunology*, il laboratorio di Marcus Thelen ha individuato un recettore che regola la migrazione dei linfociti B e delle plasmacellule.

Il gruppo guidato da Mariagrazia Uguccioni ha condotto ricerche su nuove interazioni molecolari tra chemochine e altri mediatori che regolano l'infiammazione. Il gruppo di Maurizio Molinari ha continuato gli studi sui meccanismi che difendono le cellule dall'accumulo di proteine difettose che sono alla base di certe malattie neurodegenerative. Il gruppo di più recente costituzione, guidato da Santiago Fernández González, ha messo a punto una tecnica di microscopia in grado di visualizzare, in un or-

ganismo vivente, le interazioni tra i virus e le cellule del sistema immunitario.

La biologia strutturale, in particolare lo studio dell'interazione antigene-anticorpo, rappresenta un campo promettente per un'interazione scientifica con l'Università della Svizzera italiana (USI) alla quale l'IRB è affiliato dal 2010. Il gruppo di Luca Varani ha combinato metodiche in vitro e in silico per ingegnerizzare anticorpi contro il virus Dengue. Andrea Cavalli, membro associato dell'IRB, ha iniziato una nuova linea di ricerca sugli aggregati proteici anche in collaborazione con il Laboratory of Molecular Biology di Cambridge. Nel 2013 è iniziata una collaborazione con il gruppo di Michele Parrinello all'USI per studiare l'interazione tra anticorpi e virus influenzale usando i metodi della molecular dynamics. Questa collaborazione è stata rafforzata da una donazione della Fondazione Aldo e Cele Daccò che ha permesso di finanziare all'USI una posizione di professore assistente che potrà collaborare con l'IRB.

L'originalità e la rilevanza delle ricerche condotte all'IRB sono testimoniate dai numerosi finanziamenti competitivi attribuiti ai suoi ricercatori dal Fondo Nazionale Svizzero (SNSF), dall'Unione Europea e dall'European Research Council (ERC). Attualmente due ricercatori dell'IRB hanno ottenuto questo prestigioso riconoscimento da parte dell'ERC.

Il generoso contributo della Fondazione Mäxi ci ha permesso di reclutare un nuovo gruppo di ricerca, di ampliare e potenziare il servizio di citometria e microscopia e di creare un nuovo servizio per la produzione di proteine, guidato da Laurent Perez, che ha sviluppato e testato un nuovo vaccino contro il Citomegalovirus umano.

L'IRB continua a svolgere un ruolo importante nell'insegnamento. Il nostro programma di dottorato ha permesso a 58 studenti di ottenere il titolo di dottore di ricerca presso Università svizzere ed europee. Molti dei nostri ex-alunni continuano la loro carriera con successo in ambito accademico o nell'industria biofarmaceutica. Grazie al contributo della Fondazione Gustav & Ruth Jacob, i 32 studenti di dottorato che lavorano oggi all'IRB partecipano a un programma di lezioni e seminari tenuti da esperti di livello internazionale. L'IRB collabora con i Politecnici Federali di Zurigo (ETHZ) e di Losanna (EPFL), con l'Università di Zurigo, e con le Università di Berna e Friburgo attraverso programmi ProDoc. Nell'ambito di una "Master Medical School Ticino", l'IRB potrà contribuire all'insegnamento dell'immunologia e della biologia, in particolare nel campo delle vaccinazioni e dell'immunoterapia.

Un ringraziamento particolare va al Prof. Giorgio Nosedà che ha guidato, come Presidente del Consiglio di

Fondazione, l'IRB nei primi 15 anni di vita e ha promosso l'accordo di collaborazione tra IRB e Humabs che garantisce un flusso di entrate per l'Istituto, e promuove la ricerca traslazionale e l'occupazione nel settore biotecnologico a Bellinzona. In suo onore è stato organizzato una tavola rotonda e un simposio degli ex-alunni dell'IRB. Questo evento, che si è svolto al teatro di Bellinzona il 26-27 maggio 2014, è stata un'occasione per rivedere a Bellinzona molti ricercatori che hanno lavorato all'IRB e ha dato una testimonianza dell'impatto che l'istituto ha nella formazione di una nuova generazione di ricercatori.

La nostra gratitudine va a tutti i membri del passato e dell'attuale Consiglio di Fondazione per il successo ottenuto nella ricerca dei fondi e per l'energia profusa nella pianificazione del nuovo edificio che permetterà all'IRB di espandersi e ampliare le aree di ricerca. L'Istituto è particolarmente fortunato poiché riceve un finanziamento di base dai suoi sponsor principali, la Fondazione Helmut Horten, la Città di Bellinzona, il Cantone Ticino e la Confederazione Svizzera. La nostra gratitudine va anche a coloro che ci sostengono attraverso donazioni e borse di studio. Ci auguriamo che i successi dell'IRB possano premiare la loro dedizione al progresso della scienza.

Antonio Lanzavecchia, *Direttore IRB*

Bellinzona, luglio 2014



*The scientific report of the Institute for Research in Biomedicine (IRB) contains a succinct description of the research carried out in the course of 2013. The main topics of research deal with the host defense against infectious agents and inflammatory and degenerative diseases.*

*The fruitful collaboration in the field of monoclonal antibodies between researchers of the IRB and of Humabs BioMed, a spin-off company of the IRB, has led to a prestigious publication in Nature, in which an antibody that is able to neutralize 4 different human and animal respiratory viruses has been reported for the first time. These results are encouraging for the development of new therapies and vaccines that can protect from respiratory viruses like the Respiratory Syncytial Virus (RSV) and the Metapneumovirus (MPV), which may be lethal in newborns and in immunocompromised patients.*

*In two papers published in the Journal of Experimental Medicine and in PLoS Pathogens, Federica Sallusto's research group used a new method to study the repertoire of T lymphocytes against antigens of HIV-1 and of the Mycobacterium tuberculosis. In a paper published in Immunity, the same group identified the mechanisms that promote the differentiation and the function of a particular subset of T cells that stimulate the antibody response.*

*In an article published in Cell Report, the research group of Fabio Grassi revealed the role of ATP in the regulation of the antibody response in the intestine. Moreover, in collaboration with the Federal Polytechnic of Lausanne (EPFL), this group successfully experimented a system of nano-bio-sensors that are able to monitor in real time the concentration of metabolites in a living organism.*

*The group of Silvia Monticelli, in an article published in Journal of Immunology, identified the mechanisms that control the growth and function of mast cells, with implications for allergic diseases and mastocytosis. In an article published in the European Journal of Immunology, the laboratory of Marcus Thelen identified a new receptor that regulates the migration of B lymphocytes and plasma cells.*

*The group led by Mariagrazia Ugucioni studied new molecular interactions between chemokines and other inflammatory mediators. The group of Maurizio Molinari studied the mechanisms that protect cells from the accumulation of misfolded proteins, which may cause neurodegenerative diseases. The newest research group, led by Santiago Fernández González, has set up a new technology to visualize, in a living organism, the interactions between viruses and the cells of the immune system.*

*Structural biology, in particular the study of the antigen-antibody interaction, represents a promising field of research for a scientific interaction with the Università della*

*Swizzera italiana (USI), with which the IRB has been affiliated since 2010. The group of Luca Varani has combined in vitro and in silico methods for engineering antibodies against the Dengue virus, and Andrea Cavalli, associate member of the IRB, has continued his collaboration with the Laboratory of Molecular Biology of Cambridge and has initiated a new line of research on protein aggregates. Furthermore, collaboration with the research group of Michele Parrinello at the USI was started to study the interaction between antibodies and the influenza virus using the methods of molecular dynamics. This collaboration was strengthened by a donation from the Aldo and Cele Daccò Foundation that provided the funding to the USI for a position of the assistant professor that would collaborate with the IRB.*

*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 (SNSF), by the European Union and by the European Research Council (ERC). Presently, two IRB researchers obtained this prestigious recognition from the ERC.*

*A generous donation by the Mäxi Foundation allowed us to recruit a new research group, to expand and strengthen the cytometry and microscopy core facilities, and to create a new facility for protein production, led by Laurent Perez, which developed and tested a new vaccine against the Human Cytomegalovirus.*

*The IRB continues to play an important role in teaching. Our doctorate programme has allowed 58 students to obtain their doctoral degree in research at Swiss and 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 programme of lessons and seminars held by international experts. The IRB collaborates with the Federal Polytechnic Universities of Zurich (ETHZ) and of Lausanne (EPFL), with the University of Zurich and with the Universities of Bern and Fribourg through the ProDoc programme. In the framework of a "Master Medical School Ticino", the IRB could contribute to the teaching of immunology and biology, in particular in the field of vaccination and immunotherapy.*

*A special thanks goes to Professor Giorgio Nosedà, who guided the IRB as President of the Foundation Board in its first 15 years of life and promoted the collaboration agreement between the IRB and Humabs, which guarantees a flow of income to the Institute and promotes translational research and employment in the biotechnology sector in Bellinzona. In his honor, a roundtable and symposium with alumni of the IRB was held at the Theater of Bellinzona on May 26th and 27th, 2014. This event, which allowed many alumni to meet to discuss the progress of their research, has witnessed the impact that the IRB has in the formation of a new generation of researchers.*

*Our gratitude goes out 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. The Institute is particularly fortunate to receive basic funding from its 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, July 2014*



# 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 Copenhagen (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 residente 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](mailto:santiago.gonzalez@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Yagmur Farsakoglu, PhD student - Miguel Palomino, PhD student - Nikolaos Chatziandreu, PhD.

## Tema della ricerca

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

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

## Research Focus

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Fabio Grassi, MD, PhD

Differenziamento delle cellule T

*T Cell Development*

Fabio Grassi si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia nel 1985 ed ha conseguito un dottorato di ricerca in Microbiologia presso l'Università di Milano nel 1993. È stato borsista della Fondazione Anna Villa Rusconi all'Università di Umeå in Svezia (1988), borsista post-dottorato presso l'Institut Pasteur di Parigi (1989-1993), professore assistente presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano (1994-1998), "Marie Curie fellow" presso l'Hôpital Necker di Parigi (1998-2000) e "Special Fellow" della Leukemia & Lymphoma Society al Dana Farber Cancer Institute dell'Harvard Medical School di Boston (2000-2002). È professore associato di Biologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano. 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 PhD in Microbiology at the University of Milan in 1993. He was a Anna Villa Rusconi fellow at the University of Umeå in Sweden (1988), post-doctoral fellow at the Institut Pasteur in Paris (1989-1993), assistant professor at San Raffaele Scientific Institute in Milan (1994-1998), Marie Curie fellow at Hôpital Necker in Paris (1998-2000) and Special Fellow of the Leukemia & Lymphoma Society at Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School in Boston (2000-2002). He is associate professor of Biology at the Medical School of the University of Milan. 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](mailto:fabio.grassi@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Caterina Elisa Faliti, PhD student - Lisa Perruzza, PhD student  
- Michele Proietti, MD, PhD - Tanja Rezzonico Jost, technician  
- Andrea Romagnani, 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. L'inibizione di P2X7 determina l'anergia della cellula T e favorisce la polarizzazione della cellula CD4 naive verso il fenotipo T regolatorio immunosoppressivo. Al contrario, la stimolazione prolungata o l'alta concentrazione di ATP determinano l'apertura di un poro permeabile alle molecole di peso molecolare fino a 900 Da e la morte cellulare. La trascrizione di P2X7 è finemente controllata durante il differenziamento della cellula T. Attualmente stiamo caratterizzando il ruolo di P2X7 nell'omeostasi delle cellule T e dell'immunità adattativa in diverse condizioni fisiologiche e patologiche. In particolare, stiamo studiando il ruolo di P2X7 nel metabolismo della cellula T, nella regolazione del sistema linfoide associato all'intestino e nella modulazione dell'immunità mucosale.

## Research Focus

*Adenosine-triphosphate (ATP) is the source of chemical energy for the majority of cellular functions, serves as a substrate in signal transduction pathways and is incorporated into nucleic acids during DNA replication and transcription. In addition, eukaryotic cells release ATP, which acts as a signalling molecule in an autocrine/paracrine fashion by activating purinergic P2 receptors in the plasma membrane. The research in the lab focuses on the purinergic regulation of T cell physiology, namely T cell receptor (TCR) driven signalling, gene expression and fate determination at various stages of development. Purinergic receptors include non-selective cationic channels (named P2X) and G protein coupled receptors (named P2Y). In the T cell P2X7 is the most abundantly expressed receptor subtype, and has profound impact on T cell responsiveness and metabolism. P2X7 inhibition determines T cell anergy and favours polarization of naïve CD4<sup>+</sup> cells toward the immunosuppressive regulatory T cell fate. In contrast prolonged stimulation or high concentration of ATP determine the opening of a pore permeable to molecules up to 900 Da and cell death. P2X7 transcription is developmentally regulated in T cells. We aim at understanding the role of P2X7 in regulating T cell homeostasis and adaptive immunity in different physiological and pathological conditions. We are currently investigating purinergic regulation of T cell metabolism and gut associated lymphoid system as well as mucosal immunity.*

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Antonio Lanzavecchia, MD

Regolazione del sistema immunitario

*Immune regulation*

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

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



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Antonio Lanzavecchia, MD > [lanzavecchia@irb.usi.ch](mailto:lanzavecchia@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

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

## Tema della ricerca

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

## Research Focus

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Maurizio Molinari, PhD

Controllo di qualità della produzione proteica

*Protein Folding and Quality Control*

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

*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 $\beta$ ),*

*a toxic peptide that deposits in the human brain eliciting neurodegenerative processes associated with the Alzheimer's disease. More recently, the group has proposed the concept of ERAD tuning, which explains how cells can modulate their capacity to clear misfolded polypeptides from the protein folding environment, thereby maintaining cellular homeostasis. Maurizio Molinari received the Science Award 2002 from the Foundation for the study of neurodegenerative diseases, the Kiwanis Club Award 2002 for Medical Science, the Friedrich-Miescher Award 2006, 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.*



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Maurizio Molinari, PhD > [maurizio.molinari@irb.usi.ch](mailto:maurizio.molinari@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Riccardo Bernasconi, PhD - Giorgia Brambilla Pisoni, PhD student - Elisa Fasana, PhD - Carmela Galli Molinari, MSc - Jessica Merulla, PhD student - Julia Noack, PhD student - Tatiana Soldà, Msc - Timothy Bergmann, PhD student - Fiorenza Fumagalli, PhD student.

## Tema della ricerca

Il reticolo endoplasmatico (ER) contiene un'alta concentrazione di chaperoni molecolari ed enzimi che facilitano il ripiegamento delle proteine destinate all'ambiente extra-cellulare, alla membrana della cellula e agli organelli endocitici e della via secretoria. Contiene anche fattori che controllano la qualità delle proteine espresse e che selezionano quelle difettose che devono essere rapidamente distrutte per evitare effetti tossici risultanti dal loro accumulo. Mutazioni, delezioni e interruzioni delle sequenze proteiche possono rendere impossibile il corretto ripiegamento e sono all'origine di numerose patologie causate dalla perdita della funzione della proteina mutata o dall'accumulo di proteine difettose in aggregati tossici. Organismi patogeni come virus e batteri possono sfruttare i meccanismi che garantiscono il ripiegamento delle proteine e la distruzione di proteine difettose per infettare le nostre cellule, replicare il loro genoma e produrre la loro progenie. Noi studiamo i meccanismi che regolano la produzione di proteine native e quelli che vengono attivati dalle nostre cellule per difenderci dall'accumulo di prodotti proteici aberranti e tossici. Recentemente, particolare attenzione è stata data alla caratterizzazione delle risposte (trascrizionale o post-traslazionale) attivate dalle cellule che esprimono polipeptidi scorrettamente ripiegati. Pensiamo che la comprensione esaustiva del funzionamento di questi meccanismi permetterà di intervenire per curare patologie che derivano da una produzione proteica difettosa, per esempio le varie patologie neurodegenerative, ma anche di migliorare la nostra capacità di produrre proteine ricombinanti come anticorpi o enzimi da utilizzare in campo clinico o industriale.

## Research Focus

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Silvia Monticelli, PhD

Immunologia Molecolare

*Molecular Immunology*

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



*Silvia Monticelli earned her Ph.D. degree at the University of Milan (IT). She began her research training at the San Raffaele Scientific Institute in Milan (IT), where her scientific interest was sparked by the study of molecular mechanisms underlying immunological processes. After spending some time at the Randall Institute, King's College London (UK), she joined the lab of Anjana Rao at Harvard Medical School in Boston (USA), where she continued her scientific training by performing studies aimed to understand the mechanisms of regulation of cytokine transcription in T lymphocytes and mast cells. In February 2007 she joined the Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona as Group Leader. Silvia Monticelli has published several papers covering various aspects of immunological processes, with a special focus on diseases such as allergy and asthma as well as mastocytosis. Recently, she focused her research efforts on the role of microRNAs, a relatively new class of regulatory molecules, in the development and function of cells of the immune system.*

### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Silvia Monticelli, PhD > [silvia.monticelli@irb.usi.ch](mailto:silvia.monticelli@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Lorenzo Dehò, PhD student - Sara Montagner, PhD student -  
Cristina Leoni, PhD student

## Tema della ricerca

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

## Research Focus

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Federica Sallusto, PhD

Immunologia cellulare

*Cellular Immunology*

Federica Sallusto ha ottenuto il titolo di Dottore in Scienze Biologiche presso l'Università di Roma ed ha proseguito nella formazione post-dottorale all'Istituto Superiore di Sanità a Roma lavorando sulla risposta dei linfociti T agli allergeni e, successivamente, all'Istituto di Immunologia di Basilea, dove ha lavorato sulle cellule dendritiche umane nel laboratorio di Antonio Lanzavecchia. Dal 1997 al 2000 è stata membro del Basel Institute for Immunology e dal 2000 è direttore di laboratorio dell'IRB. I suoi studi del sistema immunitario dell'uomo hanno rivelato l'espressione selettiva dei recettori delle chemochine nei linfociti Th1 e Th2 e hanno portato alla caratterizzazione di due tipi di linfociti T della memoria, definiti della "memoria centrale" e della "memoria effettrice", che hanno capacità migratoria e funzione effettrice distinte. Tra i suoi contributi più recenti sono la scoperta dei linfociti Th22 e l'identificazione di marcatori dei linfociti Th17 che ha permesso di caratterizzare due tipi distinti di cellule Th17 specifiche per diversi patogeni. I suoi studi hanno cambiato alcuni dogmi sui meccanismi che controllano la migrazione dei linfociti nei linfonodi e nel sistema nervoso centrale; più recentemente il suo laboratorio ha mostrato che la persistenza dell'antigene e le cellule B del centro germinativo sono necessarie per sostenere la risposta delle cellule T<sub>fh</sub>. Per le sue ricerche ha ricevuto il premio della Pharmacia Allergy Research Foundation nel 1999, il premio Behring nel 2009, ed il premio della Fondazione per lo Studio delle Malattie Neurodegenerative nel 2010. È stata eletta membro della German Academy of Science Leopoldina nel 2009 e membro dell'EMBO nel 2011. È attualmente Presidente della Società Svizzera di Allergologia e Immunologia.

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

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



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

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

**Membri del laboratorio / Members:**

Dominik Aschenbrenner, PhD student - Camilla Basso, PhD student - Simone Becattini, PhD student - Tess M. Brodie, PhD student - Corinne De Gregorio, PhD student - Jérémie Goldstein, PhD - Daniela Latorre, PhD - Federico Mele, PhD student - Sara Natali, Undergraduate student - Samuele Notarbartolo, PhD - Luana Perlini, Technician - Silvia Preite, PhD student - Tomasz Wypych, PhD student.

## Tema della ricerca

I nostri progetti di ricerca attuali sono centrati su questioni fondamentali che riguardano i linfociti T. Queste cellule del sistema immunitario svolgono un ruolo importante nella protezione dell'ospite contro patogeni, ma possono anche causare patologie quali autoimmunità e allergie. Lo scopo è quello di definire, studiando la risposta immunitaria dell'uomo a diversi patogeni, autoantigeni o allergeni, l'eterogeneità delle cellule T effettrici e della memoria e stabilire la relazione esistente tra questi diversi tipi cellulari. Ci aspettiamo che i nostri studi possano espandere significativamente la nostra comprensione di base della biologia delle cellule T ed il loro ruolo in patologie quali la sclerosi multipla e l'asma, e possano avere implicazioni traslazionali per la vaccinazione e l'immunoterapia.

## Research Focus

*Our current research interest is centered on fundamental questions that pertain to T lymphocytes. These cells of the immune system play important roles in host protection against pathogens but can also cause pathologies, such as autoimmunity and allergy. Our aim is to define, by studying the human immune response to different pathogens, such as viruses, bacteria and fungi, as well as self-antigens and allergens, the heterogeneity of effector and memory T cells and to determine the lineage relationship between these cell types. We expect that our studies will significantly expand our basic understanding of the biology of T cell and the role these cells play in pathologies such as multiple sclerosis and asthma, and will have translational implications for vaccination and 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. In seguito si è trasferito al Theodor Kocher Institut dell'Università di Berna dove ha iniziato ad interessarsi ad infiammazione e chemochine. Nel 1989 si è unito al gruppo di ricerca di fisiologia cellulare ed immunologia diretto da Alan Aderem presso il dipartimento di Cohn/Steinman alla Rockefeller University di New York. Materia di studio sono stati gli aspetti biochimici della fagocitosi mediata da citochine ed endotossine e la trasduzione del segnale legata al riarrangiamento del citoscheletro. Nel 1992 ha ricevuto dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca il grant START per supporto alla carriera ed è tornato al Theodor Kocher Institut, dove ha creato un gruppo di ricerca volto allo studio dei meccanismi molecolari della trasduzione del segnale nei leucociti, con particolare attenzione alle vie di attivazione dipendenti da chinasi e mediate da recettori per le chemochine. Nel 1994 ha ottenuto la *venia docendi* dall'Università di Berna e in seguito nel 2001 è stato eletto professore onorario presso la stessa Università. Nel 2000 si è trasferito a Bellinzona dove ha contribuito all'apertura dell'IRB. Da allora, Marcus Thelen dirige il laboratorio di Trasduzione del Segnale.

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



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Marcus Thelen, PhD > [marcus.thelen@irb.usi.ch](mailto:marcus.thelen@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

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

## Tema della ricerca

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

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

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

## Research Focus

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

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

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Mariagrazia Uguccioni, MD

Chemochine e Immunità

*Chemokines in Immunity*

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

*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), since 2000 she is group leader at the IRB, and vice-director of the institute since 2010. In 2009 she was elected member of the prestigious Academy of Sciences of Bologna Institute. Mariagrazia Uguccioni's research has covered aspects of human haematology and immunology: chemokine expression and activities in normal and pathological conditions, leukocyte activation and traffic, natural chemokine antagonists and synergy-inducing chemokines. Recently, her group is focusing on chemokine activities in human autoimmune diseases, tumours, and infections and has identified a novel regulatory mechanism of leukocyte trafficking, based on the concomitant presence and activity of different inflammatory molecules.*



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Mariagrazia Uguccioni, MD

> [mariagrazia.uguccioni@irb.usi.ch](mailto:mariagrazia.uguccioni@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

Michelle Berni, Master student - Valentina Cecchinato, PhD -  
Gianluca D'Agostino, PhD student - Maria Gabriela Danelon,  
Technician - Alessia Landi, PhD student - Lorenzo Raeli, PhD  
- Karolin Rommel, PhD student

## Tema della ricerca

Il gruppo di ricerca è focalizzato sulle CHEMOCHINE con particolare attenzione alle molecole che ne modulano l'espressione e l'attività. La ricerca nel campo delle chemochine ha cambiato radicalmente il nostro modo di concepire il traffico leucocitario nella difesa immunitaria e in patologia. Le potenzialità terapeutiche legate alla modulazione dell'attività delle chemochine sono apparse chiare fin dai primi studi. Il gruppo che lavora all'IRB, insieme a colleghi di altre università, ha provato la validità di questo concetto attraverso studi che hanno identificato antagonisti naturali, indirizzando la ricerca verso nuove terapie basate su composti a basso peso molecolare come nuovi farmaci anti-chemochine. Per questo motivo, studi dettagliati sull'espressione e sulla modulazione dell'attività delle chemochine, svolti dal gruppo di ricerca guidato da Mariagrazia Ugucioni sono stati basilari per assistere lo sviluppo di terapie anti-chemochine nelle malattie infiammatorie croniche, in autoimmunità e tumori. Attraverso studi di struttura/funzione si sono potute identificare sia chemochine che agiscono da antagonisti naturali, che chemochine che funzionano da attivatori del sistema. Rimangono oggi da definire i meccanismi molecolari che sono alla base del funzionamento di questi attivatori, argomento che è oggetto degli studi che si svolgono all'IRB. In seguito alla scoperta, fatta nel 2012, che l'alarmin HMGB1 può migliorare le attività delle chemochine e contribuire alla prima fase d'ingresso dei leucociti nei tessuti danneggiati, il gruppo guidato da Mariagrazia Ugucioni ha continuato a studiare le basi molecolari di questa attività e il suo ruolo in patologie infiammatorie croniche come l'Artrite Reumatoide, allo scopo di evidenziare nuovi biomarker di risposta alla terapia.

## Research Focus

*Our research interest remains focused on CHEMOKINE activities in physiology and pathology, with an emphasis on the mechanisms governing fine-tuning modulation of their expression and activity. Chemokines are secreted proteins and have emerged as key controllers of integrin function and cell locomotion. The effects of chemokines are mediated by seven transmembrane domain receptors coupled to GTP-binding proteins, which are differentially expressed in a wide range of cell types. The resulting combinatorial diversity in responsiveness to chemokines guarantees the proper tissue distribution of distinct leukocyte subsets under normal and inflammatory/pathological conditions. A vast range of in situ experiments, aimed at understanding which chemokines are produced in specific circumstances, has revealed that a variety of chemokines can be concomitantly produced at target sites of leukocyte trafficking and homing. This renders the chemokine system a good target for therapy, and has increased the search also by pharmaceutical companies for small molecule chemokine antagonists. While we understand the effects of different chemokines individually, much less is known about the potential consequences of the expression of multiple chemokines, cytokines, toll-like receptor ligands or other inflammatory molecules on leukocyte migration and function. Our group discovered the existence of additional features of chemokines: their ability to antagonize or enhance, as synergy-inducing chemokines, the activity of other chemokines. Through studies of structure / function we were able to identify both chemokines that act as natural antagonists and chemokines that function as activators of the system. It remains to define the molecular mechanisms that underlie the functioning of these activators, a topic that is subject of the studies which we are currently carrying out at the IRB. Following our discovery, made in 2012, that the Alarmin HMGB1 can enhance the activity of chemokines and contribute to the first phase of leukocytes entry into damaged tissues, the group continues to study the molecular basis of this activity and its role in chronic inflammatory diseases, such as Rheumatoid Arthritis, in order to identify novel biomarkers for detecting the response to therapy.*

# Gruppi di Ricerca

## Research Groups

### Luca Varani, PhD

Biologia strutturale

*Structural Biology*

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

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

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



### Gruppo di ricerca

#### Team

**Direttore di laboratorio / Group Leader:**

Luca Varani, PhD > [luca.varani@irb.usi.ch](mailto:luca.varani@irb.usi.ch)

**Membri del laboratorio / Members:**

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

## Tema della ricerca

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

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

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

## Research Focus

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

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

# Ricercatori Aggiunti

## *Associate Members*

### **Andrea Cavalli, PhD**

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). Dal dicembre 2012 è ricercatore aggiunto presso l'IRB. La sua ricerca è focalizzata sullo sviluppo di metodi computazionali per la determinazione della struttura dei vari stati di ripiegamento delle proteine a partire da un numero esiguo di dati sperimentali.

*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 Associated Member. His research is focused on the development of computational methods for the determination of the structure of folded and misfolded states of proteins from minimal sets of experimental data.*



**Ricercatore aggiunto / Associate Member:**

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

**Membro del laboratorio / Member:**

Simon Olsson, PhD

## Tema della ricerca

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

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

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

## Research Focus

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

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

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







## **Persone**

### *People*

#### **CONSIGLIO DI FONDAZIONE** *FOUNDATION COUNCIL*

Gabriele Gendotti, President \*

Felice Zanetti, Vice-President

Paolo Agustoni \*

Franco Cavalli

Hans Hengartner

Carlo Maggini

Piero Martinoli \*

Giorgio Nosedà\*

Jean-Claude Piffaretti

Sandro Rusconi

Alberto Togni \*

\* 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

*University of Milan (IT)*

Cesare Montecucco

*University of Padova (IT)*

Anne O'Garra

*National Institute for Medical Research, London (UK)*

#### **AMMINISTRAZIONE** *ADMINISTRATION*

Antonio Lanzavecchia, Director

Mariagrazia Ugucconi, Vice-director

Guido Turati (Fidinam)

Fosca Bognuda

Giada Bosia

Maryse Letiembre

Jelena Markovic

Adelle Parsons

Jessica Roberti Zanellato

#### **DIRETTORI DI LABORATORIO** *GROUP LEADERS*

Santiago F. González, PhD, PhD

Fabio Grassi, MD, PhD

Antonio Lanzavecchia, MD

Maurizio Molinari, PhD

Silvia Monticelli, PhD

Federica Sallusto, PhD

Marcus Thelen, PhD

Mariagrazia Ugucconi, MD

Luca Varani, PhD

#### **RICERCATORI AGGIUNTI** *ASSOCIATE MEMBERS*

Andrea Cavalli, PhD

## RICERCATORI *RESEARCHERS*

Martina Beltramello  
Riccardo Bernasconi  
Costanza Casiraghi  
Valentina Cecchinato  
Nikolaos Chatziandreou  
Davide Corti  
Elisa Fasana  
Carmela Galli  
Roger Geiger  
Jérémie Goldstein  
Gabor Gy lv szi  
Anna Kabanova  
Daniela Latorre  
Elisabetta Loggi  
Samuele Notarbartolo  
Simon Olsson  
Mattia Pedotti  
Debora Pinna  
Michele Proietti  
Lorenzo Raeli  
Luca Simonelli  
Tatiana Sold   
Sylvia Thelen

## STUDENTI *STUDENTS*

Dominik Aschenbrenner  
Simona Baldassari  
Marco Bardelli  
Camilla Basso  
Simone Becattini  
Timothy Jan Bergmann  
Michelle Berni  
Giorgia Brambilla Pisoni  
Tess M. Brodie  
Vanessa Cornacchione  
Flavio Cueni  
Gianluca D'Agostino  
Corinne De Gregorio  
Lorenzo Deh   
Giulia Donati  
Caterina Elisa Faliti  
Yagmur Farsakoglu  
Fiorenza Fumagalli  
Alexander Fruehwirth  
Louise Humpert  
Daniela Iannotta  
Daniela Impellizzieri  
Esther Ketelaars  
Alessia Landi  
Cristina Leoni  
Elsa Livoti  
Matteo Mauri  
Federico Mele  
Jessica Merulla  
Sara Montagner  
Sara Natali  
Julia Noack  
Miguel Palomino

Leontios Pappas  
Lisa Perruzza  
Luca Piccoli  
Dora Pinto  
Silvia Preite  
Viola Puddinu  
Egle Radice  
Tanja Rezzonico Jost  
Andrea Romagnani  
Karolin Rommel  
Florian Wimmers  
Tomasz Wypych

## TECNICI *TECHNICIANS*

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

## LABORATORIO DI CITOMETRIA E MICROSCOPIA *IMAGING FACILITY*

David Jarrossay  
Erica Montani

## LABORATORIO PRODUZIONE PROTEINE *GEPP FACILITY*

Laurent Perez  
Jessica Marcandalli  
Lina Maciariello

## STABULARIO *ANIMAL HOUSE FACILITY*

Ghassan Bahnhan  
Emanuele Cavadini  
Andrea D'Ercole  
Enrica Mira Cat 

## SERVIZI DI SUPPORTO *SUPPORT STAFF*

Ronnie Bacca   
Mauro Pasteris  
Beatrice Pasteris

## SUPPORTO INFORMATICO *IT SUPPORT*

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

SOSTENITORI  
*DONORS*

CORE FUNDING  
*CORE FUNDING*

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

SOSTENITORI MAGGIORI  
*MAJOR DONORS*

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

AMICI DELL'ISTITUTO  
*FRIENDS OF THE INSTITUTE*

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

# Dati finanziari 2013 (in Franchi svizzeri)

## Financial Data 2013 (in Swiss Francs)

L'esercizio 2013 ha registrato un forte incremento delle entrate e delle uscite.

Sul fronte delle uscite sono da rilevare l'aumento dei costi del personale, in particolare per l'arrivo del nuovo gruppo di ricerca diretto dal dott. Santiago F. González, e costi straordinari per l'acquisto di importanti apparecchiature e la costituzione di un fondo per finanziare la fase di progettazione del nuovo stabile.

L'affiliazione all'USI con i relativi nuovi contributi e il finanziamento da parte di una Fondazione degli investimenti straordinari effettuati nel corso del 2013, hanno generato l'importante aumento delle entrate.

Il consuntivo dell'attività di ricerca (CHF8,5 milioni) presenta un incremento di CHF1,7 milioni rispetto al 2012, di cui CHF1,4 dovuti all'acquisto d'importanti strumenti, e rappresenta il 49,3% del consuntivo globale della Fondazione.

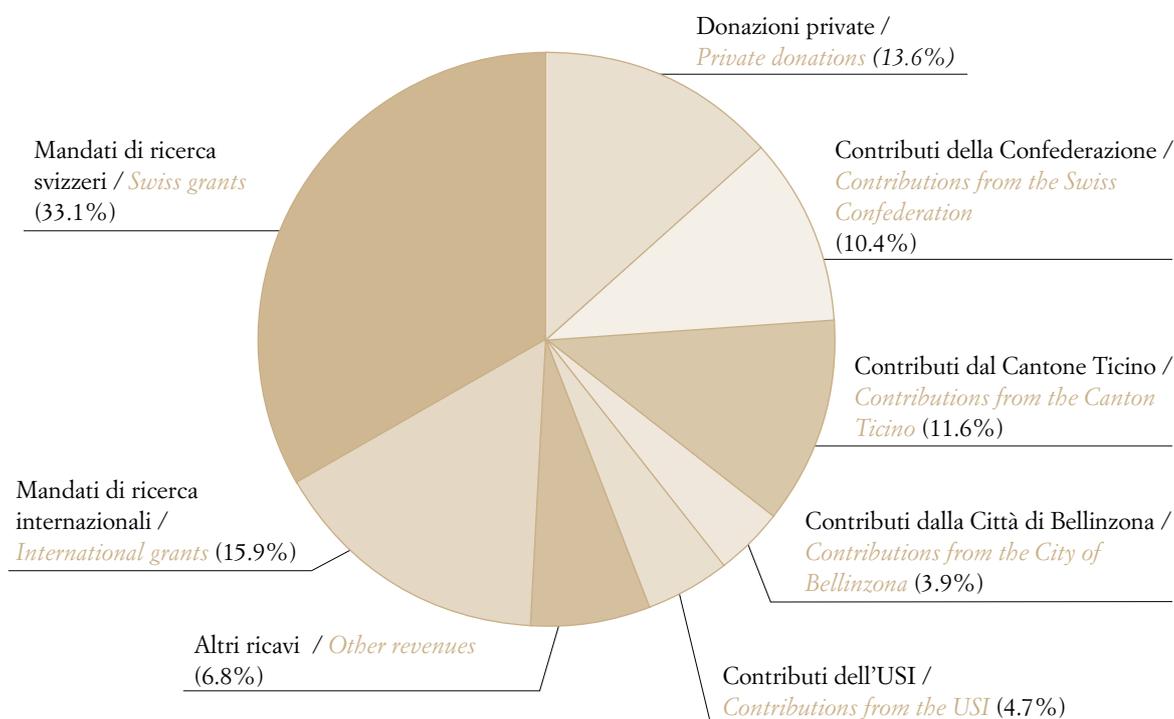
*The year 2013 has seen a sharp increase in costs, but also in revenues.*

*On the costs side are to be noted the increase in personnel costs, in particular due to the arrival of the new research group led by Dr. Santiago F. González; but also the costs for the purchase of major equipment; and the establishment of a fund to finance the planning phase of the new building.*

*The affiliation to the USI, with its associated new grants and the funding by a special investment foundation which were put into effect in the course of 2013, has generated the important increase in income.*

*The balance sheet for the research (CHF8.5 million) shows an increase of CHF1.7 million compared to 2012, of which CHF1.4 million are due to the purchase of important equipment, and represents 49.3% of the global balance sheet of the Foundation.*

### Funding by source 2013 / Contributi per fonte 2013



# Bilancio al 31 dicembre 2013 (in Franchi Svizzeri)

*Balance Sheet as of December 31, 2013  
(In Swiss Francs)*

ATTIVO / ASSETS	31.12.2013	31.12.2012
1. Liquidità / <i>Liquidity</i>	12'207'162	11'007'624
2. Crediti / <i>Receivables</i>	1'037'433	1'892'951
3. Transitori attivi / <i>Temporary Receivables</i>	1'516'938	328'495
Attivo circolante / <i>Current Assets</i>	14'761'533	13'229'070
4. Partecipazioni / <i>Participations</i>	12'500	12'500
5. Investimenti finanziari / <i>Financial investments</i>	2'000'000	2'000'000
6. Immobili / <i>Buildings</i>	3'767'440	4'227'440
7. Attrezzature / <i>Furnishing &amp; Equipment</i>	40'000	460'000
Attivo fisso / <i>Fixed Assets</i>	5'819'940	6'699'940
<b>Totale attivo / <i>Total Assets</i></b>	<b>20'581'473</b>	<b>19'929'010</b>

PASSIVO / LIABILITIES	31.12.2013	31.12.2012
1. Debiti per forniture e prestazioni / <i>Payables for goods and services</i>	692'172	747'795
2. Accantonamenti e transitori passivi / <i>Accruals</i>	397'865	1'358'392
3. Fondi progetti di ricerca / <i>Funds for Research Projects</i>	5'093'950	3'647'237
4. Fondi dei laboratori / <i>Funds for Laboratories</i>	2'251'302	2'165'955
5. Fondi diversi / <i>Various Funds</i>	1'848'770	1'819'268
Capitale di terzi a breve termine / <i>Current Liabilities</i>	10'284'059	9'738'647
6. Prestiti a lungo termine / <i>Long Term Loans</i>	2'800'000	2'800'000
Capitale di terzi a lungo termine / <i>Long Term Liabilities</i>	2'800'000	2'800'000
7. Capitale proprio / <i>Capital Resources</i>	7'390'363	7'219'278
8. Risultato d'esercizio / <i>Annual Result</i>	107'051	171'085
Capitale della Fondazione / <i>Equity of the Foundation</i>	7'497'414	7'390'363
<b>Totale passivo / <i>Total Liabilities</i></b>	<b>20'581'473</b>	<b>19'929'010</b>

# Conto economico esercizio 2013

(in Franchi svizzeri)

*Profit and Loss Account for the year 2013*

*(In Swiss Francs)*

COSTI / COSTS	2013	2012
1. Costi del personale / <i>Personnel Costs</i>	7'639'255	7'016'418
2. Fabbisogno medico / <i>Consumables</i>	2'200'775	2'208'097
3. Manutenzione immobili e attrezzature / <i>Maintenance of Buildings and Equipment</i>	862'766	715'718
4. Investimenti / <i>Investments</i>	2'233'055	828'259
5. Ammortamenti / <i>Amortizations</i>	1'004'681	1'003'162
6. Affitti e altri costi dei locali / <i>Rent and Related Costs</i>	1'324'961	1'301'722
7. Costi generali amministrativi e diversi / <i>Administrative Costs and Various</i>	960'448	898'653
8. Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / <i>Travels, Congresses and Guests</i>	300'746	266'744
9. Costituzione fondi / <i>Constitution of Funds</i>	400'000	0
10. Altri costi di ricerca / <i>Various Costs for Research</i>	715'847	714'699
<b>Totale costi / <i>Total Costs</i></b>	<b>17'642'534</b>	<b>14'953'472</b>

RICAVI / REVENUES	2013	2012
1. Contributi Confederazione / <i>Contributions from the Confederation</i>	1'800'000	1'755'000
2. Contributi Canton Ticino / <i>Contributions from the Canton Ticino</i>	2'022'000	2'000'000
3. Contributi Città di Bellinzona / <i>Contributions from the City of Bellinzona</i>	680'860	680'860
4. Contributi USI / <i>Contributions from USI</i>	818'279	0
5. Contributi Fondazione Helmut Horten / <i>Contributions from the Helmut Horten Foundation</i>	1'768'000	1'768'000
6. Altri Contributi / <i>Other Contributions</i>	1'155'140	1'091'857
7. Progetti di ricerca / <i>Research Projects</i>	8'512'517	6'833'797
8. Altri ricavi / <i>Other Revenues</i>	992'789	995'043
<b>Totale ricavi / <i>Total Revenues</i></b>	<b>17'749'585</b>	<b>15'124'557</b>

**RISULTATO D'ESERCIZIO / ANNUAL RESULT**

**107'051**

**171'085**

# Programma Internazionale di Dottorato

## *International PhD Programme*

L'IRB fornisce un'istruzione scientifica di alto livello sia per laureandi che per laureati. Il programma comprende seminari, lezioni, corsi estivi e un ritiro annuale. L'organizzazione di questo programma è possibile grazie alla generosità della Fondazione Gustav & Ruth Jacob.

Dall'inizio del programma sono state discusse con successo 58 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, 58 PhD thesis have been successfully defended.*

### **Robert Tampé**

“Mechanism of the MHC I Peptide Loading Complex in Adaptive Immunity”

Institute of Biochemistry, Biocenter, Goethe University Frankfurt (DE) / 19.10.2012

### **Andrew J. McMichael**

“T cell control of HIV-1 in acute infection”

Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford (UK) / 19.11.2012

### **Dan R. Littman**

“Th17 cell differentiation and role in autoimmunity: role of transcription factors and commensal bacteria”

Skirball Institute of Biomolecular Medicine, New York University (US) / 18.12.2012

### **Riitta Lahesmaa**

“Molecular mechanisms of human T cell differentiation to functionally distinct subsets”

Turku Centre for Biotechnology, Turku (FI) / 21.01.2013

### **Maria Rescigno**

“Players of intestinal immune homeostasis”

European Institute of Oncology, Milan (IT) / 26.02.2013

### **Ronald N. Germain**

“How Imaging Has Revealed the Central Role of Cell Dynamics and Tissue Micro-architecture in Immune Function”

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Bethesda (US) / 12.03.2013

### **Falk Nimmerjahn**

“Understanding and modulating the activity of IgG in vivo”

Department of Biology, Institute of Genetics, University of Erlangen - Nuremberg (DE) / 11.04.2013

### **Sara Rankin**

“Trafficking of progenitor cells in vivo”

Respiratory Sciences Division, National Heart and Lung Institute, Imperial College London (UK) / 22.05.2013

### **John R. Mascola**

“The Development of HIV-1 Neutralizing Antibodies”

Vaccine Research Center (VRC), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Bethesda (US) / 12.06.2013

### **James P. Allison**

“Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy: New Insights and Opportunities”

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston (US) / 21.08.2013

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

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

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

Vergani, A., S. Tezza, F. D'Addio, C. Fotino, K. Liu, M. Niewczas, R. Bassi, R. D. Molano, S. Kleffel, A. Petrelli, A. Soleti, E. Ammirati, M. Frigerio, G. Visner, F. Grassi, M. E. Ferrero, D. Corradi, R. Abdi, C. Ricordi, M. H. Sayegh, A. Pileggi and P. Fiorina.  
Circulation. 2013; 127:463-475.

**HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation.**

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

**Effect of the purinergic inhibitor oxidized ATP in a model of islet allograft rejection.**

Vergani, A., C. Fotino, F. D'Addio, S. Tezza, M. Podetta, F. Gatti, M. Chin, R. Bassi, R. D. Molano, D. Corradi, R. Gatti, M. E. Ferrero, A. Secchi, F. Grassi, C. Ricordi, M. H. Sayegh, P. Maffi, A. Pileggi and P. Fiorina.  
Diabetes. 2013; 62:1665-1675.

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

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

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

Camilloni, C., A. Cavalli and M. Vendruscolo.  
The journal of physical chemistry. B. 2013; 117:1838-1843.

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

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

**Therapeutic Efficacy of Antibodies Lacking FcγR3A against Lethal Dengue Virus Infection Is Due to Neutralizing Potency and Blocking of Enhancing Antibodies.**

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

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

Amara, K., J. Steen, F. Murray, H. Morbach, B. M. Fernandez-Rodriguez, V. Joshua, M. Engstrom, O. Snir, L. Israelsson, A. I. Catrina, H. Wardemann, D. Corti, E. Meffre, L. Klareskog and V. Malmstrom.  
J Exp Med. 2013; 210:445-455.

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

Cavalli, A., C. Camilloni and M. Vendruscolo.  
The Journal of chemical physics. 2013; 138:094112.

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

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

**Persistent antigen and germinal center B cells sustain T follicular helper cell responses and phenotype.**

Baumjohann, D., S. Preite, A. Reboldi, F. Ronchi, K. M. Ansel, A. Lanzavecchia and F. Sallusto.  
Immunity. 2013; 38:596-605.

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

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

**Broadly neutralizing antiviral antibodies.**

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

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

Saito, Y., C. S. Boddupalli, C. Borsotti and M. G. Manz.  
Eur J Immunol. 2013; 43:1651-1658.

**Specificity and regulation of the endoplasmic reticulum-associated degradation machinery.**

Merulla, J., E. Fasana, T. Solda and M. Molinari.  
Traffic. 2013; 14:767-777.

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

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

**A functional BCR in human IgA and IgM plasma cells.**

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

**Immune response: steroids drive dendritic cells.**

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

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

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

**Anti-HIV IgA isotypes: differential virion capture and inhibition of transcytosis are linked to prevention of mucosal R5 SHIV transmission.**

Watkins, J. D., A. M. Sholukh, M. M. Mukhtar, N. B. Siddappa, S. K. Lakhashe, M. Kim, E. L. Reinherz, S. Gupta, D. N. Forthal, Q. J. Sattentau, F. Villinger, D. Corti, R. M. Ruprecht and C. P. G. for the.  
AIDS. 2013; 27:F13-F20.

**Dependence of immunoglobulin class switch recombination in B cells on vesicular release of ATP and CD73 ectonucleotidase activity.**

Schena, F., S. Volpi, C. E. Faliti, F. Penco, S. Santi, M. Proietti, U. Schenk, G. Damonte, A. Salis, M. Bellotti, F. Fais, C. Tenca, M. Gattorno, H. Eibel, M. Rizzi, K. Warnatz, M. Idzko, C. K. Ayata, M. Rakhmanov, T. Galli, A. Martini, M. Canossa, F. Grassi and E. Traggiai.  
Cell reports. 2013; 3:1824-1831.

**The N276 Glycosylation Site Is Required for HIV-1 Neutralization by the CD4 Binding Site Specific HJ16 Monoclonal Antibody.**

Balla-Jhagjhoorsingh, S. S., D. Corti, L. Heyndrickx, E. Willems, K. Vereecken, D. Davis and G. Vanham.  
PLoS One. 2013; 8:e68863.

**UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase (UGGT1) promotes substrate solubility in the endoplasmic reticulum.**

Ferris, S. P., N. S. Jaber, M. Molinari, P. Arvan and R. J. Kaufman.  
Mol Biol Cell. 2013; 24:2597-2608.

**Transgenic expression of beta1 antibody in brain neurons impairs age-dependent amyloid deposition in APP23 mice.**

Paganetti, P., J. Reichwald, D. Bleckmann, D. Abramowski, D. Ammaturo, C. Barske, S. Danner, M. Molinari, M. Muller, S. Papin, S. Rabe, P. Schmid and M. Staufenbiel.  
Neurobiology of aging. 2013; 34:2866-2878.

**Short-term memory of danger signals and environmental stimuli in immune cells.**

Monticelli, S. and G. Natoli.  
Nat Immunol. 2013; 14:777-784.

**Emergence of New Pandemic GII.4 Sydney Norovirus Strain Correlates With Escape From Herd Immunity.**

Debbink, K., L. C. Lindesmith, E. F. Donaldson, V. Constantini, M. Beltramello, D. Corti, J. Swanstrom, A. Lanzavecchia, J. Vinje and R. S. Baric.  
J Infect Dis. 2013; 208:1877-1887.

**Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody.**

Corti, D., S. Bianchi, F. Vanzetta, A. Minola, L. Perez, G. Agatic, B. Guarino, C. Silacci, J. Marcandalli, B. J. Marsland, A. Piralla, E. Percivalle, F. Sallusto, F. Baldanti and A. Lanzavecchia.  
Nature. 2013; 501:439-443.

**DCs: a dual bridge to protective immunity.**

Sallusto, F.  
Nat Immunol. 2013; 14:890-891.

**Expression of the Chemokine Receptor CXCR7 in CXCR4-Expressing Human 143B Osteosarcoma Cells Enhances Lung Metastasis of Intratibial Xenografts in SCID Mice.**

Brennecke, P., M. J. Arlt, R. Muff, C. Campanile, A. Gvozdenovic, K. Husmann, N. Holzwarth, E. Cameroni, F. Ehrensperger, M. Thelen, W. Born and B. Fuchs.  
PLoS One. 2013; 8:e74045.

**Highly Significant Antiviral Activity of HIV-1 LTR-Specific Tre-Recombinase in Humanized Mice.**

Hauber, I., H. Hofmann-Sieber, J. Chemnitz, D. Dubrau, J. Chusainow, R. Stucka, P. Hartjen, A. Schambach, P. Ziegler, K. Hackmann, E. Schrock, U. Schumacher, C. Lindner, A. Grundhoff, C. Baum, M. G. Manz, F. Buchholz and J. Hauber.  
PLoS Pathog. 2013; 9:e1003587.

**Receptor-based high-throughput screening and identification of estrogens in dietary supplements using bioaffinity liquid-chromatography ion mobility mass spectrometry.**

Aqai, P., N. G. Blesa, H. Major, M. Pedotti, L. Varani, V. E. Ferrero, W. Haasnoot and M. W. Nielen.  
Analytical and bioanalytical chemistry. 2013; 405:9427-9436.

**Opening Study on the Development of a New Biosensor for Metal Toxicity Based on Pseudomonas fluorescens Pyoverdine.**

Chiadò, A., L. Varani, F. Bosco and L. Marmo.  
Biosensors in Environmental Studies. 2013; 4:385-399.

**The who's who of T-cell differentiation: Human memory T-cell subsets.**

Mahnke, Y. D., T. M. Brodie, F. Sallusto, M. Roederer and E. Lugli.  
Eur J Immunol. 2013; 43:2797-2809.

**Replica-Averaged Metadynamics.**

Camilloni, C., A. Cavalli and M. Vendruscolo.  
J. Chem. Theory Comput. . 2013; 12:5610-5617.

**International Union of Pharmacology. LXXXIX. Update on the Extended Family of Chemokine Receptors and Introducing a New Nomenclature for Atypical Chemokine Receptors.**

Bachelier, F., A. Ben-Baruch, A. M. Burkhardt, C. Combadiere, J. M. Farber, G. J. Graham, R. Horuk, A. H. Sparre-Ulrich, M. Locati, A. D. Luster, A. Mantovani, K. Matsushima, P. M. Murphy, R. Nibbs, H. Nomiyama, C. A. Power, A. E. Proudfoot, M. M. Rosenkilde, A. Rot, S. Sozzani, M. Thelen, O. Yoshie and A. Zlotnik.  
Pharmacological reviews. 2014; 66:1-79.

**Autoadaptive ER-Associated Degradation Defines a Preemptive Unfolded Protein Response Pathway.**

Bernasconi, R., C. Galli, K. Kokame and M. Molinari.  
Mol Cell. 2013; 52:783-793.

**MicroRNAs in T helper cell differentiation and plasticity.**

Monticelli, S.  
Seminars in immunology. 2013; 25:291-298.

**The many faces of CD4 T cells: Roles in immunity and disease.**

Sallusto, F. and S. Monticelli.  
Seminars in immunology. 2013; 25:249-251.

**CXCR7 influences the migration of B cells during maturation.**

Humpert, M. L., D. Pinto, D. Jarrossay and M. Thelen.  
Eur J Immunol. 2014; 44:694-705.

**The Neonatal Fc Receptor (FcRn) Enhances Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Transcytosis across Epithelial Cells.**

Gupta, S., J. S. Gach, J. C. Becerra, T. B. Phan, J. Pudney, Z. Moldoveanu, S. B. Joseph, G. Landucci, M. J. Supnet, L. H. Ping, D. Corti, B. Moldt, Z. Hel, A. Lanzavecchia, R. M. Ruprecht, D. R. Burton, J. Mestecky, D. J. Anderson and D. N. Forthal.  
PLoS Pathog. 2013; 9:e1003776.

**A conformational ensemble derived using NMR methyl chemical shifts reveals a mechanical clamping transition that gates the binding of the HU protein to DNA.**

Kannan, A., C. Camilloni, A. B. Sahakyan, A. Cavalli and M. Vendruscolo.  
J Am Chem Soc. 2014; 136:2204-2207.

**CXCR4 antibody treatment suppresses metastatic spread to the lung of intratibial human osteosarcoma xenografts in mice.**

Brennecke, P., M. J. Arlt, C. Campanile, K. Husmann, A. Gvozdenovic, T. Apuzzo, M. Thelen, W. Born and B. Fuchs.

Clinical & experimental metastasis. 2014; 31:339-349.

**CXCR7 prevents excessive CXCL12-mediated downregulation of CXCR4 in migrating cortical interneurons.**

Abe, P., W. Mueller, D. Schutz, F. Mackay, M. Thelen, P. Zhang and R. Stumm.

Development. 2014; 141:1857-1863.

**Determination of the individual roles of the linker residues in the interdomain motions of calmodulin using NMR chemical shifts.**

Kukic, P., C. Camilloni, A. Cavalli and M. Vendruscolo.

J Mol Biol. 2014; 426:1826-1838.

**Macrophage activation: glancing into diversity.**

Natoli, G. and S. Monticelli.

Immunity. 2014; 40:175-177.

**New nomenclature for atypical chemokine receptors.**

Bachelier, F., G. J. Graham, M. Locati, A. Mantovani, P. M. Murphy, R. Nibbs, A. Rot, S. Sozzani and M. Thelen.

Nat Immunol. 2014; 15:207-208.

**Within Host Evolution Results in Antigenically Distinct GII.4 Noroviruses.**

Debbink, K., L. C. Lindesmith, M. T. Ferris, J. Swanson, M. Beltramello, D. Corti, A. Lanzavecchia and R. S. Baric.

J Virol. 2014;

**ALMOST: An all atom molecular simulation toolkit for protein structure determination.**

Fu, B., A. B. Sahakyan, C. Camilloni, G. G. Tartaglia, E. Paci, A. Caflisch, M. Vendruscolo and A. Cavalli.

Journal of computational chemistry. 2014; 35:1101-1105.

**MicroRNAs in hematopoietic development.**

Montagner, S., L. Deho and S. Monticelli.

BMC immunology. 2014; 15:14.

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

Zohar, Y., G. Wildbaum, R. Novak, A. L. Salzman, M. Thelen, R. Alon, Y. Barsheshet, C. L. Karp and N. Karin.

J Clin Invest. 2014; 124:2009-2022.



## **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

©2014 Istituto di Ricerca in Biomedicina,  
Institute for Research in Biomedicine

Layout: Tania Vanetti  
Printing: Tipografia Cavalli SA  
Paper Cover: Normaset Puro 240 m<sup>2</sup>  
Pages: Normaset Puro 100 m<sup>2</sup>  
Running printing: 500



