

IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 7 – June 2025

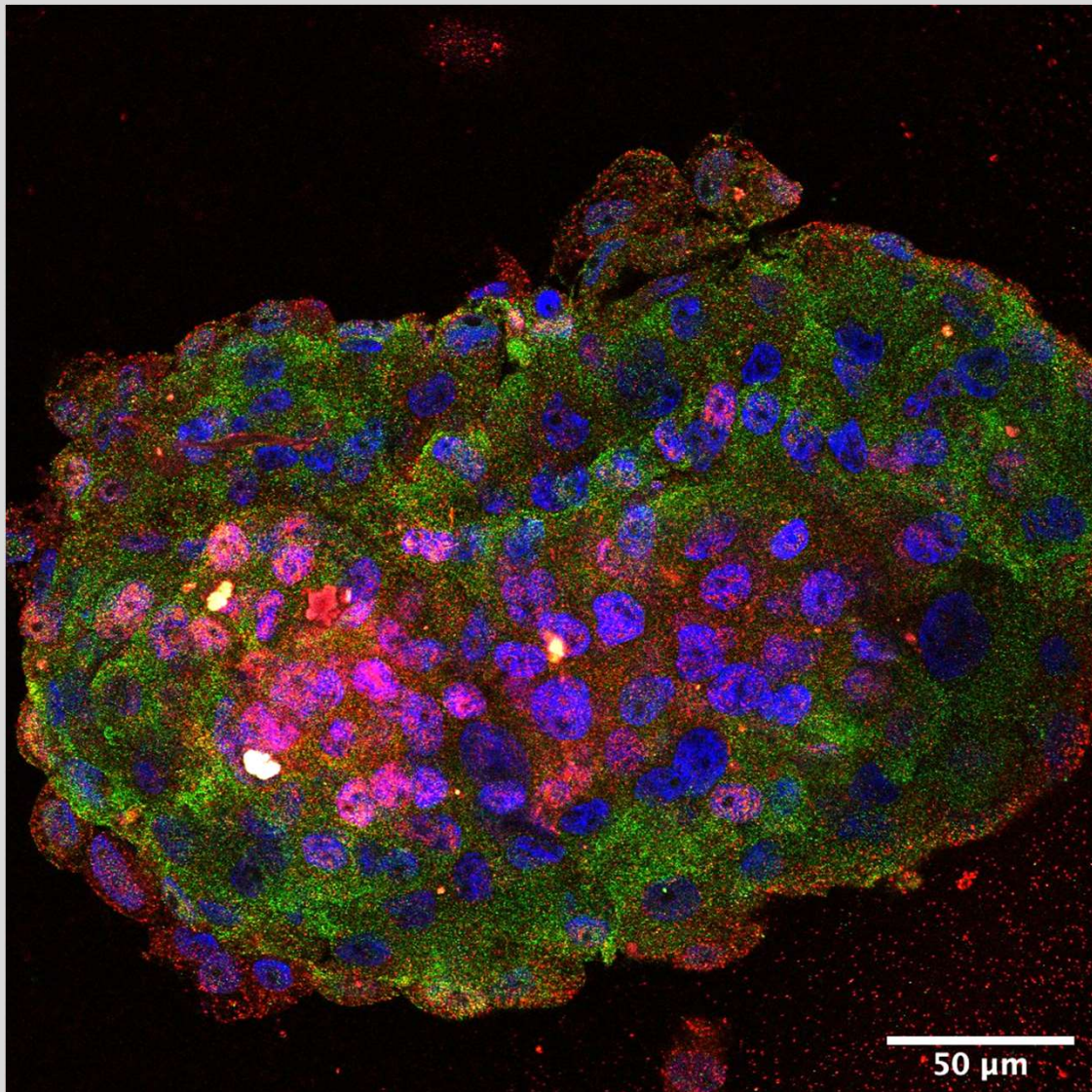


Image by Ugo Cavallaro and Micol Baronio (figure legend on the last page).
To receive a free copy of the IEO Research Newsletter directly in your inbox, send an email to
stefania.averaimo@ieo.it

IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 7 – June 2025

WHAT'S NEW IN SCIENCE?

Il potere dei network scientifici. <i>The power of large research networks.</i>	pag 4 page 49
Integrare i test genomici nella pratica clinica – dai molecular tumor board ai programmi nazionali. <i>Integrating genomic testing in clinical practice – scaling up from molecular tumor boards to nationwide programs.</i>	pag 8 page 53
Cos'è l'approccio "One health" in ambito sanitario? Una prospettiva oncologica. <i>What is the "One Health" approach to healthcare? A cancer-focused perspective.</i>	pag 10 page 55
All'intersezione tra virologia, biologia dei tumori e immunologia, i virus oncolitici per il trattamento del cancro. <i>At the intersection among virology, cancer biology and immunology, oncolytic viruses for cancer treatment.</i>	pag 12 page 57
La reazione di "attacco o fuga" delle cellule tumorali allo stress ossidativo. <i>The fight-or-flight response of cancer cells to oxidative stress.</i>	pag 15 page 60
Il digiuno intermittente aumenta l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante in pazienti con tumore al seno triplo-negativo obese/sovrappeso in stadio precoce. <i>Intermittent fasting increases efficacy of neoadjuvant chemotherapy in overweight/obese early stage triple-negative breast cancer patients.</i>	pag 17 page 62

WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

Meccanismi di sensibilità cellulare a terapie che inibiscono il checkpoint mitotico. <i>Mechanisms of cell sensitivity to therapies inhibiting the mitotic checkpoint.</i>	pag 19 page 64
Una firma genica immunitaria identifica i pazienti con linfoma follicolare che possono trarre benefici a lungo termine dal trattamento con rituximab, senza chemioterapia. <i>An immune gene signature identifies follicular lymphoma patients who can achieve long-term benefits with chemotherapy-free rituximab treatment.</i>	pag 21 page 66
Colpire le metastasi con la radioterapia – dallo studio clinico RADIOSA una combinazione più efficace. <i>Targeting metastases with radiotherapy - from the RADIOSA clinical trial, a more effective combination.</i>	pag 23 page 68
Radioterapia, immunoterapia e microbiota intestinale: Una collaborazione vincente. <i>Radiotherapy, immunotherapy and gut microbiota: A winning collaboration.</i>	pag 25 page 70
Microbiota intestinale - Come varia in base all'età, all'area geografica, alle malattie? <i>Gut microbiome - How does it change according to age, geography, disease?</i>	pag 28 page 72
Gut-on-a-chip: un sistema in vitro per studiare il valore prognostico delle interazioni microbioma-ospite.	pag 31 page 75

<i>The gut-on-a-chip: An in vitro system to explore the prognostic value of microbiome-host interactions.</i>	
Il “letargo” della cellula e la progressione della leucemia. <i>Cell “hibernation” and leukemia progression.</i>	pag 33 page 77
Tollerare - persistere - resistere. Sotto il forte stress indotto dal trattamento, le cellule tumorali progressivamente si adattano e sopravvivono. <i>Tolerating - persisting - resisting. Under treatment-induced stress, cancer cells deploy specific mechanisms to progressively adapt and survive.</i>	pag 36 page 79
Un modello computazionale per predire la sensibilità ai farmaci a partire dal profilo molecolare dei campioni tumorali dei pazienti. <i>A computational model to predict drug sensitivity from the molecular profiling of patient cancer samples.</i>	pag 39 page 82
Rilevare in maniera non invasiva l’infezione da HPV nei tumori testa-collo analizzando i fluidi corporei. <i>Non-invasive detection of HPV infection in body fluids – a proof-of-concept study.</i>	pag 41 page 84

NEWS, INITIATIVES AND EVENTS FROM THE IEO WORLD

International Charité Mayo Award 2025. <i>International Charité Mayo Award 2025.</i>	pag 43 page 86
Adriana Albini è la nuova presidente di EWMD Italy per il biennio 2025-2027! <i>Adriana Albini is the new president of EWMD Italy for 2025-2027.</i>	pag 43 page 86
Online il CTO Magazine di marzo. <i>The new CTO Magazine is now online.</i>	pag 44 page 87
Memorandum d’intesa fra lo IEO e il Burjeel Cancer Institute di Abu Dhabi. <i>Agreement between IEO and the Burjeel Cancer Institute of Abu Dhabi.</i>	pag 44 page 87
Night Run Monzino – Save the date. <i>Night Run Monzino – Save the date.</i>	pag 44 page 87
“Le Donne nel cuore”: il Monzino per la prevenzione cardiovascolare femminile. <i>“Le Donne nel cuore”: Monzino hospital for female cardiovascular prevention.</i>	pag 45 page 88
IEO con “Insieme per prenderci cura”. <i>IEO together with “Insieme per prenderci cura”.</i>	pag 46 page 88

IEO MEMBERS - LET’S GET TO KNOW THEM BETTER!

This month	
Emanuela Colombo , researcher, PG Pelicci group.	pag 47 - page 89
Andrea Francesco Benvenuto , PhD student, Sigismund group.	pag 48 - page 90

THE BRIEFING

What else is new from IEO researchers?	page 91
What else is new in science?	page 103

WE WELCOME

Welcome to the new members of the IEO community!	page 114
---	-----------------

Leggi qui gli altri numeri della IEO Research Newsletter!

Read here the other volumes of the IEO Research Newsletter!



<https://www.iao.it/it/ricerca/aree-di-ricerca/ricerca-di-base/>

What's new in science?

Il potere dei network scientifici.

I network di ricerca rivestono un ruolo importante nel progresso scientifico; permettendo di integrare diverse expertise e risorse, e quindi potenziare gli sforzi di ogni singolo individuo, consentono un approccio multidisciplinare ai problemi, accelerando il progresso. Gruppi di ricerca o paesi diversi possono infatti avere expertise e tecnologie uniche e specifiche che possono essere facilmente rese disponibili ai collaboratori all'interno di questi network, aumentando così la qualità della ricerca. Inoltre, all'interno dei network è possibile avere una maggiore diversità in termini di pazienti e campioni, consentendo così una migliore generalizzazione –e una più ampia applicabilità– dei risultati della ricerca. La stretta interazione tra i partecipanti all'interno dei network permette il confronto e la condivisione di idee e opinioni che possono solo fornire benefici alla scienza: delle menti brillanti brillano di più quando brillano insieme.

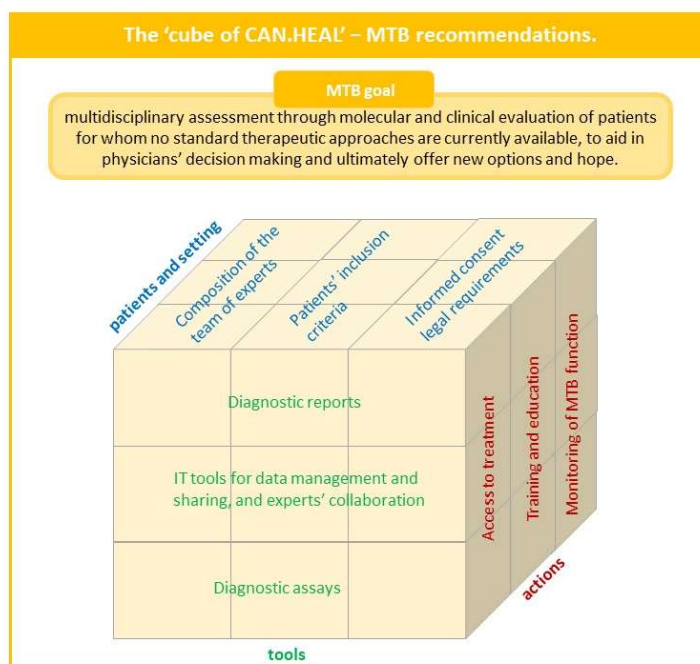
CAN.HEAL e ONCOBIOME sono due esempi di network di ricerca –a cui partecipano ricercatori IEO– che hanno dato un contributo notevole nei loro rispettivi ambiti di ricerca, grazie a collaborazioni, discussioni e scambio di informazioni. L'integrazione di expertise complementari, la collaborazione internazionale e obiettivi comuni rappresentano gli strumenti in grado di fornire ai ricercatori il potere per raggiungere traguardi importanti.

Il consorzio CAN.HEAL per i molecular tumor board.

Riunendo professionisti in diverse discipline, i molecular tumor board (MTB) permettono, a livello istituzionale, di portare la genomica in ambito sanitario, consentendo ai clinici di sfruttare la caratterizzazione molecolare nel processo decisionale ed offrendo così ai pazienti opzioni terapeutiche ottimali, sulla base del loro profilo genomico. L'effettiva inclusione diffusa delle informazioni genomiche nella pratica clinica, attraverso i MTB, per un'implementazione dell'oncologia di precisione a tutti i pazienti, affronta però numerose sfide.

Il consorzio CAN.HEAL (www.canheal.eu) include 47 centri oncologici e università in Europa. Dato che ad oggi non esistono ancora delle linee guida standardizzate per le attività dei MTB, all'interno di questo consorzio professionisti da tutta Europa hanno discusso e collaborato per fornire una serie di raccomandazioni per i MTB istituzionali da adottare a livello europeo, discutendo concetti come la missione e gli obiettivi dei MTB, la composizione ideale di un MTB, i criteri di inclusione dei pazienti, gli aspetti fondamentali di un consenso informato, così come i percorsi e i saggi diagnostici, le infrastrutture informatiche, la reportistica, insieme alle azioni da intraprendere per garantire l'accesso al trattamento, il training continuo e l'istruzione del personale, necessario in un panorama genomico tumorale in continua espansione, in parallelo agli strumenti e ai fattori chiave per il monitoraggio delle attività dei MTB.

Il consorzio sottolinea che gli aspetti chiave di un MTB dovrebbero essere un'elevata flessibilità e capacità di adattarsi, correggere i workflow e rifinire le indicazioni fornite in linea con i dati raccolti in un contesto *real*



world, in un panorama tecnologico e un quadro normativo in rapida espansione, che può essere raggiunto solo attraverso una continua collaborazione tra tutte le parti coinvolte.

Le indicazioni di CAN.HEAL. Il consorzio enfatizza che il focus primario dei MTB dovrebbe essere rappresentato dai pazienti per cui non sono disponibili delle opzioni terapeutiche standard, permettendo una valutazione molecolare e clinica che possa aiutare i medici responsabili ad offrire ai pazienti nuove opzioni e nuove speranze.

Il team MTB. Gli autori suggeriscono che il MTB dovrebbe includere un gruppo *core* di professionisti tra cui oncologi, biologi molecolari con expertise nella caratterizzazione molecolare, patologi, bioinformatici (“Integrating bioinformatic expertise within the molecular tumor boards.” Pallocca et al., Bioinformatics 2024) e figure aggiuntive selezionate *ad hoc* per la discussione di casi specifici.

Quadro normativo. Il consorzio include in queste raccomandazioni aspetti chiave del consenso informato, per fornire un quadro normativo fondamentale per le attività di un MTB multicentrico, sottolineando che i moduli di consenso dovrebbero chiaramente affermare lo scopo della raccolta e del processamento dei campioni, l’autorizzazione per l’utilizzo –e il riutilizzo– dei campioni biologici e dei dati associati, enfatizzando la necessità di menzionare la gestione delle cosiddette “*incidental findings*”.

Gestione dei dati. A causa della raccolta e dell’annotazione di un’enorme quantità di dati, la gestione dei dati rappresenta un aspetto critico. Il consorzio offre raccomandazioni per la gestione dei dati, incoraggiando l’adozione di un database minimale (che includa concetti come informazioni cliniche specifiche della malattia, dettagli dei campioni clinici, caratterizzazione omica, imaging medico, immunoistochimica, risultati dei test molecolari e esito clinico) per scopi di ricerca e un database completo contenente tutte le informazioni disponibili (incluse le informazioni non strutturate) per scopi clinici, supportati da un’infrastruttura digitale che permetta ai MTB di lavorare insieme a livello istituzionale, nazionale ed europeo, verso la creazione finale di una “piattaforma virtuale” per lo scambio professionale.

Percorsi diagnostici: saggi e report. Scegliendo di focalizzarsi, tra i diversi approcci omici per i saggi diagnostici, sui test genomici, il consorzio raccomanda l’implementazione dell’analisi di tessuti tumorali e DNA tumorale circolante, enfatizzando il bisogno di condividere pannelli genici speciali (per scopi specifici come i tumori rari) per poter assicurare la solidità dei risultati dei test diagnostici, sottolineando il lavoro del consorzio OncNGS (<https://oncngs.eu/>), che sta creando pannelli che, grazie al loro design modulare, possiedono la giusta flessibilità per poter essere adottati all’interno del MTB. Evidenziano anche le caratteristiche principali dei report diagnostici, che dovrebbero essere altamente strutturati al fine di facilitare lo scambio e la discussione.

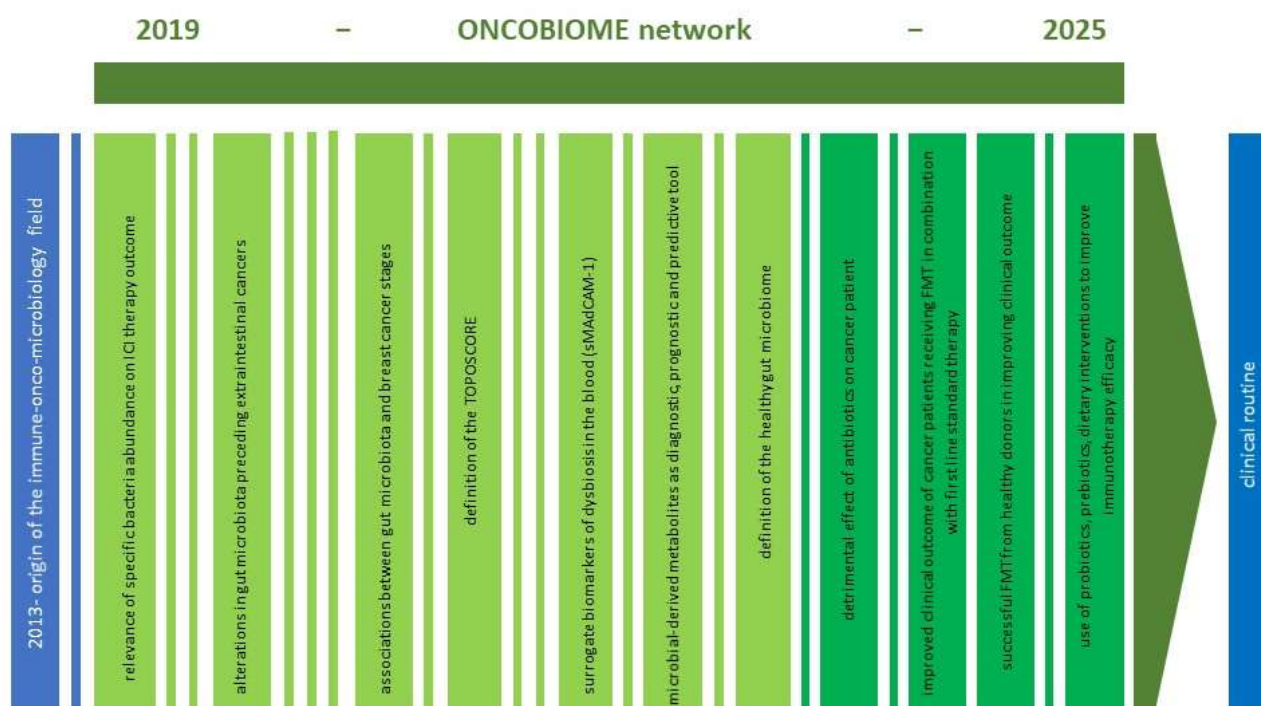
Accesso dei pazienti. Hanno discusso una delle sfide principali dei MTB, ovvero l’accesso a trattamenti innovativi o le questioni legate al rimborso, complicate, a livello europeo, dalle diverse legislazioni di ogni paese. Il consorzio propone un approccio, sulla base del modello DRUP (<https://drupstudy.nl/drupinternational/>) sviluppato da un network olandese, per offrire ai pazienti le stesse opportunità e allo stesso tempo generare evidenze cliniche e scientifiche solide in un contesto *real world*.

Training. Viene inoltre sottolineata l’importanza di un training coordinato, a livello europeo, che richiede conoscenze comuni e aggiornamenti continui su diversi argomenti chiave (come la genomica molecolare, i nuovi strumenti biotecnologici, l’interpretazione dei risultati dei test genomici, bioinformatica e biostatistica, database online, indicazioni per l’utilizzo di terapie molecolari, etica) per fornire un terreno comune per una fruttuosa collaborazione.

Monitoraggio dei MTB. Infine, hanno evidenziato il bisogno di una valutazione obiettiva dei MTB, con la definizione di indicatori comuni dell’effettiva utilità del contributo dei MTB al miglioramento del trattamento dei pazienti e l’impatto a lungo termine, considerando indicatori interni, come la partecipazione ai meeting dei membri del MTB –necessaria per mantenere standard elevati– o indicatori esterni –come quelli che misurano l’esito dei trattamenti raccomandati dal MTB, il grado di soddisfazione dei pazienti e i costi del trattamento. Inoltre, incoraggiano fortemente la creazione di un database europeo dei MTB, in accordo con le regole del GDPR, così come approcci analitici e format dei dati condivisi, sfruttando strumenti di machine learning, per costruire una risorsa in grado di guidare l’innovazione derivante dalle evidenze scientifiche, verso un miglioramento nel trattamento dei pazienti.

Il network ONCOBIOME per il progresso della ricerca sul microbioma in un contesto oncologico.

Con l'obiettivo finale di sostenere l'oncologia di precisione, il network ONCOBIOME (<https://www.oncobiome.eu/>) ha riunito esperti a livello internazionale per identificare biomarcatori tumorali, associati al microbiota intestinale, validati e clinicamente rilevanti. Sin dall'inizio, il campo dell'immuno-onco-microbiologia ha visto il raggiungimento di traguardi importanti –come il successo del trapianto di microbiota fecale (FMT) e del probiotico *Clostridium butyricum* nell'aumentare l'efficacia dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) e cellule CART– così come numerose sfide. Eppure, l'enorme potenziale clinico del microbioma nell'immunoterapia in ambito oncologico ha alimentato il suo continuo progresso. In questo scenario, il consorzio ONCOBIOME è stato lanciato nel 2019 per valutare il ruolo del microbiota nell'insorgenza e nella progressione del cancro e nella risposta alla terapia, attraverso l'identificazione di biomarcatori –firme del microbioma– da poter sfruttare in un contesto clinico-diagnostico, e approcci mirati volti a manipolare attivamente il microbiota a scopo terapeutico. Il consorzio comprende diciassette partner (inclusi centri di ricerca, università, biotech) in otto diversi paesi nel mondo. L'obiettivo generale di questo consorzio interdisciplinare era quello di portare nella pratica clinica le conoscenze acquisite con la ricerca. La collaborazione all'interno di questo grande network, supportata da adeguati strumenti e infrastrutture informatiche, ha permesso una rapida evoluzione della ricerca all'incrocio tra oncologia, immunologia e microbioma, permettendo di ottenere successi notevoli su cui costruire la ricerca di domani e, infine, ottimizzare le cure dei pazienti.



Il consorzio ONCOBIOME – traguardi principali. La disbiosi intestinale è associata con un peggior stato di salute, nell'invecchiamento e nel cancro. Sfruttando le informazioni raccolte all'interno di numerosi studi clinici volti ad approfondire la nostra comprensione del microbioma intestinale, così da poter utilizzare queste conoscenze in ambito clinico, per la prognosi e per predire l'esito della terapia, il consorzio ONCOBIOME ha evidenziato una correlazione tra il microbiota intestinale e diversi parametri clinici. Seguendo dei protocolli comuni e linee guida approvate all'interno del network, i risultati delle analisi dei campioni fecali dei pazienti oncologici hanno sottolineato l'influenza delle differenze nella composizione del microbioma tra donatore e ricevente di FMT e l'importanza di alcune specie microbiche nella risposta al trattamento immunoterapico. I loro studi suggeriscono inoltre il potenziale del microbiota intestinale nella diagnosi del tumore del colon-retto (CRC) sulla base della prevalenza di specifiche specie microbiche. Hanno identificato delle alterazioni nel microbiota intestinale che precedono l'insorgenza di alcuni tumori extra-intestinali e l'associazione tra il

microbiota intestinale e i diversi stadi del tumore al seno. Hanno definito uno score (TOPOSCORE) in grado di predire (sulla base dei risultati di una PCR) la risposta ad immunoterapia nel melanoma, nel CRC, nel tumore al polmone, permettendo così di ridurre i costi e le difficoltà associate con le analisi del microbioma. Inoltre, sfruttando la crescente quantità di informazioni raccolte all'interno di questo consorzio, sono stati valutati potenziali biomarcatori surrogati (endoteliali, immunitari o metabolici) di disbiosi intestinale nel sangue, rivelando un promettente biomarcatore predittivo di risposta a immunoterapia in diversi tipi di tumore –la proteina sMAdCAM-1–, e il potere delle analisi metabolomiche longitudinali per complementare i risultati delle misurazioni di sMAdCAM-1 e del TOPOSCORE nell'identificare i pazienti con disbiosi che potrebbero beneficiare di interventi di modulazione del microbioma. All'interno del consorzio, i ricercatori stanno anche investigando in dettaglio gli effetti del microbioma sui tumori extra-intestinali, focalizzandosi sui metaboliti prodotti dal microbioma come strumenti diagnostici, prognostici e predittivi. Uno sforzo significativo è stato inoltre dedicato alla definizione di un microbioma sano. Il lavoro all'interno del consorzio ONCOBIOME ha permesso il rapido avanzamento della ricerca sul microbioma verso la clinica. All'interno di questo network, sono stati iniziati dei trial clinici per testare l'efficacia del FMT in combinazione con la terapia standard per il trattamento dei pazienti con tumore (renale) in stadio avanzato, permettendo un maggiore controllo della malattia (aumento della *progression-free survival*). Sono inoltre in corso degli studi clinici, nel tumore al polmone e nel melanoma, volti a valutare il potenziale del FMT in combinazione con la terapia standard come trattamento di prima linea. E' stata inoltre clinicamente dimostrata, nel contesto di ONCOBIOME, l'efficacia di FMT da donatori sani –piuttosto che da *responder*– nel migliorare l'esito del trattamento immunoterapico nei pazienti con melanoma, facilitando così la selezione dei potenziali donatori. Infine, il consorzio sta investigando il potenziale utilizzo, a scopo terapeutico, di probiotici (microorganismi vivi) e prebiotici (molecole che stimolano la crescita e l'attività dei microrganismi del microbioma), o interventi dietetici mirati, per migliorare, stimolando l'attività immunitaria antitumorale, l'esito della terapia nei pazienti sottoposti a trattamento immunoterapico.

Durante la pandemia covid19, abbiamo assistito ad una collaborazione globale tra gli scienziati di tutto il mondo. Condividendo obiettivi comuni e attraversando (virtualmente) i confini, i ricercatori hanno unito le forze per affrontare e combattere un nemico comune. I risultati di questa collaborazione sono diventati presto visibili, permettendoci di uscire dall'emergenza sanitaria mondiale.

La collaborazione, la discussione, lo scambio sono la chiave per un rapido avanzamento della scienza. Da un lato, CAN.HEAL ha fornito indicazioni pratiche utili per rafforzare il ruolo cruciale dei MTB in ambito clinico. Dall'altro, ONCOBIOME ha fornito un'enorme quantità di evidenze scientifiche che all'interno del microbiota intestinale sono nascoste informazioni prognostiche, diagnostiche e predittive di valore, che possono essere rivelate e sfruttate clinicamente.

Cos'altro possiamo imparare da CAN.HEAL e ONCOBIOME?

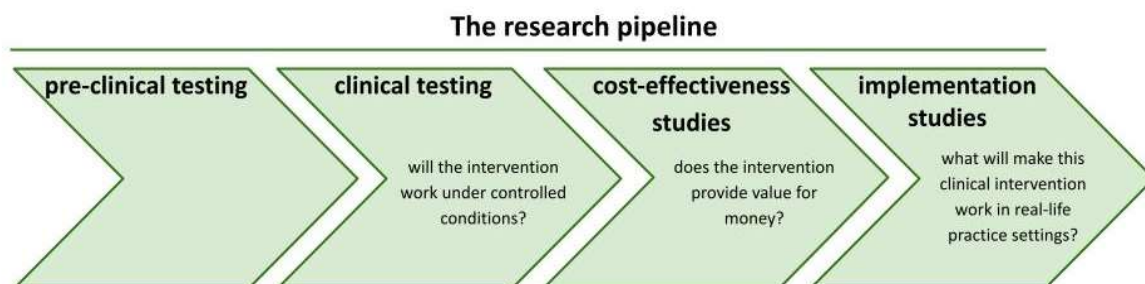
Referenze. 1) Impact of the ONCOBIOME network in cancer microbiome research. Laurence Zitvogel, Lisa Derosa, Bertrand Routy, Sibylle Loibl, Lucie Heinzerling, I. Jolanda M. de Vries, Lars Engstrand, ONCOBIOME Network, Nicola Segata & Guido Kroemer. *Nature medicine* 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03608-8. 2) A decalogue of Molecular Tumor Board (MTB) recommendations from the CAN.HEAL Consortium. Gennaro Ciliberto, Ruggero De Maria, Patrizio Giacomini, Valentina Trapani, Martina Betti, Gabriele Bucci, Simonetta Buglioni, Lucia D'Auria, Roberta De Angelis, Arcangela De Nicolo, Celia Dupain, Nancy Frederickx, Maurizio Genuardi, Stefano Indraccolo, Monika Kolanowska, Luca Mazzarella, Frederique Nowak, Matteo Pallocca, Jeanesse Scerri, Alessandro Sgambato, Tomasz Stoklosa, Marc Van den Bulcke, Els Van Valckenborgh, Nikolas von Bubnoff, Massimo Zeuli, Maud Kamal, Christophe Le Tourniau. *European Journal of Cancer* 2025. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115433.

What's new in science?

Integrare i test genomici nella pratica clinica – dai molecular tumor board ai programmi nazionali.

Guidati dai notevoli progressi tecnologici degli ultimi decenni, i test genomici stanno rapidamente entrando nella pratica clinica e le tecnologie che fino a pochi anni fa venivano impiegate solo a scopo di ricerca si stanno diffondendo in ambito clinico-diagnostico e rappresentano uno dei pilastri della medicina di precisione. Alcune difficoltà rallentano però l'utilizzo delle informazioni conservate nei dati genomici a beneficio dei pazienti, tra cui la gestione dell'enorme quantità e complessità dei dati raccolti, l'interpretazione di questi dati, fino all'effettiva diffusa integrazione di queste conoscenze nella pratica clinica, il tutto all'interno di un quadro etico e normativo. La creazione dei molecular tumor board rappresenta il primo reale tentativo, su piccola scala, di superare questi ostacoli, sfruttando l'expertise multidisciplinare di tutti i professionisti coinvolti. I molecular tumor board riuniscono l'expertise di oncologi, biologi molecolari, biostatistici e bioinformatici, permettendo di discutere i dati e di tradurre le informazioni genomiche in benefici per i pazienti, trasformando così un'interazione interdisciplinare "casuale" in una collaborazione regolare, organizzata e strutturata, tra professionisti. Nell'ambito di uno studio retrospettivo monocentrico, i ricercatori IEO hanno valutato l'impatto a livello clinico della discussione dei dati genomici di pazienti con tumore al seno metastatico all'interno dei molecular tumor board

interdisciplinari, in un contesto *real world*, mostrando come le informazioni ottenute abbiano permesso di offrire ai pazienti opzioni terapeutiche aggiuntive, pur evidenziando le attuali difficoltà e la necessità di aumentare il numero di pazienti che potrebbero beneficiare della caratterizzazione genomica. Sono infatti necessari dei cambiamenti significativi per espandere l'utilizzo dei test genomici, verso un'integrazione diffusa nel sistema sanitario e, in questo contesto, ampi progetti di collaborazione possono giocare un ruolo chiave. Un esempio è il progetto *Australian Genomics*, finalizzato a valutare gli effetti e l'ulteriore promozione dell'integrazione delle analisi genomiche nel sistema sanitario. Questo studio ha confermato l'impatto clinico-diagnostico dei test genomici, creando allo stesso tempo infrastrutture e risorse in termini di dati, guidando così l'ulteriore implementazione dei test genomici in ambito sanitario. Il progetto ha permesso inoltre di identificare i punti critici su cui focalizzarsi per raggiungere la piena integrazione dei test genomici nel sistema sanitario, che include tre aspetti principali: 1. Una collaborazione multidisciplinare, all'interno di grandi network; 2. La massima espansione della caratterizzazione genomica per includere l'intera popolazione; 3. Una leadership efficace e una collaborazione fruttuosa tra il sistema sanitario e i policy maker.



Integrare i test genomici nel sistema sanitario - le tre sfide principali.

1. Un approccio collaborativo e multidisciplinare.

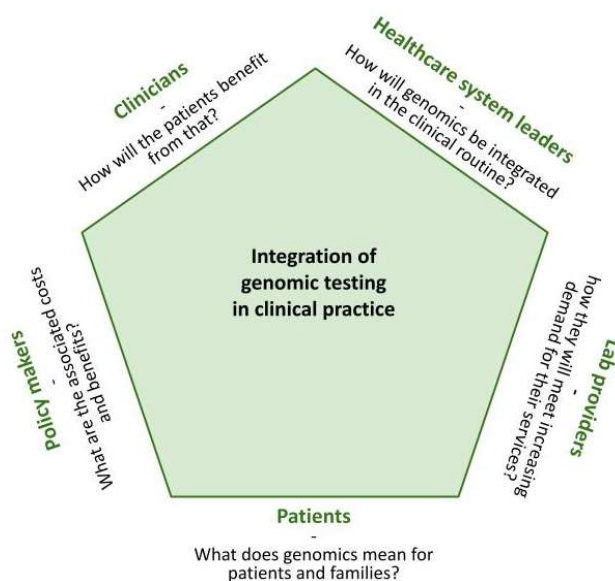
L'implementazione di test genomici richiede la collaborazione multidisciplinare e l'integrazione di expertise tra ricercatori, clinici, consulenti genetici, bioinformatici, economisti in ambito sanitario, bioetici, avvocati, associazioni dei pazienti (che offrono la loro esperienza di vita), permettendo così di integrare punti di vista differenti per ottenere un'immagine completa del problema, evidenziando aspetti da migliorare e priorità, molto probabilmente ubicati all'intersezione tra le diverse discipline piuttosto che all'interno di un singolo ambito scientifico. La stretta collaborazione all'interno di questi network interdisciplinari può permettere una sovrapposizione tra le differenti *fasi del percorso di ricerca*, accorciando così i tempi dalla ricerca all'effettiva implementazione in test di routine.

2. Implementazione equa dei test genomici.

Gli aspetti socio-economici sono fondamentali per garantire la diffusa implementazione dei test genomici nel sistema sanitario per tutti i pazienti. A questo riguardo, la creazione di network gioca un ruolo critico; all'interno di questi network, ogni centro di cura coinvolto gestisce i differenti (micro)aspetti logistici a seconda della propria peculiare condizione, mantenendo comunque come obiettivo quello di offrire ai pazienti gli approcci clinico-diagnostici più avanzati e ottimizzati (i test genomici), in parallelo al continuo training del personale, e fornendo infine evidenze scientifiche riguardanti l'utilità clinica e il rapporto costi-benefici.

3. Una leadership efficace. Una leadership efficace è un punto chiave per espandere l'integrazione della genomica nel sistema sanitario,

promuovendo la comunicazione tra le diverse parti coinvolte –comprendendo le diverse necessità di ognuna di esse–, mostrando la capacità di interagire sia con i sostenitori convinti della genomica che con i più scettici –supportando, allo stesso tempo, spirito di iniziativa e pratica clinica tradizionale, dimostrando i benefici della genomica per promuoverne la diffusione–, nel contesto di un panorama genomico in continua e rapida evoluzione, in termini di tecnologie e conoscenze.

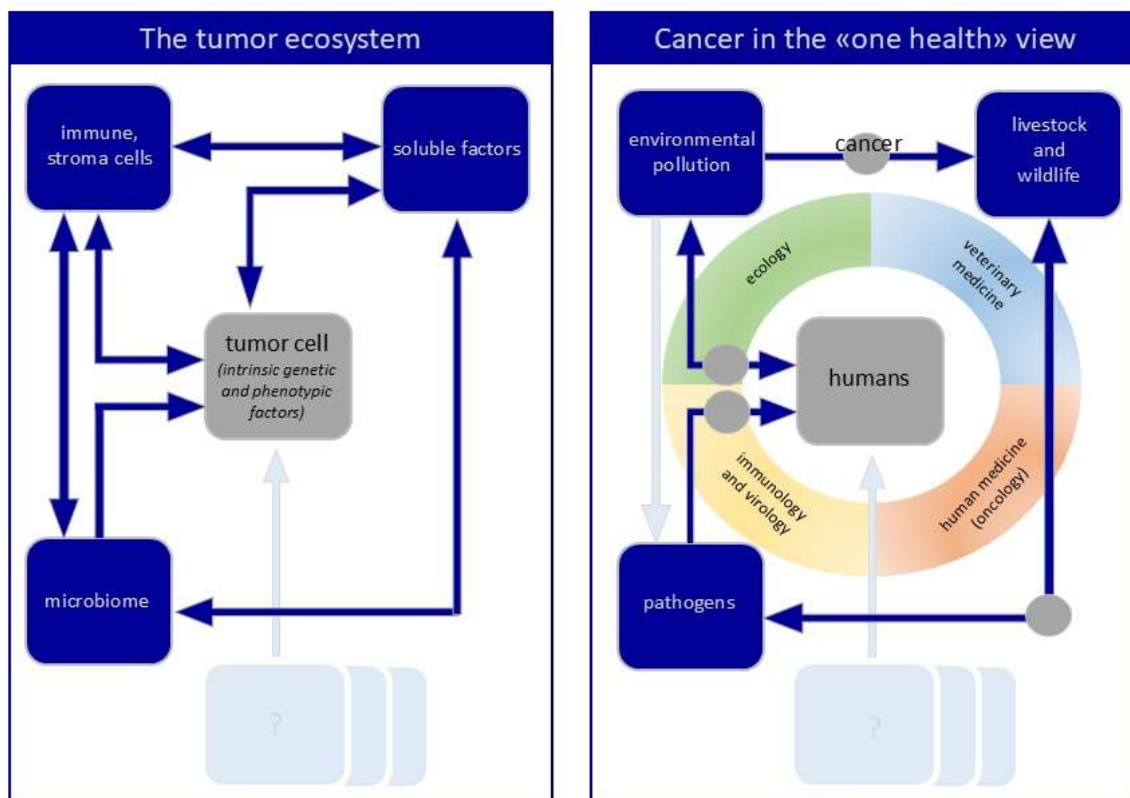


Le sfide verso la diffusa integrazione dei test genomici nel sistema sanitario sono molteplici. Tuttavia, cogliere appieno le opportunità nascoste dietro la complessità –o le difficoltà– può scatenare le forze necessarie all'implementazione di questi strumenti all'interno del sistema sanitario.

Referenze. 1. Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance. Raffaella Casolino, Philip A Beer, Debyani Chakravarty, Melissa B Davis, Umberto Malapelle, Luca Mazzarella, Nicola Normanno, Chantal Pauli, Vivek Subbiah, Clare Turnbull, C Benedikt Westphalen, Andrew V Biankin. CA Cancer J Clin 2024. doi: 10.3322/caac.21825. 2. Molecular tumor board in patients with metastatic breast cancer. Luca Boscolo Bielo, Elena Guerini Rocco, Edoardo Crimini, Matteo Repetto, Mariano Lombardi, Cristina Zanzottera, Gaetano Aurilio, Massimo Barberis, Carmen Belli, Yinxiu Zhan, Elena Battaio, Talissa Katrini, Renato Marsicano, Paola Zagami, Beatrice Taurelli Salimbeni, Angela Esposito, Dario Trapani, Carmen Criscitiello, Nicola Fusco, Antonio Marra, Giuseppe Curigliano. Breast Cancer Res Treat 2025. doi: 10.1007/s10549-024-07535-z. 3. Using implementation science to navigate the complexity of integrating genomics into healthcare. Stephanie Best, Jeffrey Braithwaite, Ilias Goranitis, Danya F. Vears, Monica Ferrie, Clara L. Gaff, Andrew J. Mallett, Tiffany Boughtwood, Kathryn N. North & Zornitza Stark. Nature Medicine. doi: 10.1038/s41591-025-03588-9.

What's new in science?

Cos'è l'approccio "One health" in ambito sanitario? Una prospettiva oncologica.



Nella ricerca oncologica, considerare le cellule tumorali come parte di un ecosistema, che include le cellule tumorali così come il microambiente tumorale e tutte le sue componenti, che interagiscono e si influenzano a vicenda, è un concetto ormai ampiamente accettato. I ricercatori integrano infatti approcci sperimentali *in vitro* con strumenti tecnologici innovativi e sistemi modello *in vivo* che includono la componente microambientale o sistemica, al fine di ottenere una comprensione meccanicistica più dettagliata dei processi biologici, in un contesto fisiologico e patologico.

Analogamente, l'approccio "One health" considera che gli esseri umani vivono in un ambiente complesso, soggetti a forze che lo plasmano, come il clima e le attività umane (ad esempio l'inquinamento o più in generale qualsiasi azione di origine umana), che condividono spazi e risorse

con gli animali (da compagnia, selvatici, da allevamento). Di conseguenza, la salute umana è influenzata da tutti questi fattori. L'approccio *One health* propone quindi una visione olistica della salute umana, ovvero: per comprendere appieno –e, quando possibile, predire– gli effetti di tutti questi aspetti sulla salute umana, è fondamentale considerare tutti i fattori in gioco. L'esempio più evidente sono le malattie trasmesse da "vettori", come le zanzare, e le malattie indotte da virus che, comunemente presenti in alcune specie (senza causare alcun danno), compiono il cosiddetto "salto di specie", infettando gli esseri umani. L'esempio a noi più noto è il virus SARS-CoV2 che, dai pipistrelli, ai pangolini, agli esseri umani, ha causato la recente pandemia covid19. Tra le malattie trasmesse dalle zanzare, un esempio è il virus della West Nile che, a partire dal suo primo isolamento, si è diffuso fino a raggiungere le

regioni più meridionali dell'Europa, probabilmente facilitato dal cambiamento climatico. Oltre a questi esempi, più evidenti e immediati, i ricercatori ritengono che il cancro non debba essere tralasciato nell'approccio *One health*, per diverse ragioni: per via dell'interazione tra malattie infettive e cancro (i), a causa dei nuovi rischi di tumore negli animali selvatici, che possono infine influenzare gli esseri umani (ii) e per studi di oncologia comparativa (iii).

Perché includere il cancro nell'approccio “One health”?

i. Per quanto riguarda l'interazione reciproca tra malattie infettive e cancro, da un lato, è ben noto che alcuni agenti patogeni inducono il tumore; un esempio è l'associazione causale tra papilloma virus umano e tumore testa-collo. Dall'altro, il cancro può rendere i pazienti più vulnerabili alle malattie infettive.

ii. Le attività umane stanno profondamente influenzando l'ecosistema mondiale. L'inquinamento di origine umana aumenta la mortalità degli animali selvatici e, più recentemente, è stato proposto che l'inquinamento possa contribuire ad un generale deterioramento della salute degli animali selvatici; questo può, in ultima analisi, rappresentare un rischio per la salute umana. La presenza di contaminanti di origine umana –tra cui sostanze oncogene– negli habitat naturali ha infatti generato preoccupazione riguardo ai rischi per la salute degli animali selvatici. Ad esempio, negli ambienti acquatici, la presenza di sostanze inquinanti è stata associata a tumori negli animali selvatici. Questi animali, affetti da tumore, potrebbero essere più suscettibili alle malattie infettive, diventando così dei “super-diffusori” ed alterando così l'equilibrio dell'ecosistema, aumentando le probabilità di infezione negli esseri umani. Oltre ad una maggiore vulnerabilità ai

patogeni, è stata riportata, negli animali, l'esistenza di tumori trasmissibili (nove tipi di tumore trasmissibile sono stati descritti fino ad ora), che possono contribuire a loro volta all'ulteriore degradazione dell'ecosistema (cioè a loro volta mettere a rischio la salute di altri animali nell'ecosistema). Tutte queste condizioni sono esacerbate dalle nostre conoscenze ancora limitate di tutti questi fattori e del modo in cui sono correlati e si influenzano a vicenda.

iii. Infine, l'oncologia comparativa può fornire un'enorme quantità di informazioni, attraverso l'analisi parallela/comparativa dei meccanismi tumorali –oncogeni o oncosoppressori– che si sono evoluti e sono stati selezionati negli animali e negli esseri umani. La comprensione dei meccanismi attraverso cui l'evoluzione/la selezione naturale ha protetto gli animali dal cancro –anche in ambienti ricchi di carcinogeni naturali o di origine umana–, prevenendo o mitigando gli effetti dei tumori, da un lato, potrebbe offrire strategie utilizzabili in chiave terapeutica negli esseri umani e, dall'altro, potrebbe aiutare a far luce sugli effetti negli animali dei tumori indotti dalle attività umane.

Sebbene l'impatto di tutti questi fattori che alterano l'attuale equilibrio dell'ecosistema sarà verosimilmente seguito, nel lungo termine, dallo stabilirsi di un nuovo equilibrio, fino ad allora, il “disequilibrio”, accelerato dalle attività umane, sta generando preoccupazione all'interno della comunità scientifica. I ricercatori richiedono una maggiore attenzione a queste interazioni, che sono poco note e studiate, nonostante il loro impatto potenzialmente significativo sulla salute umana. Per definire tutti i fattori coinvolti e districare le associazioni, dirette e indirette, che correlano tutti questi aspetti, è necessaria una stretta interazione interdisciplinare.

Referenza. On the need for integrating cancer into the One Health perspective. Antoine M. Dujon, Joel S. Brown, Delphine Destoumieux-Garzón, Marion Vittecoq, Rodrigo Hamede, Aurélie Tasiemski, Justine Boutry, Sophie Tissot, Catherine Alix-Panabieres, Pascal Pujol, François Renaud, Frédéric Simard, Benjamin Roche, Beata Ujvari, Frédéric Thomas. *Evolutionary applications* 2021. doi: 10.1111/eva.13303.

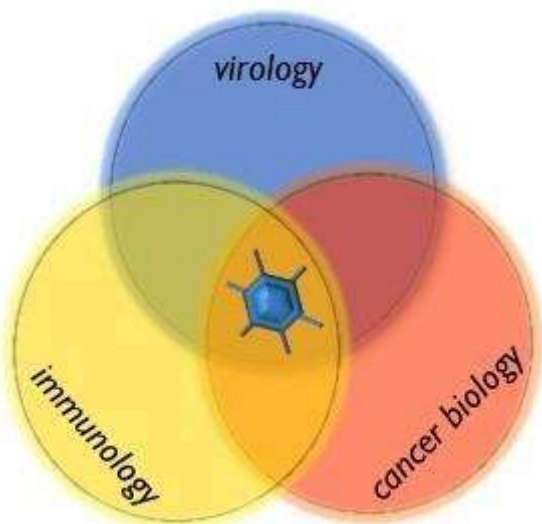
What's new in science?

All'intersezione tra virologia, biologia dei tumori e immunologia, i virus oncolitici per il trattamento del cancro.

I virus oncolitici (VO) sono virus ingegnerizzati, privati dei geni che causano la malattia, che infettano in maniera selettiva le cellule tumorali e, una volta all'interno della cellula, si replicano e, attraverso l'attivazione di diversi processi cellulari, causano la lisi/morte della cellula tumorale infettata. La lisi della cellula tumorale determina, da un lato, il rilascio di particelle virali che possono infettare e uccidere altre cellule tumorali e, dall'altro, il rilascio di molecole e detriti della cellula morta che attivano la risposta immunitaria antitumorale. I VO ingegnerizzati possono anche essere sfruttati per portare all'interno della massa tumorale delle molecole (come le citochine, prodotte a partire dai transgeni) che rafforzano l'attività antitumorale del sistema immunitario. Quindi, i VO possono combattere il tumore su diversi fronti, agendo direttamente sulla cellula tumorale, sul microambiente tumorale, o sul sistema immunitario. L'utilizzo dei VO come strumento antitumorale si basa su casi clinici che risalgono all'inizio del secolo scorso, che riportano i benefici derivanti dall'infezione con il virus influenzale nei pazienti con leucemia. Da un lato, a causa dei processi antivirali (innati, come la

risposta ad interferone) "difettosi" tipici delle cellule tumorali, i virus attenuati (come i VO), anche nella loro forma nativa (non ingegnerizzata), riescono a replicarsi nelle cellule tumorali, risparmiando le cellule normali; dall'altro, ingegnerizzando i VO è possibile aumentare le specificità di questi virus per le cellule tumorali. Adenovirus, vaccinia virus, herpes virus, sono alcuni esempi di VO che vengono ingegnerizzati per essere sfruttati come strumenti antitumorali.

I virus oncolitici in ambito clinico. Diversi studi preclinici hanno mostrato il potenziale dei VO, aprendo la strada alla sperimentazione clinica. Ad esempio, sulla base di dati preclinici che indicano una sinergia tra VO e chemioterapia, un herpes simplex virus ingegnerizzato, che codifica per una molecola coinvolta nell'attivazione immunitaria (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), è stato somministrato localmente e testato in combinazione con chemioterapia neoadiuvante per il trattamento del tumore al seno (triple-negative breast cancer), dimostrando la sua efficacia nel migliorare il trattamento dei pazienti. I VO sono stati impiegati anche per il trattamento del glioma. Nel contesto di un clinical trial di fase II, un herpes simplex virus ingegnerizzato è stato somministrato all'interno della massa tumorale in pazienti adulti con malattia residua o recidivante, mostrando benefici in termini di sopravvivenza (risposta parziale o malattia stabile) e nel complesso un buon profilo di tossicità. Un VO ottenuto da polio e rinovirus (una chimera polio-rinovirus, PVSRIPO), in grado di riconoscere una proteina (CD155) ampiamente espressa nei tumori solidi e nel microambiente tumorale, è stato testato per il trattamento del glioma recidivante al IV stadio, senza mostrare alcun danno neuronale e aumentando la sopravvivenza (rispetto a pazienti trattati con altre terapie standard). Inoltre, l'iniezione intratumorale di un herpes simplex



virus ingegnerizzato privo dei geni necessari per replicare nel tessuto cerebrale è stato testato in gliomi pediatrici recidivanti o progressivi, con un profilo di tossicità accettabile ed un certo grado di risposta. Un VO (talimogene laherparepvec, T-VEC, derivato da herpes simplex virus) è stato il primo ad essere approvato –e ad oggi l'unico– da FDA nel 2015 per il trattamento del melanoma in stadio avanzato, inducendo una risposta migliore e duratura nel contesto di uno studio clinico di fase III.

Recentemente, i ricercatori hanno riportato lo sviluppo di un VO derivato dal *Newcastle Disease Virus* (NDV, un virus a RNA). Nel contesto di un clinical trial, questo VO è stato iniettato (sia per via intraperitoneale che endovenosa) in venti pazienti con tumore solido in stato avanzato/metastatico (tumore epatico, ovarico, coloretale, polmonare, mammario, esofageo, cervicale e nel melanoma). Valutare la possibilità di somministrazione sistemica del virus è importante per via del suo potenziale utilizzo per interferire con la progressione della malattia metastatica nei tumori solidi in stato avanzato. I risultati dello studio hanno mostrato una notevole efficacia, in assenza di eventi avversi gravi. Nella maggioranza di questi pazienti il trattamento permetteva un buon controllo della malattia; un paziente ha raggiunto una risposta completa, sei pazienti hanno mostrato una risposta parziale, in undici pazienti la malattia rimaneva stabile dopo il trattamento, e solo in due pazienti la malattia è progredita. Il trattamento promuoveva anche la secrezione di molecole che attivavano il sistema immunitario (citochine) sostenendo l'attività antitumorale senza indurre la sindrome del rilascio di citochine (ovvero, un'iper-attivazione del sistema immunitario che può portare ad un'inflammatione sistemica grave e anche alla morte).

Nonostante i risultati preclinici incoraggianti e alcuni esempi di studi clinici che descrivono l'efficacia ad –ed un buon profilo di sicurezza– dei VO somministrati da soli, i VO hanno un elevato potenziale come parte di terapie di combinazione, soprattutto con le cellule CART e con gli inibitori dei checkpoint immunitari.

Cellule CART e virus oncolitici - una potente collaborazione. Le cellule CART hanno dimostrato una notevole efficacia nel trattamento delle malattie ematologiche. Questo approccio prevede che i linfociti T vengano isolati, solitamente dai

pazienti, geneticamente modificati per esprimere dei recettori (CAR) che permettono loro di riconoscere e colpire in maniera specifica le cellule tumorali e re-iniettati nei pazienti. Tuttavia, nonostante il successo nel trattamento delle neoplasie ematologiche, l'efficacia di questa terapia nei tumori solidi è stata finora piuttosto limitata, principalmente per via di questioni legate all'identificazione dell'antigene tumorale in grado di guidare l'attività delle CART, l'infiltrazione all'interno della massa tumorale, e la persistenza all'interno del microambiente tumorale immunosoppressivo, portando infine ad un'efficacia ridotta. Numerosi approcci sono attualmente in corso di valutazione al fine di ovviare a queste problematiche. Più recentemente, la combinazione delle cellule CART con i VO ha suscitato un grande interesse. Combinando queste due strategie si potrebbe infatti migliorare l'efficacia di entrambi gli approcci, risolvendo alcune delle limitazioni della terapia con cellule CART e rafforzando l'efficacia dei VO. Nel contesto di studi preclinici, i VO sono stati ingegnerizzati per esprimere molecole antigeniche che, una volta rilasciate all'interno delle cellule tumorali infettate, potrebbero guidare le cellule CART, aumentandone così l'efficacia. La combinazione di VO e cellule CART potrebbe essere sfruttata anche per colpire il microambiente tumorale; ad esempio, alcuni ricercatori hanno ingegnerizzato VO per produrre una proteina (ialuronidasi) che degradasse molecole (acido ialuronico) nel denso microambiente tumorale, aumentando di conseguenza la diffusione dei farmaci e l'infiltrazione immunitaria del tumore, migliorando in maniera significativa l'efficacia antitumorale. Numerosi studi preclinici hanno quindi mostrato che la combinazione di VO e CART rappresenta un approccio terapeutico promettente e, nonostante le sfide poste dalla traduzione di questo approccio da un setting preclinico ad uno clinico, e la necessità di valutare attentamente eventi avversi derivanti dalla sinergia tra questi due strumenti antitumorali, la combinazione CART/VO è attualmente in sperimentazione clinica per il trattamento di tumori solidi HER2-positivi.

Virus oncolitici e inibitori dei checkpoint immunitari - potenziare ulteriormente il sistema immunitario del paziente. Nonostante l'elevata

variabilità in termini di efficacia tra i vari pazienti, l'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari (ICB) ha permesso a molti pazienti di ottenere risultati notevoli. L'efficacia dei ICB dipende molto dalla presenza di cellule immunitarie all'interno della massa tumorale. Questi tumori in cui sono presenti un gran numero di cellule immunitarie sono comunemente definiti "hot". I tumori "cold", in cui le cellule immunitarie sono poco presenti, generalmente rispondono poco alla terapia con ICB. Sono stati quindi testati diversi approcci al fine di trasformare i tumori "cold" in "hot" così da aumentare la risposta alla terapia. In questo scenario, la combinazione tra ICB e VO rappresenta una strategia promettente. Essendo in grado di reclutare le cellule immunitarie, i VO hanno buone probabilità di convertire i tumori "cold" in "hot", aumentando così la risposta a ICB. Ad esempio, studi clinici hanno mostrato che T-VEC e ipilimumab sono più efficaci quando somministrati in combinazione piuttosto che separatamente, con un profilo di tossicità tollerabile, indicando che una maggiore comprensione di questa sinergia potrebbe migliorare in maniera significativa la risposta dei pazienti alla terapia. Inoltre, nel contesto di uno studio clinico multicentrico di fase I, i ricercatori

hanno recentemente testato un virus oncolitico costituito da un herpes simplex virus modificato per esprimere molecole (IL-12, IL-15, IL15Ralpha e proteine per bloccare l'attività di PD1 e PDL1) in grado di stimolare il sistema immunitario, per il trattamento di pazienti con tumore epatico in stadio avanzato. I loro risultati hanno mostrato assenza di tossicità ed efficacia nel modificare il microambiente tumorale immunitario, rendendo i tumori resistenti sensibili ad immunoterapia (inibitori di checkpoint immunitari).

I VO possono essere utilizzati in molti modi differenti, per uccidere direttamente le cellule tumorali, per esprimere molecole in grado di potenziare l'attività antitumorale del sistema immunitario, per modificare il microambiente tumorale immunosoppressivo, così da aumentare l'efficacia di altre terapie antitumorali. Ad oggi molti studi sono finalizzati a migliorare i VO per renderli più efficaci, così da poterli impiegare in monoterapia. Inoltre, le numerose possibilità di impiego nel contesto di terapie di combinazione rendono i VO uno strumento potente, altamente flessibile e potenzialmente estremamente efficace.

Referenze. 1) Hyperacute rejection-engineered oncolytic virus for interventional clinical trial in refractory cancer patients. *Liping Zhong, Lu Gan, Bing Wang, Tao Wu, Fei Yao, Wenlin Gong, Hongmei Peng, Zhiming Deng, Guoyou Xiao, Xiyu Liu, Jintong Na, Desong Xia, Xianjun Yu, Zhikun Zhang, Bangde Xiang, Yu Huo, Dan Yan, Zhixin Dong, Fang Fang, Yun Ma, Guanqiao Jin, Danke Su, Xiuli Liu, Qiang Li, Hai Liao, Chao Tang, Jian He, Zhiping Tang, Shilai Zhang, Bingqing Qiu, Zhi Yang, Lihui Yang, Ziqin Chen, Mengsi Zeng, Ronghua Feng, Jiege Jiao, Yuan Liao, Tinghua Wang, Liangliang Wu, Zhengcheng Mi, Ziqun Liu, Si Shi, Kun Zhang, Wei Shi, Yongxiang Zhao.* Cell 2025. doi: 10.1016/j.cell.2024.12.010. 2) Oncolytic virus and CAR-T cell therapy in solid tumors. *Eleonora Ponterio, Tobias Longin Haas, Ruggero De Maria.* Frontiers in Immunology 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1455163. 3) Combining Oncolytic Viruses with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Kyle McGrath, Gianpietro Dotti.* Hum Gene Ther 2021. doi: 10.1089/hum.2020.278.

What's new in science?

La reazione di “attacco o fuga” delle cellule tumorali allo stress ossidativo.

Le cellule del sistema immunitario (i neutrofili) all'interno della massa tumorale inducono nel microambiente tumorale una condizione di stress ossidativo. Le cellule tumorali rispondono a questa condizione di maggiore stress attivando processi cellulari (il pathway di Myc, la transizione epitelio-mesenchimale) che permettono loro di **fuggire** via dalle regioni in cui lo stress ossidativo è elevato, determinando così la migrazione delle cellule dal tumore primario e la disseminazione metastatica. Le cellule tumorali caratterizzate da specifiche mutazioni nel gene Nrf2, invece, attivano dei meccanismi di difesa antiossidante, rimangono nel tumore (**combattono**) e sopravvivono.

Lo stress ossidativo gioca un ruolo chiave nel microambiente tumorale, influenzando la trasformazione maligna, la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule tumorali. Lo stress ossidativo, causato dall'accumulo delle cosiddette specie reattive dell'ossigeno (ROS), non è distribuito in maniera omogenea all'interno della massa tumorale: in alcune zone è più marcato, in altre meno. I ROS sono molecole altamente reattive che possono causare danni cellulari significativi.

I ricercatori hanno sviluppato un sensore per misurare e studiare l'eterogeneità dello stress ossidativo all'interno del microambiente tumorale. Questo sensore sfrutta la tecnologia degli anticorpi farmaco-coniugati, che ha permesso di produrre immunoterapici come trastuzumab deruxtecan e trastuzumab emtansine, farmaci costituiti da un anticorpo contro la proteina HER2 fuso ad una molecola tossica, per uccidere in maniera selettiva le cellule tumorali. Il sensore è costituito da un anticorpo anti-HER2 (per legare in maniera specifica le cellule tumorali che sovraesprimono HER2) fuso a un sensore fluorescente per rilevare e misurare anche quantità molto basse di ROS (in particolare, il sensore è specifico per H₂O₂).

Nelle sezioni tumorali, il sensore legava le cellule che sovra-esprimevano HER2, consentendo di rilevare i livelli extracellulari di ROS e rivelando una distribuzione spazialmente eterogenea di ROS all'interno della massa tumorale. Laddove i livelli di ROS erano particolarmente elevati, le cellule, esposte a livelli elevati di ROS, attivavano dei processi cellulari che permettevano loro di

sfuggire allo stress ossidativo (ovvero l'up-regolazione del pathway di Myc e l'induzione di una parziale transizione epitelio-mesenchimale –EMT–, processo attraverso cui le cellule perdono le caratteristiche tipicamente epiteliali e acquisiscono tratti mesenchimali) e migrare via dalle regioni del microambiente tumorale ricche di ROS. Le cellule che lasciavano il tumore primario lo facevano sottoforma di piccoli aggregati. Infatti, mentre l'esposizione ai ROS extracellulari non aumentava i livelli di ROS intracellulari, l'aggregazione delle cellule tumorali riduceva i livelli di ROS intracellulari, probabilmente perché riduceva la superficie cellulare esposta ai ROS. Quindi, EMT, migrazione e aggregazione delle cellule tumorali rappresentavano un meccanismo di difesa dai livelli elevati di ROS, sostenendo il concetto che i ROS inducono la disseminazione delle cellule tumorali. Anche in modelli preclinici *in vivo*, l'esposizione delle cellule ai ROS induceva una EMT parziale e promuoveva la disseminazione degli aggregati di cellule tumorali.

Nonostante i livelli aumentati di ROS, gli enzimi cellulari che producevano ROS non erano up-regolati, indicando una diversa fonte di ROS. La fonte dell'aumento di ROS che induceva Myc e EMT erano i neutrofili intratumorali. I neutrofili erano infatti abbondanti nelle regioni del tumore caratterizzate da livelli elevati di ROS. Eliminando i neutrofili si riducevano in maniera significativa i livelli di ROS, come accadeva in presenza dell'enzima antiossidante catalasi, mentre il reclutamento dei neutrofili aumentava i livelli di ROS. L'eliminazione dei neutrofili determinava anche una riduzione del numero di cellule che

sovraesprimevano Myc, iniziavano la EMT e lasciavano il tumore primario, sottolineando il ruolo critico dei neutrofili intratumorali nella formazione di queste zone ricche di ROS in cui veniva promossa la migrazione delle cellule tumorali.

In alcuni tumori, le mutazioni che determinavano l'iper-attivazione del gene Nrf2 dotavano le cellule di meccanismi di difesa dai ROS, così da gestire lo stress ossidativo che caratterizza i tumori. Quindi, mentre normalmente le cellule stimulate dai ROS inducevano EMT e "fuggivano" dai ROS presenti nel microambiente tumorale, migrando via, le cellule con Nrf2 mutato up-regolavano i meccanismi di difesa antiossidante e non migravano, ma restavano nel tumore e "combattevano" lo stress ossidativo.

L'effetto dei ROS sulle cellule tumorali dipendeva comunque dal tipo di tumore: i livelli ridotti di ROS (ad esempio in seguito al trattamento con NAC o, meglio, con la catalasi che è specifica per i ROS extracellulari) riducevano il numero di metastasi distanti in alcuni tipi di tumore, non avevano alcun effetto su altri e aumentavano il numero di metastasi distanti in altri ancora, suggerendo che

nella disseminazione metastatica, l'effetto dei ROS potrebbe variare in maniera specifica a seconda della diversa fase della cascata metastatica e dipendere dall'equilibrio tra l'effetto dei ROS nel promuovere la migrazione e l'effetto inibitorio sulla sopravvivenza delle cellule tumorali circolanti. Questo equilibrio potrebbe essere diverso tra i diversi tipi di tumore. E' interessante sottolineare che nelle cellule normali, i livelli elevati di ROS non inducevano Myc o EMT, suggerendo che questo meccanismo sia più probabilmente coinvolto nella progressione/metastatizzazione che nell'insorgenza del tumore.

Conclusioni. Questo studio offre quindi delle conoscenze importanti sul ruolo dello stress ossidativo nella progressione del tumore e fornisce uno strumento sperimentale utile per studiare il ruolo dei ROS nell'ecosistema tumorale. Queste conoscenze potrebbero rivelare dei meccanismi associati ai ROS da poter sfruttare in un contesto terapeutico per prevenire la disseminazione metastatica (o altri processi cellulari collegati ai ROS).

Referenza. Intratumour oxidative hotspots provide a niche for cancer cell dissemination. Yoshifumi Ueda, Shigeki Kiyonaka, Laura M Selfors, Keisuke Inoue, Hiroshi Harada, Tomohiro Doura, Kunishige Onuma, Makoto Uchiyama, Ryuhei Kurogi, Yuji Yamada, Jiacheng H Sun, Reiko Sakaguchi, Yuki Tado, Haruki Omatsu, Harufumi Suzuki, Mike Aoun, Takahiro Nakayama, Taketoshi Kajimoto, Tetsuya Yano, Rikard Holmdahl, Itaru Hamachi, Masahiro Inoue, Yasuo Mori, Nobuaki Takahashi. Nat Cell Biol 2025. doi: 10.1038/s41556-025-01617-w.

What's new in science?

Il digiuno intermittente aumenta l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante in pazienti con tumore al seno triplo-negativo obeso/sovrappeso in stadio precoce.

Esperimenti in modelli preclinici in vivo hanno mostrato gli effetti antitumorali dell'assunzione di un ridotto numero di calorie (restrizione calorica, CR), attraverso la modulazione del metabolismo della cellula tumorale e l'attività delle cellule immunitarie nel microambiente tumorale. Inoltre, numerosi studi indicano il potenziale di questi approcci in cui chemio- o immuno- terapia standard sono somministrate in combinazione con uno specifico regime dietetico, che hanno mostrato risultati promettenti in diversi tipi di tumore.

Nel contesto del primo studio clinico di fase II BREAKFAST, i ricercatori hanno valutato l'efficacia della restrizione calorica –in particolare, del digiuno intermittente– in combinazione con chemioterapia (antraciclina-ciclofosfamide-taxani), con o senza metformina (farmaco antidiabetico che è già stato dimostrato avere effetti antitumorali, in modelli preclinici, agendo in sinergia con la privazione di glucosio), in un contesto neoadiuvante, nelle pazienti con tumore al seno triplo-negativo (TNBC).

Gli autori hanno mostrato che la restrizione calorica aumenta l'efficacia della chemioterapia, in un contesto neoadiuvante, modulando il metabolismo, sia a livello sistemico che a livello della cellula tumorale, e l'attività delle cellule immunitarie intratumorali. Al contrario, in queste condizioni, la metformina non ha mostrato effetti significativi. Questo studio mostra che la restrizione calorica rappresenta un approccio fattibile per aumentare l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante. Inoltre, fornisce prove ulteriori a sostegno della sicurezza della restrizione calorica, che è stata criticata in passato per via dei suoi potenziali effetti collaterali, dimostrando, ad esempio, che gli effetti precedentemente riportati sulla perdita della muscolatura sono solo transienti. Infine, gli autori sottolineano che eventuali eventi avversi collegati a CR potrebbero essere gestiti con l'aiuto di medici e nutrizionisti.

“nel contesto del primo studio clinico di fase II BREAKFAST, i ricercatori hanno mostrato che la restrizione calorica –in particolare, del digiuno intermittente– aumenta l'efficacia della chemioterapia, in un contesto neoadiuvante, nelle pazienti con tumore al seno triplo-negativo (TNBC), modulando il metabolismo, sia a livello sistemico che a livello della cellula tumorale, e l'attività delle cellule immunitarie intratumorali”

Lo studio ha incluso 30 pazienti con TNBC in stadio precoce. Circa la metà di loro (13) sono state sottoposte a chemioterapia e ad alcuni cicli di digiuno intermittente (CR) prima dell'intervento chirurgico; alle altre pazienti (17) è stata somministrata anche la metformina. La CR consisteva in una dieta della durata di cinque giorni, a base di alimenti vegetali, con un basso numero di calorie (circa 600 kcal il primo giorno,

circa 300 kcal dal secondo al quinto giorno), basso contenuto di proteine, basso contenuto di carboidrati. Sebbene gli eventi avversi severi (di grado 3 e 4) fossero piuttosto frequenti (70%), quelli di fatto attribuibili alla CR erano rari. Nel complesso, questo trattamento (con o senza metformina) aumentava la risposta delle pazienti (57% di probabilità di risposta completa, definita come assenza di malattia invasiva residua sulla

base della valutazione di campioni tumorali chirurgici e linfonodi) rispetto alla terapia standard (cioè rispetto a pazienti solitamente trattate, prima della chirurgia, solo con chemioterapia). Sul lungo termine, la sopravvivenza (ovvero, sopravvivenza in assenza di malattia e sopravvivenza generale a 3 anni) era maggiore (cioè, pari al 79%) rispetto a quella delle pazienti generalmente trattate solo con chemioterapia (66%). La CR determinava una riduzione dell'indice di massa corporea che era maggiormente evidente nelle pazienti sovrappeso/obese che in quelle normopeso, riducendo il tessuto adiposo totale, il tessuto adiposo viscerale, il tessuto adiposo sottocutaneo e la muscolatura scheletrica; solo la perdita di tessuto adiposo viscerale persisteva al termine della CR. Sebbene non statisticamente significativo, hanno osservato una maggiore probabilità delle pazienti obese/sovrappeso (prima dell'inizio della CR) di mostrare una risposta completa al trattamento rispetto alle pazienti normopeso, suggerendo un effetto dell'indice di massa corporea sull'efficacia del trattamento.

Le analisi dei campioni tumorali delle pazienti hanno evidenziato un generale aumento, indotto dalla CR, dell'infiltrazione da parte di cellule immunitarie e, in particolare, un aumento delle cellule dendritiche, delle cellule NK, cellule T (CD4 e CD8) e T helper all'interno della massa tumorale nelle pazienti che mostravano una risposta completa.

Gli autori hanno quindi approfondito gli effetti della CR sul metabolismo: a livello sistemico, la CR induceva una riduzione dei livelli di glucosio, dei fattori di crescita e dell'enzima lattato deidrogenasi (LDH) nel sangue, indipendente dalla somministrazione di metformina; questi valori tornavano alla normalità alla fine della CR. A livello del metabolismo delle cellule tumorali, la CR induceva profonde alterazioni, riducendo l'attività

dei pathway collegati al metabolismo del glucosio, alla glicolisi, al ciclo degli acidi tricarbossilici, ad OXPHOS, all'attività di mTORC1 e alla sintesi proteica; questi pathway non erano invece alterati nei campioni tumorali di pazienti di controllo (ovvero pazienti, di un diverso studio clinico, trattate con chemioterapia neoadiuvante, senza CR o metformina).

Le variazioni nel metabolismo tumorale e sistemico, indotte da CR, correlavano con l'esito del trattamento: a livello sistemico, la riduzione dei livelli di LDH nel sangue era più evidente nelle pazienti che rispondevano al trattamento; inoltre, una maggiore riduzione dei livelli di LDH correlava con effetti più evidenti a livello clinico. Nel tumore, la down-regolazione dei pathway metabolici avveniva solo nelle pazienti che rispondevano al trattamento. La somministrazione della metformina non aveva effetti significativi. Inoltre, il livello di espressione dei geni associati al metabolismo del glucosio, alla glicolisi, al metabolismo del piruvato era ridotto in tutte le pazienti che rispondevano alla terapia, indipendentemente dal loro BMI (prima del trattamento), ma era significativamente diverso solo nelle donne che mostravano una risposta clinica completa e avevano un BMI elevato. Analisi ad elevata risoluzione (su singola cellula) hanno mostrato la down-regolazione di geni associati al metabolismo del glucosio nelle cellule tumorali (identificate sulla base del numero di copie geniche), nelle cellule mieloidi e nei periciti all'interno della massa tumorale delle pazienti che rispondevano al trattamento; questi stessi geni erano up-regolati nelle pazienti che non rispondevano alla terapia. Infine, le cellule epiteliali non maligne e le cellule immunitarie (linfociti B e T) non mostravano alcuna modulazione significativa di questi pathway metabolici.

Referenza. Early downmodulation of tumor glycolysis predicts response to fasting-mimicking diet in triple-negative breast cancer patients. *Francesca Ligorio, Andrea Vingiani, Tommaso Torelli, Caterina Sposetti, Lorenzo Drufuca, Fabio Iannelli, Lucrezia Zanenga, Catherine Depretto, Secondo Folli, Gianfranco Scaperrotta, Giuseppe Capri, Giulia V. Bianchi, Cristina Ferraris, Gabriele Martelli, Ilaria Maugeri, Leonardo Provenzano, Federico Nichetti, Luca Agnelli, Riccardo Lobefaro, Giovanni Fuca, Giuseppe Fotia, Luigi Mariani, Daniele Morelli, Vito Ladisa, Maria Carmen De Santis, Laura Lozza, Giovanna Trecate, Antonino Belfiore, Silvia Brich, Alessia Bertolotti, Daniele Lorenzini, Angela Ficchi, Antonia Martinetti, Elisa Sottotetti, Alessio Arata, Paola Corsetto, Luca Sorrentino, Mattia Rediti, Giulia Salvadori, Saverio Minucci, Marco Foiani, Giovanni Apolone, Massimiliano Pagani, Giancarlo Pruneri, Filippo de Braud, Claudio Vernieri.* Cell Metabolism 2024. doi: 10.1016/j.cmet.2024.11.004.

What's new from IEO researchers?

Meccanismi di sensibilità cellulare a terapie che inibiscono il checkpoint mitotico.

Assicurando la corretta segregazione dei cromosomi al momento della divisione cellulare, il checkpoint mitotico (noto anche come checkpoint di assemblaggio del fuso, *spindle assembly checkpoint*, SAC) controlla la divisione cellulare. I farmaci che inibiscono il SAC causano quindi errori nella segregazione dei cromosomi, instabilità cromosomica, ed infine la morte cellulare. Per questo, inibitori del SAC –come ad esempio gli inibitori di MPS1– sono attualmente oggetto di studi clinici (di fase I e II) per il trattamento dei tumori solidi, da soli o in combinazione con altri farmaci.

Nel contesto di una collaborazione con i gruppi di ricerca Ben-David e Foijer, gli autori –tra cui Stefano Santaguida (group leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e professore di Biologia Molecolare all'università di Milano) insieme a Marica Rosaria Ippolito e Sara Gianotti, ricercatrici nel gruppo Santaguida)– hanno studiato i meccanismi alla base della risposta cellulare all'inibizione del SAC, rivelando il ruolo chiave della proteina cdc20 nella sensibilità a questi farmaci, nelle cellule normali, ma soprattutto nelle cellule aneuploidi.

Rivelando meccanismi fondamentali di sensibilità/resistenza ad inibitori attualmente in sperimentazione clinica per il trattamento dei tumori solidi e identificando il ruolo cruciale della proteina CDC20, nelle cellule normali e in quelle aneuploidi, innanzi tutto, gli autori hanno esteso l'attuale conoscenza riguardo all'importanza dei checkpoint mitotici; conoscenze che potrebbero essere sfruttate per lo sviluppo di nuove terapie. L'aumento dell'espressione della proteina cdc20 potrebbe rappresentare un meccanismo di adattamento delle cellule ad una condizione di stress; un modo per sopravvivere nonostante le anomalie a livello del fuso mitotico. Eppure, pur conferendo a queste cellule un vantaggio in termini di sopravvivenza, questo meccanismo di adattamento (attraverso l'aumento dell'espressione di cdc20) rende le cellule sensibili ai farmaci che inibiscono il SAC: se le cellule riescono a sopravvivere nonostante le anomalie aumentando l'espressione di cdc20, la contemporanea inibizione del SAC determina uno stress eccessivo, che porta alla morte delle cellule. Le cellule con livelli elevati di cdc20 sono infatti sensibili al trattamento con inibitori del SAC. In assenza di cdc20, il livello di stress indotto dal trattamento è tollerabile da parte della cellula (grazie al prolungamento della mitosi) e le

Inibitori del checkpoint mitotico in sperimentazione clinica.

MPS1 è una proteina chiave del SAC, che garantisce una corretta segregazione dei cromosomi. L'inibizione dell'attività di MPS1 costituisce quindi un'interessante opzione terapeutica per aumentare i livelli di aneuploidia associati ad errori nella segregazione dei cromosomi oltre una certa soglia, insopportabile per la cellula, portando quindi alla morte cellulare. Gli inibitori di MPS1 potrebbero quindi potenzialmente essere utilizzati come terapie antitumorali. Studi preclinici hanno mostrato che, in coltura, le cellule del tumore al seno triplo-negativo sono sensibili agli inibitori di MPS1 e, in modelli di origine umana, la somministrazione di paclitaxel agisce in sinergia, arrestando la crescita del tumore. Più recentemente, sulla base di evidenze precliniche, studi clinici stanno approfondendo l'efficacia degli inibitori di MPS1 (CFI-402257, inibitore orale potente, altamente selettivo) in tumori solidi in stadio avanzato e i risultati del primo studio nell'uomo hanno rivelato la tollerabilità e la sicurezza di questo inibitore, in monoterapia o in combinazione con fulvestrant, in pazienti con tumore al seno (HR+/HER2-). Il trattamento induceva inoltre un certo grado di risposta. Sulla base dei risultati di questo studio di Zheng et al., l'espressione di cdc20 potrebbe essere utilizzata come marcatore di risposta?

cellule sopravvivono al trattamento; sono cioè resistenti. Tutto ciò suggerisce che modulare l'espressione di cdc20 possa rappresentare non solo una potenziale nuova strategia terapeutica, in combinazione con inibitori del SAC, ma anche un marcatore per distinguere i pazienti sensibili al trattamento con questi inibitori, in generale e in maniera ancora più marcata nei tumori caratterizzati da un elevato livello di aneuploidia.

TELL ME MORE!

Attraverso lo screening di geni/pathway coinvolti nella sensibilità/resistenza cellulare agli inibitori del SAC, gli autori hanno scoperto che mentre l'espressione della proteina Cdc20 rendeva le cellule sensibili all'inibizione del SAC, l'assenza di Cdc20 conferiva alle cellule resistenza a questi inibitori.

Studi precedenti hanno dimostrato una correlazione tra la resistenza della cellula ad inibitori del SAC e l'espressione di una firma molecolare associata al complesso APC/C. Gli autori hanno scoperto che Cdc20 era parte di questa firma genica e la capacità di questa firma molecolare di predire la sensibilità agli inibitori del SAC era dovuta principalmente all'espressione di Cdc20: quindi, indipendentemente dall'espressione del complesso APC/C, l'espressione di Cdc20 era un predittore ancora più preciso di sensibilità ad inibitori del SAC.

Le cellule aneuploidi sono note reagire diversamente agli inibitori del SAC. Infatti, pur essendo inizialmente più resistenti, acquisiscono progressivamente sensibilità. Analisi approfondite in cellule aneuploidi hanno rivelato che la ragione

per questo diverso comportamento delle cellule aneuploidi agli inibitori di SAC era correlato con il maggior livello di espressione di Cdc20 nelle cellule aneuploidi, dimostrando ulteriormente il ruolo chiave di Cdc20 nella sensibilità delle cellule agli inibitori del SAC.

Dal punto di vista del meccanismo, la sovraespressione di Cdc20 che caratterizzava le cellule aneuploidi era associata ad una maggiore instabilità cromosomica, mentre in assenza di Cdc20, l'instabilità cromosomica indotta dagli inibitori di SAC era significativamente ridotta. Infatti, nelle cellule trattate con gli inibitori del SAC, l'assenza di Cdc20 determinava una mitosi prolungata, per consentire alla cellula di correggere gli errori a livello del fuso mitotico, influenzando così la generale instabilità cromosomica (indotta dall'inibizione del SAC) e permettendo la maggiore sopravvivenza (cioè, resistenza) delle cellule aneuploidi agli inibitori del SAC. Al contrario, le cellule aneuploidi, che sovraesprimevano Cdc20, mostravano sensibilità agli inibitori del SAC.

Referenza. High CDC20 levels increase sensitivity of cancer cells to MPS1 inhibitors. Siqi Zheng, Linoy Raz, Lin Zhou, Yael Cohen-Sharir, Ruifang Tian, Marica Rosaria Ippolito, Sara Gianotti, Ron Saad, Rene Wardenaar, Mathilde Broekhuis, Maria Suarez Peredo Rodriguez, Soraya Wobben, Anouk van den Brink, Petra Bakker, Stefano Santaguida, Floris Fojier & Uri Ben-David. EMBO reports 2024. doi: 10.1038/s44319-024-00363-8.

What's new from IEO researchers?

Una firma genica immunitaria identifica i pazienti con linfoma follicolare che possono trarre benefici a lungo termine dal trattamento con rituximab, senza chemioterapia.

Nonostante i miglioramenti in termini di sopravvivenza dei pazienti con linfoma follicolare (FL), ottenuti grazie ai progressi in ambito medico, questa malattia rimane ancora cronica e incurabile. Sebbene studi clinici abbiano dimostrato sicurezza ed efficacia del trattamento di induzione con l'immunoterapico Rituximab – anticorpo anti-cd20– quando somministrato da solo, seguito da terapia di consolidamento, con una significativa percentuale di

pazienti in cui, nel a lungo termine, si è osservato un buon controllo della malattia, l'efficacia di rituximab risulta maggiore se somministrato insieme a chemioterapia, con una sopravvivenza in assenza di progressione della malattia migliore rispetto al rituximab da solo. In uno studio recente, i ricercatori guidati da Enrico Derenzini –Group leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e Direttore della Divisione di Oncoematologia di IEO– hanno valutato l'efficacia di rituximab come trattamento di prima linea in pazienti con FL e hanno analizzato in dettaglio i fattori del microambiente immunitario che influenzano l'efficacia del trattamento.

Nel contesto di questo studio retrospettivo, gli autori hanno identificato una firma genica immunitaria associata con la risposta a lungo termine del paziente a questo tipo di trattamento in assenza di chemioterapia.

Inoltre, la firma genica identificata, aiutando a distinguere i pazienti che con buone probabilità di rispondere alla terapia (permettendo quindi di somministrarla solo a quei pazienti), potrebbe permettere di evitare l'elevata tossicità associata con il trattamento chemioterapico, senza il rischio di influenzare in maniera negativa la sopravvivenza del paziente.

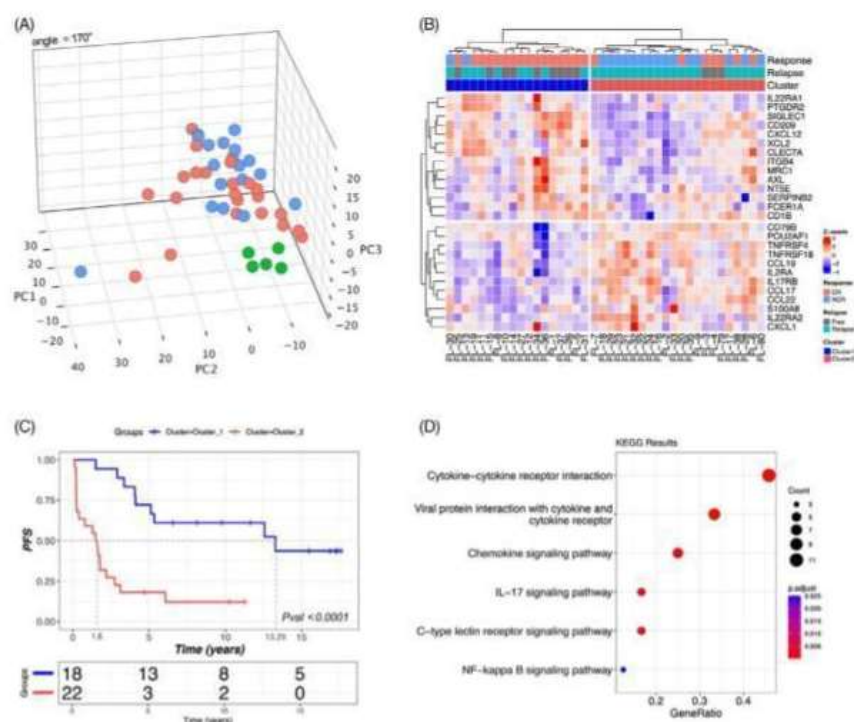


Figure from Lolli, Davini et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license).

Quindi, nonostante il numero limitato di pazienti inclusi in quest'analisi, questo è il primo studio che identifica un biomcatore/firma genica in grado di predire i benefici di un trattamento immunoterapico (rituximab somministrato da solo), privo di chemioterapia, in pazienti con FL.

TELL ME MORE!

Lo studio, retrospettivo, comprendeva 81 pazienti con FL trattati in IEO negli ultimi 20 anni circa. Metà dei pazienti sono stati trattati con rituximab, come trattamento di prima linea, da solo (terapia di induzione) e successivamente mantenuti sotto osservazione; l'altra metà è stata trattata con rituximab come trattamento di prima linea, da solo, e successivamente sottoposti a terapia di consolidamento con dosi aggiuntive di rituximab. Dato che il meccanismo di azione di rituximab si basa sulla citotossicità anticorpo-dipendente attraverso l'azione delle cellule immunitarie, gli autori hanno ipotizzato un coinvolgimento del microambiente immunitario e, utilizzando sezioni tissutali linfonodali di pazienti prima dell'inizio del trattamento (40 pazienti della coorte totale), hanno caratterizzato i fattori del microambiente immunitario e li hanno correlati con risposta completa (CR), progression-free survival (PFS), e overall survival (OS). La caratterizzazione del microambiente immunitario è stata effettuata usando un pannello genico (il *PanCancer Immune Profiling gene panel*), che misura il livello di espressione di 730 geni immunitari. L'analisi ha rivelato 26 geni associati in maniera significativa con la CR dei pazienti. Questi geni erano geni di cellule T regolatorie (Tregs), cellule NK, e geni delle

signaling di citochine-chemochine. Tra questi, 14 geni sono stati raggruppati in una firma immunitaria (ImmunoSignature, ImSig) che permetteva di distinguere i pazienti ad elevato rischio di fallimento del trattamento da quelli a basso rischio di fallimento del trattamento, indipendentemente da altre variabili cliniche e, in particolare, identificava i pazienti che mostravano remissione della malattia a lungo termine. Il potere predittivo di ImSig è stato validato attraverso analisi *in silico* su dataset pubblici di pazienti con FL trattati con chemio-immunoterapia.

La caratterizzazione approfondita, tramite pannelli genici, del microambiente immunitario ha mostrato che le uniche cellule diversamente abbondanti nei pazienti ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio erano Tregs, che erano maggiormente presenti nel gruppo ad alto rischio. I livelli più elevati di Tregs (come osservati nei pazienti ad alto rischio secondo la ImSig), che indicano un microambiente immunosoppressivo, erano associati con una peggiore PFS. Questi risultati sono stati confermati, tramite analisi immunoistochimica, con marcatori (FOXP3) delle Tregs.

Referenza. Immune Signatures Identify Patient Subsets Deriving Long-Term Benefit From First-Line Rituximab in Follicular Lymphoma. *Ginevra Lolli Alessandro Davini Valentina Tabanelli Maria Rosaria Sapienza Federica Melle, Giovanna Motta, Marcello Del Corvo, Angelica Calleri, Anna Vanazzi, Paulina Nierychlewska, Alessio Maria Edoardo Maraglino, Marta Castelli, Maria Chiara Quattrocchi, Roberto Chiarle, Stefano Pileri, Corrado Tarella, Enrico Derenzini.* EJHaem 2025. doi: 10.1002/jha2.1103.

What's new from IEO researchers?

Colpire le metastasi con la radioterapia – dallo studio clinico RADIOSA una combinazione più efficace.



Barbara Alicja Jereczek-Fossa



Giulia Marvaso

Nel contesto dello studio clinico randomizzato di fase II RADIOSA, condotto in IEO, Giulia Marvaso, Giulia Corrao e colleghi, guidati da Barbara Alicja Jereczek-Fossa –Direttrice della Divisione di Radioterapia di IEO e Professore Ordinario di Radioterapia Oncologica presso l'Università degli Studi di Milano– hanno valutato l'efficacia della somministrazione sistemica della terapia basata su deprivazione degli androgeni (ADT) per un breve periodo (6 mesi) in combinazione con radioterapia stereotassica (SBRT), diretta in maniera specifica alle metastasi, rispetto a SBRT soltanto, in pazienti con tumore prostatico (sensibile agli ormoni) e metastasi. Studi precedenti hanno valutato l'efficacia di SBRT per il trattamento delle lesioni metastatiche o il potenziale di una somministrazione combinata di SBRT e ADT in pazienti con tumore prostatico metastatico e le evidenze scientifiche supportano l'utilizzo di SBRT in questi pazienti, permettendo di ritardare la somministrazione di ADT che, pur determinando benefici clinici, determina spesso un peggioramento della qualità di vita. Eppure, fino ad oggi non era mai stata effettuata un'analisi *ad hoc* per valutare in maniera specifica gli effetti di una breve somministrazione di ADT in combinazione con SBRT. I risultati dello studio RADIOSA hanno dimostrato la maggior efficacia di questo approccio rispetto al trattamento con SBRT soltanto. Inoltre, anche

confrontando i loro risultati con studi precedenti, la terapia di combinazione appariva più efficace rispetto alla somministrazione di ADT soltanto.

Infatti, sebbene i ricercatori avessero inizialmente pianificato di arruolare un numero più elevato di pazienti, i notevoli benefici del trattamento combinato osservati nel corso dello studio li hanno portati ad interrompere l'arruolamento, non ritenendo etico continuare a trattare i pazienti del gruppo di controllo solo con SBRT quando la terapia di combinazione appariva più efficace.

Il trattamento dei pazienti è sempre un equilibrio sottile tra benefici, tossicità e possibile peggioramento della qualità di vita, tra sovratrattamento e sottotrattamento. Questi risultati indicano che SBRT in combinazione con una breve somministrazione di ADT potrebbe rappresentare per questi pazienti un'opzione terapeutica ottimizzata, a metà strada tra intensificazione e de-intensificazione del trattamento. Una selezione dei pazienti sulla base di specifici biomarcatori potrebbe inoltre permettere di personalizzare il trattamento e definire la migliore opzione terapeutica (SBRT e ADT rispetto a SBRT soltanto) in sottogruppi di pazienti accuratamente selezionati.

TELL ME MORE!

I pazienti arruolati nello studio, precedentemente trattati per il tumore primario (con chirurgia o radioterapia), con 1, 2 o 3 lesioni metastatiche, sono stati assegnati in maniera casuale al trattamento con SBRT soltanto (51 pazienti, gruppo di controllo) a livello di tutti i siti metastatici rilevati, oppure SBRT e due iniezioni di ADT (nello specifico, *luteinising hormone-releasing hormone analogue*) su un periodo di 6 mesi.

Efficacia. L'efficacia del trattamento è stata valutata in termini di intervallo fino alla manifestazione della recidiva (progression-free survival, PFS), al fine di poter confrontare i risultati con quanto presente in letteratura. Ad un follow-up di 31 mesi, il 59% dei pazienti trattati solo con SBRT manifestava recidiva, rispetto al 49% dei

pazienti trattati con SBRT e ADT. Ad un anno di follow-up, la differenza tra i due gruppi di pazienti era ancora più evidente, con una PFS del 63% nei pazienti trattati solo con SBRT rispetto al 96% in quelli trattati con SBRT e ADT. Il rischio di recidiva con più di tre lesioni metastatiche era maggiore nei pazienti trattati solo con SBRT; tuttavia, i pazienti che ricevevano il trattamento combinato avevano un maggior rischio di recidiva distante.

Sicurezza. Nel complesso, il profilo di tossicità del trattamento combinato era gestibile. Non è stato necessario interrompere il trattamento a causa della tossicità in nessun paziente e un solo paziente ha manifestato eventi avversi di grado 3 (gli altri hanno manifestato eventi avversi di grado 1 o 2).

Referenza. ADT with SBRT versus SBRT alone for hormone-sensitive oligorecurrent prostate cancer (RADIOA): a randomised, open-label, phase 2 clinical trial. Giulia Marvaso, Giulia Corrao, Mattia Zaffaroni, Maria Giulia Vincini, Chiara Lorubbio, Sara Gandini, Cristiana Fodor, Sofia Netti, Dario Zerini, Stefano Luzzago, Francesco Alessandro Mistretta, Konstantinos Venetis, Giulia Cursano, Tiziana Burla, Ketti Mazzocco, Federica Cattani, Giuseppe Petralia, Nicola Fusco, Gabriella Pravettoni, Gennaro Musi, Ottavio De Cobelli, Chad Tang, Piet Ost, David A Palma, Roberto Orecchia, Barbara Alicja Jereczek-Fossa. Lancet Oncol 2025. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00730-7.

What's new from IEO researchers?

Radioterapia, immunoterapia e microbiota intestinale: una collaborazione vincente.

E' noto che la radioterapia altera la composizione del microbiota intestinale e studi precedenti hanno mostrato che il microbiota influenza la risposta dei pazienti al trattamento immunoterapico.

Nel contesto di una collaborazione internazionale, i ricercatori, tra cui Nicola Segata –group leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e professore all'università di Trento– mostrano come il microbiota intestinale sia in grado di aumentare l'efficacia del trattamento combinato con dosi basse di radiazione, dirette in maniera specifica alla regione addominale (*intestinal low-dose irradiation*, ILDR), e immunoterapia (con inibitori dei checkpoint immunitari –ICI– anti-PD1). In particolare, la somministrazione delle specie microbiche appartenenti alla famiglia *Christensenellaceae* (nello specifico, *C. minuta*) è sufficiente ad aumentare l'efficacia della terapia. Hanno inoltre descritto i meccanismi biomolecolari alla base degli effetti antitumorali, modulati dal microbiota intestinale, del trattamento combinato con ILDR e ICI: il trattamento influenza la presenza all'interno della massa tumorale e l'attività delle cellule immunitarie (le cellule dendritiche) che, insieme alle variazioni nei livelli di metaboliti nel sangue regolati dal microbiota in seguito al trattamento, promuove l'attività immunitaria antitumorale dei linfociti T.

Questo lavoro quindi dimostra innanzitutto la possibilità di aumentare l'efficacia del trattamento di combinazione ILDR e immunoterapia attraverso la modulazione del microbiota intestinale, identificando inoltre le specifiche specie del microbiota intestinale coinvolte. Inoltre, questi risultati evidenziano il ruolo del metabolismo in questo scenario, svelando i cambiamenti indotti dal microbiota a livello del metabolismo sistemico, che influenzano l'attività del sistema immunitario. In prospettiva traslazionale, queste scoperte potrebbero in futuro essere utilizzate per selezionare i pazienti che molto probabilmente

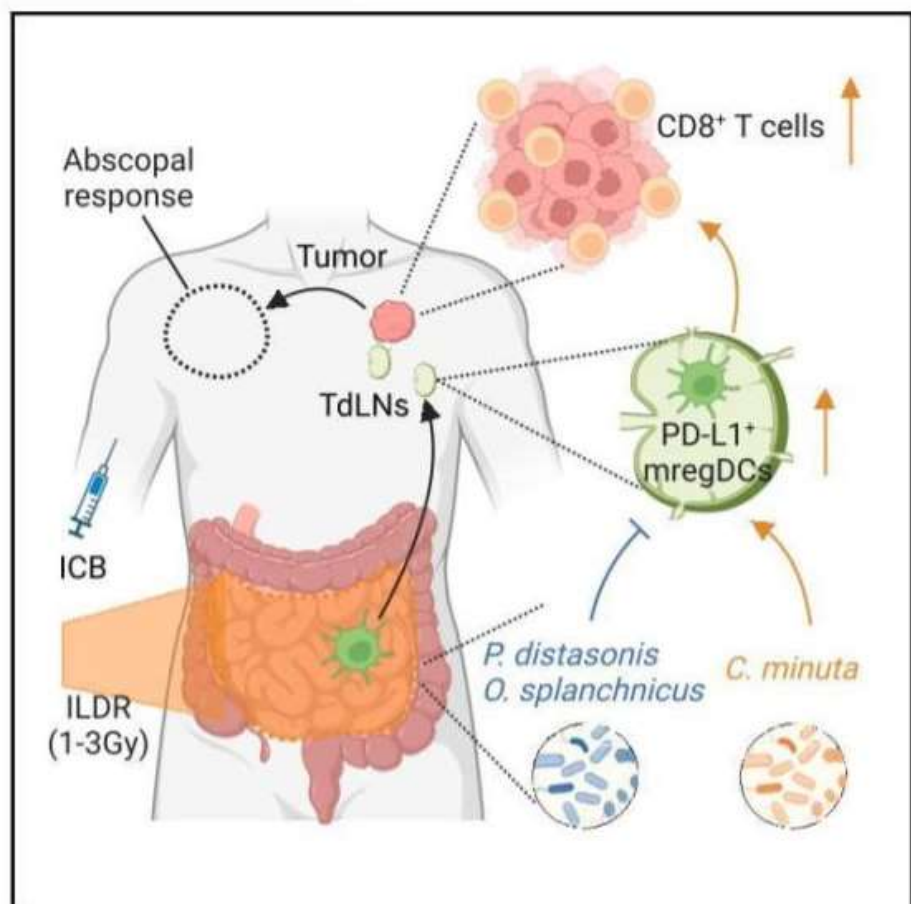


Image from Chen, Levy et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

risponderanno a questo trattamento (ovvero i pazienti con abbondanza di *C. minuta* nel microbiota intestinale) e per migliorare l'efficacia del trattamento combinato tramite la modulazione del microbiota intestinale (ovvero attraverso la somministrazione di *C. minuta*).

----- TELL ME MORE! -----

Diversi studi indicano che la radioterapia ha un effetto oltre la regione colpita dalla radiazione: il cosiddetto “abscopal effect”. Nell’ambito di questo studio, i pazienti con metastasi distanti hanno ricevuto un trattamento radioterapico a livello di tutti i siti metastatici –eccetto uno– insieme ad immunoterapia (anti-PD1); la composizione del microbiota intestinale dei pazienti è stata analizzata dall’inizio fino alla fine dello studio.

Prima dell’inizio del trattamento (baseline), la composizione del microbiota intestinale –in termini di numero e abbondanza di specie diverse– era paragonabile nei pazienti che rispondevano al trattamento (responder) e in quelli che non rispondevano (non-responder); ovvero, le analisi metagenomiche hanno evidenziato solo differenze non significative.

In parallelo, analisi metabolomiche sui campioni di sangue hanno permesso di evidenziare delle differenze indotte dal trattamento a livello sistemico. In particolare, IL7 era assente nei responder e presente nei non-responder, mentre IFNgamma era presente nei responder e assente nei non-responder. La diversa abbondanza di queste due citochine non era associata a differenze rilevabili nella generale composizione del microbiota intestinale.

Nei pazienti che ricevevano, insieme a ICI, radioterapia a basse dosi diretta in maniera specifica alle lesioni metastatiche nella regione addominale (intestinal low-dose irradiation, ILDR), si osservava un aumento della sopravvivenza. Analogamente, in modelli preclinici in vivo, ILDR determinava una risposta clinica se somministrata insieme alla terapia anti-PD1, indicando che ILDR era in grado di potenziare l'efficacia dell'immunoterapia.

Dato che è la radioterapia è nota indurre disbiosi intestinale, gli autori hanno provato, in modelli preclinici, a migliorare ulteriormente l'efficacia di ILDR e ICI ripristinando la composizione del microbiota intestinale attraverso il trapianto di microbiota fecale (FMT). Le analisi della composizione del microbiota intestinale dei donatori di FMT che aveva avuto successo nell’aumentare l'efficacia del trattamento hanno

evidenziato delle differenze significative nella composizione del microbiota. Ad esempio, l'efficacia del trattamento era potenziata quando il microbiota utilizzato per il FMT era ricco di specie appartenenti alla famiglia *Christensenellaceae*. Ulteriori analisi hanno rivelato che la somministrazione di una particolare specie della famiglia *Christensenellaceae* (ovvero *C. minuta* 601) aumentava significativamente l'efficacia antitumorale del trattamento combinato ILDR e anti-PD1, mentre non aveva alcun effetto sul trattamento con ILDR da solo. Al contrario, altre specie, normalmente associate con i non-responder, contrastavano l'effetto del trattamento.

Dal punto di vista del meccanismo, ILDR a basso dosaggio aumentava l'efficacia della terapia anti-PD1 promuovendo l’infiltrazione del tumore da parte dei linfociti T; dosi più elevate di ILDR, al contrario, aumentavano il numero di linfociti T disfunzionali (exhausted). Inoltre, ILDR aumentava la migrazione delle cellule dendritiche dai linfonodi intestinali a quelli mesenterici (un processo necessario perché la terapia con ICI risulti efficace); ciò veniva a sua volta amplificato dalla somministrazione di *C. minuta*. I risultati di esperimenti *in vitro* con co-culture di cellule dendritiche e linfociti T irradiati suggerivano inoltre che ILDR stimolasse i linfociti T attraverso un effetto sul metabolismo: ovvero, ILDR aumentava l'abbondanza di specifici metaboliti, che a loro volta promuovevano la presentazione dell’antigene da parte delle cellule dendritiche, determinando infine una maggiore attività antitumorale mediata dai linfociti T.

Nei pazienti, l’abbondanza nel sangue di questi metaboliti immunostimolatori associati con ILDR/cellule dendritiche/efficacia antitumorale correlava con la prevalenza di specie della famiglia *Christensenellaceae* nel microbiota intestinale, in particolare *C. minuta*, suggerendo che la maggiore efficacia della terapia combinata con ILDR a basse dosi e terapia anti-PD1 sia dovuta alla convergenza di due meccanismi: da un lato, ILDR aumenta la migrazione delle cellule dendritiche dai linfonodi intestinali a quelli mesenterici, con conseguente aumento dell'attività immunitaria antitumorale;

dall'altro, il microbiota intestinale –nello specifico, *C. minuta*– aumenta i metaboliti immunostimolatori e riduce i metaboliti immunosoppressori, determinando l'attivazione (presentazione dell'antigene) dei linfociti T e l'aumento dell'attività antitumorale. E' interessante notare che risultati preliminari raccolti nel contesto di uno studio clinico di fase II

hanno mostrato che dosi basse di ILDR in pazienti resistenti alla terapia anti-PD1 miglioravano la risposta clinica dei pazienti (si sono osservati 2 casi di risposta parziale, 3 casi in cui la malattia è rimasta stabile, 3 casi in cui la malattia è progredita), indicando che, attraverso il meccanismo descritto, ILDR potrebbe permettere di superare la resistenza a ICI.

Referenza. Low-dose irradiation of the gut improves the efficacy of PD-L1 blockade in metastatic cancer patients. Jianzhou Chen, Antonin Levy, Ai-Ling Tian, Xuehan Huang, Guoxin Cai, Marine Fidelle, Conrad Rauber, Pierre Ly, Eugénie Pizzato, Lisa Sitterle, Gianmarco Piccinno, Peng Liu, Sylvère Durand, Misha Mao, Liwei Zhao, Valerio Iebba, Hannah Felchle, Anne-Laure Mallard de La Varende, Julius Clemens Fischer, Simon Thomas, Tim F Greten, Jennifer C Jones, Cecilia Monge, Sandra Demaria, Silvia Formenti, Lorenzo Belluomini, Valeria Dionisi, Christophe Massard, Pierre Blanchard, Charlotte Robert, Clément Quevrin, Eloise Lopes, Céline Clémenson, Michele Mondini, Lydia Meziani, Yizhou Zhan, Chengbing Zeng, Qingxin Cai, Daphne Morel, Roger Sun, Pierre-Antoine Laurent, Monica Mangoni, Vanessa Di Cataldo, Chiara Arilli, Maike Trommer, Simone Wegen, Sebastian Nepl, Rachel P Riechelmann, Marcos P Camandaroba, Elson Santos Neto, Pierre-Edouard Fournier, Nicola Segata, Peter Holicek, Lorenzo Galluzzi, Aitziber Buqué, Carolina Alves Costa Silva, Lisa Derosa, Guido Kroemer, Chuangzhen Chen, Laurence Zitvogel, Eric Deutsch. Cancer Cell 2025. doi: 10.1016/j.ccell.2025.02.010.

What's new from IEO researchers?

Microbiota intestinale – Come varia in base all'età, all'area geografica, alle malattie?

I progressi nell'ambito delle tecnologie di sequenziamento del DNA, nella metagenomica e nelle analisi computazionali hanno contribuito in maniera significativa allo studio del microbioma intestinale, in relazione allo stato di salute e alla malattia, rivelando delle associazioni con fattori come l'età, lo stile di vita, la genetica e le caratteristiche specifiche di ogni individuo. Ad oggi non abbiamo però ancora un quadro completo, che consideri la variabilità genetica dei microrganismi appartenenti alla stessa specie, soprattutto per via della necessità di analisi a più elevata risoluzione, indispensabili per definire la genetica dei membri del microbioma intestinale a livello della singola variante, e l'enorme quantità di dati richiesta per gestire questa variabilità.

In un articolo recente di Andreu-Sanchez et al., pubblicato nella rivista Cell, i ricercatori guidati da Nicola Segata –Group Leader del Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO e Professore ordinario dell'Università di Trento– descrivono la variabilità del microbioma intestinale tra gli individui, attraverso l'analisi, per mezzo di approcci di metagenomica, dei dati derivanti da

94 studi, in 42 paesi e 6 continenti, includendo 24.829 individui dalla nascita fino a 107 anni di età. I ricercatori hanno delineato, con un elevato grado di risoluzione, il modo in cui le caratteristiche genetiche e filogenetiche del microbioma intestinale variano tra le diverse aree geografiche, in relazione alle caratteristiche specifiche dell'essere umano e alla variabilità ambientale. I loro studi hanno rivelato associazioni tra il microbioma e diverse aree geografiche, fattori antropometrici –come l'età–, il metabolismo umano e malattie come il cancro del colon-retto, il melanoma e il tumore della prostata, mostrando che le varianti di molte specie del microbioma sono molto simili tra i diversi individui dello stesso continente, ma molto diverso tra i bambini e gli adulti; alcune varianti specifiche erano inoltre più abbondanti

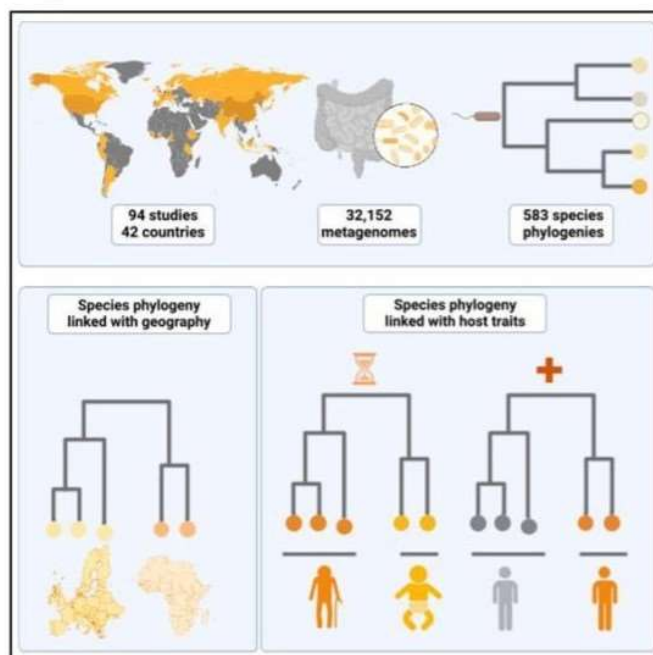


Image from Andreu-Sanchez et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

negli individui molto anziani ed alcune erano associate con il metabolismo. Infine, hanno osservato una specifica associazione tra alcuni sottotipi genetici del microbioma intestinale e il tumore del colon-retto, indipendentemente dall'area geografica, e la prevalenza nell'intestino degli stessi sottotipi del microbioma, geneticamente simili, in due tumori differenti come il melanoma e il tumore prostatico.

Attraverso questo studio, i ricercatori hanno fornito per la prima volta un quadro, a livello globale, della variabilità genetica all'interno delle diverse specie del microbioma intestinale in relazione a fattori specifici. Studi futuri, approfondendo le correlazioni emerse da quest'analisi, potrebbero fornire gli strumenti per modulare consapevolmente il microbioma verso un profilo "sano".

TELL ME MORE!

Integrando i dati di 94 studi, in 42 paesi e 6 continenti, gli autori hanno raccolto un'enorme

quantità di informazioni su microbioma intestinale e fattori individuali di quasi 25.000 individui, che

ha permesso –attraverso l'utilizzo di nuovi approcci filogenetici computazionali ad elevata risoluzione da loro sviluppati– di rivelare delle associazioni solide nonostante l'elevato grado di variabilità. Innanzi tutto, gli autori hanno descritto il modo in cui la composizione del microbioma variava a seconda dell'*area geografica*, mostrando un'elevata somiglianza genetica delle specie intestinali tra individui dello stesso continente. Il microbioma della popolazione europea e nordamericana aveva molte caratteristiche genetiche in comune. La struttura filogenetica di alcune specie microbiche era più strettamente correlata con l'area geografica; tra queste, le specie che avevano in comune alcune caratteristiche specifiche –come la dimensione

media del genoma, le capacità metaboliche, i tratti fenotipici–, erano più spesso presenti nell'intestino di individui di un continente piuttosto che in un altro. Per le specie con un elevato grado di trasmissibilità, il fattore geografico aveva invece un peso minore, probabilmente perché queste specie superavano più facilmente le barriere fisiche, diffondendosi nella popolazione.

Hanno quindi valutato se la presenza di alcune sottospecie microbiche e varianti geneticamente simili correlavano con specifiche *caratteristiche umane*. Le loro analisi hanno evidenziato che le varianti di alcune specie microbiche erano più frequenti nel microbioma intestinale di persone di una certa età, con un certo indice di massa

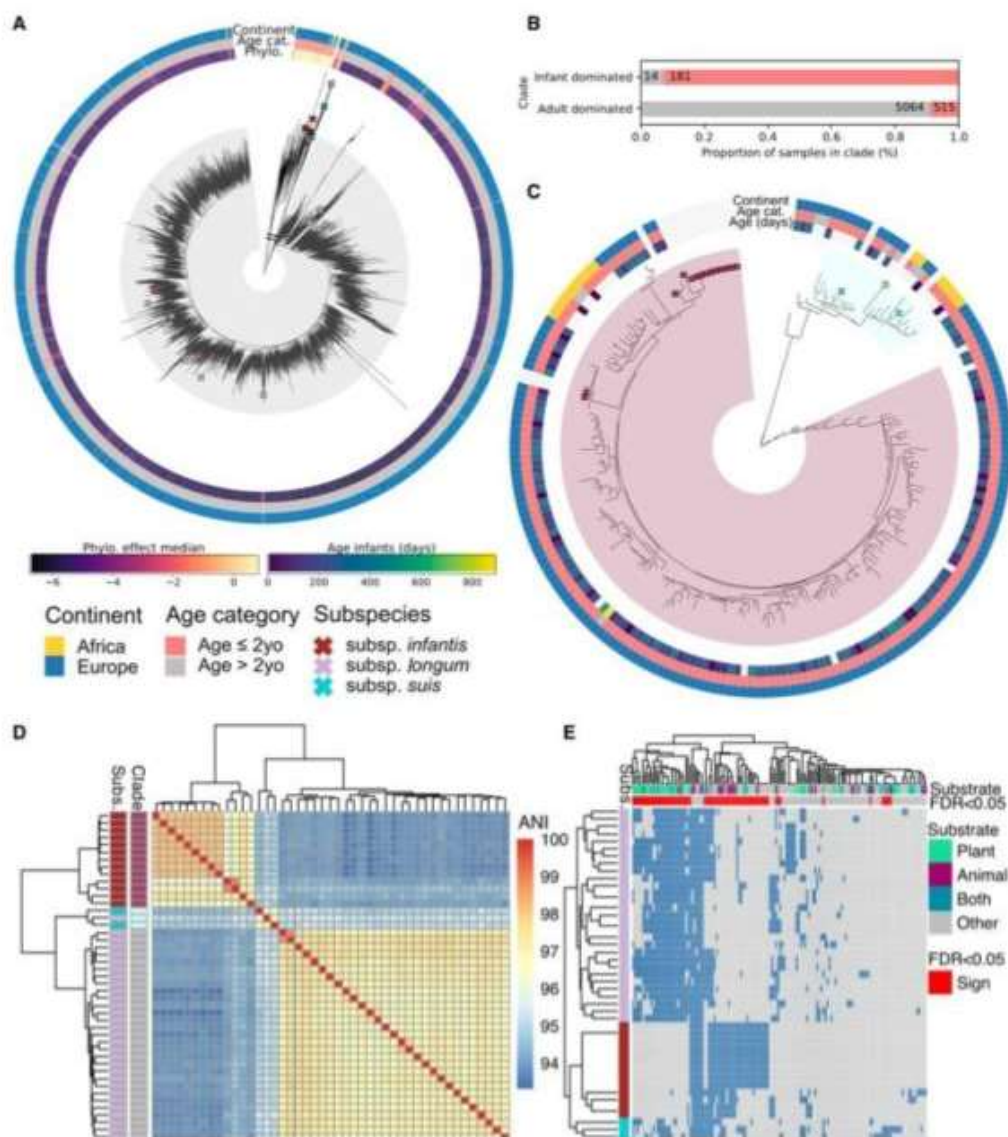


Image from Andreu-Sanchez et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

corporea –BMI–, un certo sesso, una certa malattia, stile di vita, fattori dell'esposoma, valori biochimici, farmaci. Molte di queste associazioni tra la struttura genetica delle specie microbiche e le caratteristiche dell'ospite erano vere in continenti diversi, quindi indipendentemente dall'area geografica. Tra le caratteristiche considerate, quelle più fortemente associate con la struttura genetica del microbioma erano età, sesso e BMI. In particolare, una sottospecie di *Bifidobacterium longum* era presente solo nei bambini (fino a due anni di età) e non negli adulti. Nella popolazione asiatica, hanno evidenziato una prevalenza di specifici sottotipi di *Ruminococcus gnavus*, *Segatella copri*, *Klebsiella*, *Alistipes onderdonkii*, *F. prausnitzii*, nei nonagenari. Le stesse sottospecie di *R. gnavus* apparivano anche prevalenti negli individui europei più anziani, sottolineando una correlazione tra questa specie microbica e l'età, indipendente dalla geografia. Alcuni studi hanno precedentemente associato *R. gnavus* con l'infiammazione, altri con la longevità. Attraverso l'analisi dell'associazione tra l'abbondanza di *R. gnavus* e i livelli di acidi biliari nel sangue, i risultati di questo studio suggeriscono

un ruolo di *R. gnavus* nel metabolismo degli acidi biliari.

Inoltre, gli autori hanno osservato un'associazione tra tumore del colon-retto (CRC) e prevalenza di alcuni sottotipi di *Clostridium fessum* nel microbioma intestinale delle popolazioni asiatiche, così come una correlazione tra CRC e sottospecie di *Lachnospira eligens* tra gli europei. Inoltre, alcuni tipi di *C. aerofaciens* erano fortemente associati con il melanoma, sia in Europa che in Nord America, e con il tumore prostatico (sia il sottotipo sensibile agli ormoni che quello resistente alla castrazione), suggerendo un possibile ruolo di alcune varianti di *C. aerofaciens* nel cancro, da approfondire in futuro nell'ambito di studi mirati. Tra i pazienti con tumore prostatico, gli autori non hanno osservato alcuna associazione con il successo del trattamento a cui il paziente era sottoposto. Sebbene non abbiano trovato alcuna correlazione tra l'abbondanza di *C. aerofaciens* e l'esito clinico dei pazienti, è possibile un coinvolgimento diretto di specifiche varianti di *C. aerofaciens* nello sviluppo della malattia, che merita sicuramente studi ulteriori.

Referenza. Global genetic diversity of human gut microbiome species is related to geographic location and host health. Sergio Andreu-Sánchez, Aitor Blanco-Míguez, Daoming Wang, Davide Golzato, Paolo Manghi, Vitor Heidrich, Gloria Fackelmann, Daria V Zhernakova, Alexander Kurilshikov, Mireia Valles-Colomer, Rinse K Weersma, Alexandra Zhernakova, Jingyuan Fu, Nicola Segata. Cell 2025. doi: 10.1016/j.cell.2025.04.014.

What's new from IEO researchers?

Gut-on-a-chip: un sistema in vitro per studiare il valore prognostico delle interazioni microbioma-ospite.

Nonostante i notevoli benefici clinici dell'immunoterapia a base di inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), la risposta dei pazienti è piuttosto variabile, a causa di fattori intrinseci delle cellule tumorali e fattori microambientali, tra cui il microbioma intestinale. I modelli murini sono i sistemi preclinici *in vivo* più utilizzati per studiare questi meccanismi. Tuttavia, differenze fisiologiche, immunologiche, e a livello del microbioma rendono la traduzione delle scoperte e dei meccanismi dai modelli murini all'essere umano tutt'altro che immediata.

In un articolo recente di Mattia Ballerini et al., gli autori, guidati da Luigi Nezi –Group Leader del Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO– descrivono lo sviluppo di un sistema microfluidico *in vitro* 3D che simula l'intestino umano: il gut-on-a-chip; letteralmente, intestino su chip. Combinando colture di cellule intestinali di origine umana, cellule dei vasi, un sistema in grado di simulare i movimenti peristaltici –fondamentali nello sviluppo e nell'omeostasi intestinale– e permettendo di esporre le cellule intestinali al microbioma e a farmaci, il sistema permette di studiare l'interazione microbioma-ospite che modula la risposta dei pazienti a ICI. Sfruttando questo sistema, hanno analizzato gli effetti del microbioma di pazienti con melanoma che hanno risposto ad immunoterapia (responder) rispetto a coloro che non hanno risposto (non-responder) sulle cellule intestinali umane e i meccanismi coinvolti. Il gut-on-a-chip fornisce un sistema *in vitro* che permette di definire i meccanismi alla base dell'interazione microbioma-ospite, accelerare le attività sperimentali, ridurre il numero di animali utilizzati nella ricerca e ottenere risultati biologicamente rilevanti con l'uso di cellule e campioni di origine umana.

Utilizzando questo sistema e campioni reali dei pazienti, i ricercatori hanno mostrato gli effetti del microbioma sulle cellule intestinali umane, ovvero i fattori dei responder e nei non-responder che modificano in maniera differente l'espressione genica a livello delle cellule intestinali, come la ridotta capacità nei non-responder di gestire lo stress cellulare, rinnovarsi e guarire, probabilmente responsabile di uno stato di infiammazione persistente.

Consentendo analisi approfondite dell'interazione microbioma-ospite utilizzando i campioni dei pazienti, questo sistema può permettere di predire per ogni paziente la risposta delle cellule intestinali alla terapia e sviluppare così terapie più efficaci e sicure basate sulla modulazione del microbioma.

----- TELL ME MORE! -----

Il gut-on-a-chip ha permesso di integrare in un solo sistema molti aspetti della fisiologia umana che possono influenzare la risposta alla terapia, come l'interazione tra cellule intestinali (organoidi ottenuti da cellule staminali pluripotenti indotte umane o linee cellulari) e vascolari (linee cellulari endoteliali umane), il ruolo della matrice extracellulare, le forze meccaniche che agiscono sulle cellule (come quelle che simulano i movimenti peristaltici e che scolpiscono l'architettura del compartimento intestinale), il microbioma, la componente immunitaria. Esponendo le cellule intestinali al microbioma dei

pazienti, hanno analizzato, attraverso approcci multi-omici, l'impatto di questa interazione a livello meccanicistico.

Il microbiota è noto influenzare il profilo di espressione genica dell'ospite. Gli autori hanno mostrato che il microbiota dei pazienti con melanoma modificava fortemente il profilo di espressione genica delle cellule intestinali del chip –tra cui i pathway associati a infiammazione– in modo paragonabile a quanto osservato nei modelli murini, a sostegno dell'attendibilità del gut-on-a-chip per studiare l'interazione tra

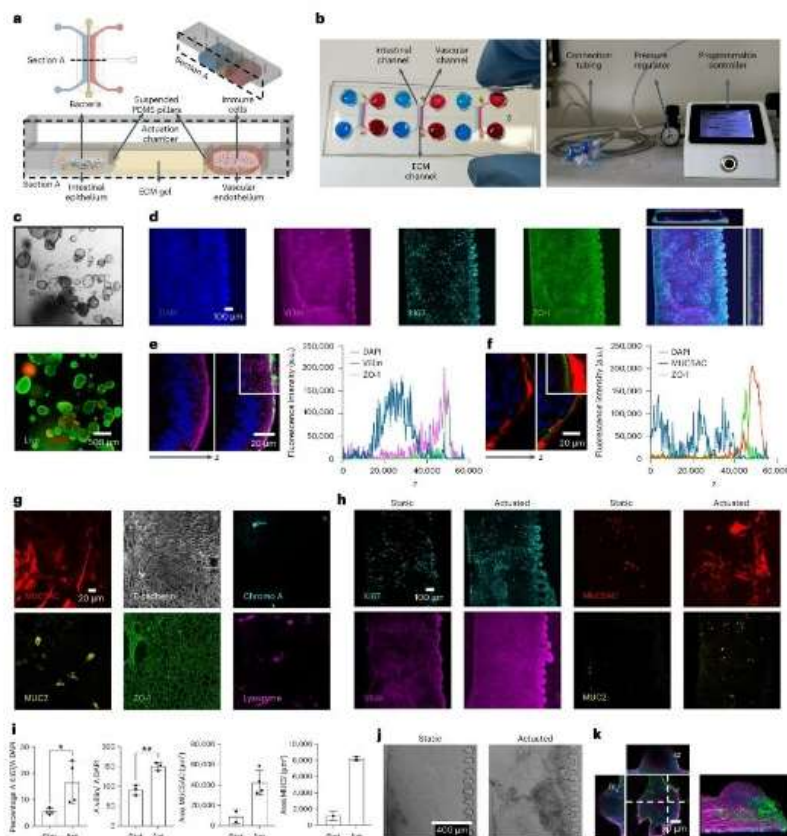


Image from Ballerini et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY-NC-ND](#) licence).

microbioma e ospite (e potenzialmente ridurre l'uso di modelli murini).

La risposta al trattamento con ICI è notoriamente modulata in parte dal microbioma intestinale. Quindi, usando il chip gli autori hanno mostrato che il microbioma dei pazienti trattati con ICI che rispondevano alla terapia induceva uno specifico profilo di espressione genica nelle cellule intestinali (mentre le cellule esposte al microbioma dei non-responder avevano un profilo piuttosto eterogeneo), caratterizzato dall'attivazione di pathway pro-infiammatori che potrebbero essere responsabili della mancata

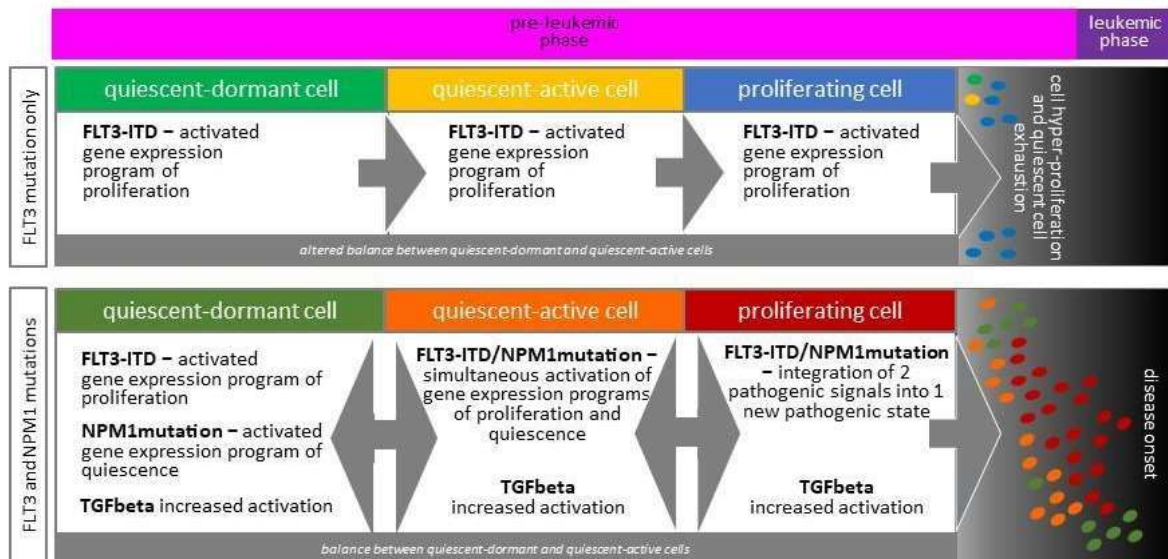
risposta di questi pazienti ad immunoterapia. Inoltre, le loro analisi hanno rivelato che il microbioma influenzava l'integrità dei vasi e della barriera intestinale; quest'ultima era infatti strutturalmente simile nelle cellule esposte al microbioma dei responder e dei donatori sani e differente nei non-responder. Ulteriori analisi hanno rivelato l'abbondanza di batteri che producono LPS nel microbioma dei non-responder e la parallela attivazione del pathway attivato da LPS (recettori Toll-like) nelle cellule intestinali. Quando le cellule intestinali nel chip erano esposte a LPS (da *E. Coli*) esibivano cambiamenti simili a quelli osservati quando le cellule intestinali erano esposte al microbioma dei non-responder, suggerendo che il microbioma dei non responder sia particolarmente ricco di LPS. Inoltre, i fattori solubili prodotti dal microbioma dei responder erano sufficienti ad indurre nelle cellule intestinali del

chip gli stessi effetti del microbioma stesso. Le cellule intestinali esposte ai fattori solubili derivanti dal microbioma dei non-responder rilasciavano numerose molecole infiammatorie. Infine, hanno mostrato che l'integrità della barriera intestinale, danneggiata nelle cellule intestinali esposte al microbioma o ai fattori solubili dei non-responder, era ripristinata esponendo le cellule al microbioma o ai fattori solubili dei responder, fornendo una prova, attraverso il chip, del potenziale terapeutico del microbioma.

Referenza. A gut-on-a-chip incorporating human faecal samples and peristalsis predicts responses to immune checkpoint inhibitors for melanoma. *Mattia Ballerini, Serena Galliè, Punit Tyagi, Carlotta Catozzi, Hariam Raji, Amir Nabinejad, Angeli D G Macandog, Alessandro Cordiale, Bianca Ionela Slivinschi, Karol K Kugiejko, Martina Freisa, Paola Occhetta, Jennifer A Wargo, Pier F Ferrucci, Emilia Cocorocchio, Nicola Segata, Andrea Vignati, Andrey Morgun, Michela Deleidi, Teresa Manzo, Marco Rasponi, Luigi Nezi.* Nat Biomed Eng 2025. doi: 10.1038/s41551-024-01318-z.

What's new from IEO researchers?

Il “letargo” della cellula e la progressione della leucemia.



Le mutazioni del gene NPM1 sono le più frequenti nella leucemia e spesso si manifestano insieme a mutazioni nel gene FLT3. I pazienti in cui la leucemia presenta alterazioni sia a livello del gene NPM1 che FLT3 hanno una scarsa prognosi.

In un articolo recente di Boggio Merlo, Mallardo, Luzi et al., gli autori, diretti da Emanuela Colombo – ricercatrice del Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO– hanno rivelato i meccanismi alla base della tumorigenesi indotta dalla contemporanea presenza delle mutazioni di NPM1 e FLT3-ITD, che implicano uno specifico stato cellulare definito “quiescenza” –una sorta di letargo delle cellule leucemiche–, fondamentale per lo sviluppo e la progressione della leucemia. Hanno anche mostrato che l’inibizione farmacologica dei processi cellulari coinvolti nella quiescenza (in particolare, il pathway TGFbeta) riduce la progressione della leucemia e, *in vivo*, aumenta la sopravvivenza dei modelli preclinici di malattia.

In prospettiva clinica, questo lavoro da un lato propone il pathway TGFbeta come un possibile nuovo target farmacologico per il trattamento della leucemia indotta da mutazioni nei geni NPM1 e FLT3; dall’altro, identifica i livelli di TGFbeta come un possibile nuovo marcatore in grado di identificare i pazienti con una prognosi peggiore (ovvero i pazienti in cui, per via della presenza di entrambe le mutazioni, le cellule leucemiche acquisiscono la capacità di proliferare all’infinito). Le analisi preliminari sui dati dei pazienti suggeriscono inoltre che i livelli alterati di TGFbeta e lo stato di quiescenza delle cellule leucemiche siano una caratteristica di tutti i tipi di leucemia con cattiva prognosi, non solo quelle indotte da mutazioni NPM1 e FLT3-ITD.

TELL ME MORE!

Nella fase che precede la manifestazione della leucemia, ovvero la fase pre-leucemica, in cui le cellule staminali (ematopoietiche) sono alterate, ma ancora non hanno acquisito tutti i tratti che, conferendo un vantaggio selettivo rispetto alle cellule normali, permettono la progressione della malattia, le cellule si alternano tra uno stato proliferativo ed uno non proliferativo, cosiddetto

quiescente. Le cellule quiescenti sono quelle che conservano la capacità auto-rinnovarsi (la cosiddetta self-renewal). Se tutte le cellule quiescenti ricominciano a proliferare, la “riserva” di cellule quiescenti progressivamente si esaurisce e la leucemia non si sviluppa. In questo lavoro, i ricercatori hanno dimostrato che mentre i modelli preclinici *in vivo* con mutazioni FLT3-ITD non

sviluppano la leucemia perché la mutazione FLT3-ITD determina l'attivazione di specifici programmi di espressione genica che inducono l'uscita dalla quiescenza e l'iperproliferazione di tutte le cellule pre-leucemiche, esaurendo così progressivamente la riserva di cellule che, essendo quiescenti, conservano la loro abilità di self-renewal, la contemporanea presenza della mutazione nel gene NPM1, da un lato, supporta la proliferazione della cellula, ma allo stesso tempo preserva le caratteristiche delle cellule quiescenti (capaci di self-renewal), prevenendo così l'esaurimento delle cellule quiescenti e sostenendo lo sviluppo della malattia.

In particolare, le cellule quiescenti pre-leucemiche possono essere a loro volta quiescenti-dormienti –cioè, non proliferanti– o quiescenti-attive –cioè poco/lentamente proliferanti. Le cellule quiescenti-dormienti e quiescenti-attive possono passare da uno stato all'altro. Gli autori hanno scoperto che le mutazioni in NPM1 e FLT3-ITD alteravano l'equilibrio dinamico tra le due popolazioni: mentre la mutazione in NPM1 da sola aumentava il numero di cellule quiescenti-dormienti, la mutazione FLT3-ITD aumentava il numero di cellule quiescenti-attive. Quindi, da un lato, la mutazione FLT3-ITD aumentava il numero di cellule attive e quindi proliferanti, portando al progressivo esaurimento delle cellule pre-leucemiche; dall'altro, la mutazione NPM1 aumentava il numero di cellule quiescenti-dormienti, preservando così la self-renewal, prevenendo l'esaurimento delle cellule pre-leucemiche e favorendo quindi lo sviluppo della leucemia.

Studi meccanicistici hanno rivelato che la mutazione del gene NPM1 influenzava la quiescenza delle cellule attraverso la modulazione del profilo di espressione genica. Mentre la mutazione FLT3-ITD accendeva i geni della proliferazione cellulare, ma spegneva il programma di espressione genica relativo alla quiescenza, la contemporanea mutazione in NPM1 ripristinava l'espressione dei geni di quiescenza.

Inibitori di TGFbeta in ambito clinico.

Gli inibitori del TGFbeta –nucleotidi antisense (antisense nucleotide –ASO– ovvero piccole molecole di RNA che prevengono l'espressione della proteina), composti chimici o anticorpi monoclonali– sono ampiamente studiati in un contesto preclinico e alcuni di essi sono entrati anche in sperimentazione clinica. Ad esempio, tra gli ASO, Trabedersen è in sperimentazione nel contesto di uno studio clinico di fase I, in monoterapia, per il trattamento dei tumori in stadio avanzato, o nel contesto di uno studio clinico di fase III in combinazione con chemioterapia; tra gli anticorpi monoclonali, Fresolimumab è in sperimentazione nell'ambito di uno studio clinico di fase II in combinazione con radioterapia per il trattamento del tumore al seno metastatico; tra gli inibitori, Galunisertib è in corso di valutazione clinica in uno studio di fase II in combinazione con radioterapia nel trattamento del tumore al seno metastatico. Questo studio suggerisce che l'inibizione del TGFbeta potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica anche per i pazienti con leucemia (indotta da mutazioni nei geni NPM1 e FLT3, e forse, anche in altri tipi di leucemia).

Qual era il risultato della contemporanea attivazione di entrambi i programmi di espressione genica nella stessa cellula? La simultanea manifestazione delle due mutazioni portava ad un nuovo stato intermedio, caratterizzato dall'espressione sia dei geni tipici delle cellule quiescenti-attive che dei geni di quiescenza-dormienza, suggerendo che la cooperazione delle due mutazioni risulti nell'integrazione di due segnali patogenici in un nuovo stato cellulare, capace di proliferare senza perdere la sua capacità di self-renewal, caratteristiche fondamentali delle cellule staminali leucemiche e verosimilmente cruciali per l'inizio della leucemia.

Infine, hanno mostrato che in topi leucemici l'inibizione farmacologica del TGFbeta –un processo cellulare chiave attivato nelle cellule pre-leucemiche quiescenti-dormienti con NPM1 mutato– con LY364947 aumentava significativamente la sopravvivenza degli animali, contrastando il potenziale di self-renewal delle cellule staminali leucemiche. Inoltre, evidenziando il potenziale traslazionale delle loro scoperte, analizzando i dati dei pazienti hanno scoperto che sulla base dei livelli di espressione di TGFbeta era possibile predire la sopravvivenza dei pazienti (ovvero, una maggiore espressione di TGFbeta significava una minore sopravvivenza dei pazienti ed una maggiore incidenza di recidiva). In questi

pazienti con prognosi negativa, i livelli elevati di espressione di TGFbeta erano accompagnati da un'aumentata espressione dei geni delle cellule quiescenti-dormienti. L'attivazione del TGFbeta

era presente anche in pazienti con NPM wild type, indicando che potrebbe giocare un ruolo importante anche in altri tipi di leucemia.

Referenza. Enforcement of stem-cell dormancy by nucleophosmin mutation is a critical determinant of unrestricted self-renewal during myeloid leukemogenesis. Maria Elena Boggio Merlo, Maria Mallardo, Lucilla Luzi, Giulia De Conti, Chiara Caprioli, Roman Hillje, Mario Fareta, Cecilia Restelli, Andrea Polazzi, Valentina Tabanelli, Angelica Calleri, Stefano Pileri, Pier Giuseppe Pelicci, Emanuela Colombo. Haematologica 2025. doi: 10.3324/haematol.2024.286577.

What's new from IEO researchers?

Tollerare - persistere - resistere. Sotto il forte stress indotto dal trattamento, le cellule tumorali progressivamente si adattano e sopravvivono.

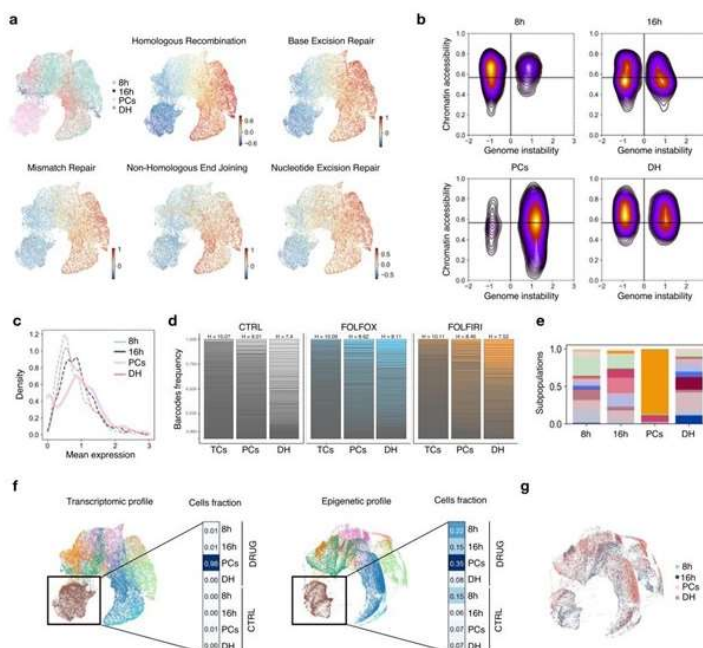


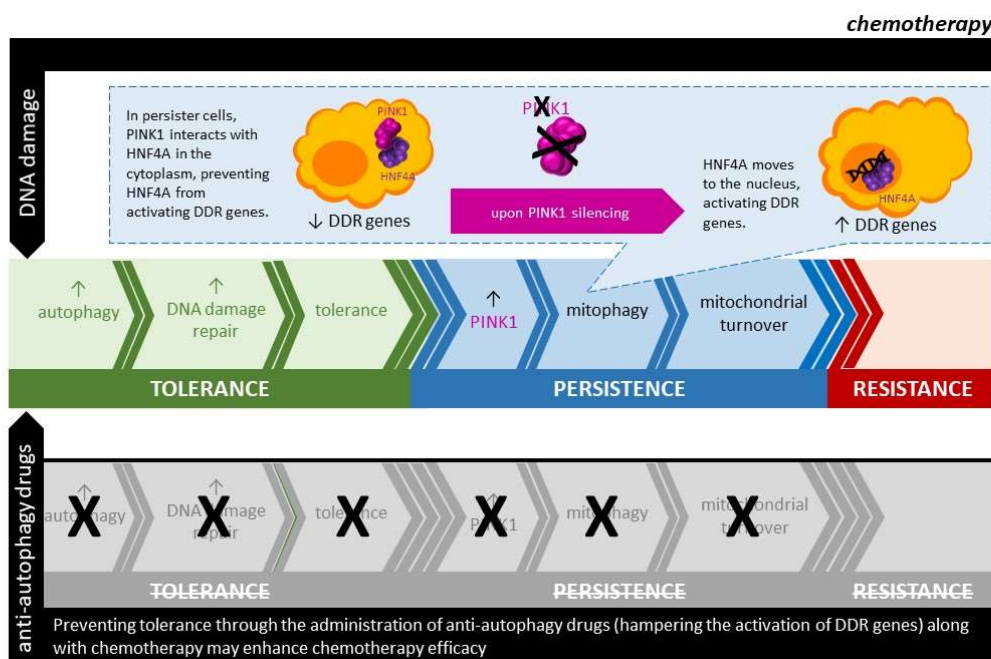
Image from Punzi et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

Nel contesto di una collaborazione con il gruppo Tonon all'istituto San Raffaele di Milano, i ricercatori, tra cui Luisa Lanfrancione e Ugo Cavallaro -entrambi PI al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO- hanno dimostrato l'esistenza di tre stati (fenotipicamente) diversi delle cellule tumorali che sopravvivono alla terapia: la tolleranza, la persistenza ed infine la resistenza. Gli autori hanno mostrato che, così come i batteri trattati con antibiotici, le cellule tumorali trattate con chemioterapia diventano prima tolleranti al trattamento, ovvero capaci di sopportare e sopravvivere anche a concentrazioni elevate di farmaco, e successivamente, in seguito ad un trattamento prolungato, si adattano ulteriormente, diventando persistenti. Le cellule tumorali persistenti non solo sopravvivono al trattamento, ma ad un certo punto ricominciano anche a proliferare, sebbene lentamente. Le cellule persistenti sono ancora diverse dalle cellule resistenti, perché, diversamente dalle cellule resistenti,

quando si interrompe il trattamento, riacquiscono la sensibilità alla terapia. Per quanto riguarda il meccanismo, hanno scoperto che la risposta di tolleranza farmaco-indotta coinvolge l'autofagia e l'attivazione della risposta di riparo del danno al DNA indotta dalla chemioterapia e può essere modulata farmacologicamente, utilizzando inibitori dell'autofagia, e contribuendo in questo modo ad aumentare l'efficacia del trattamento. Lo stato di persistenza è invece caratterizzato dall'attivazione della mitofagia (meccanismo attraverso cui le cellule eliminano i mitocondri danneggiati e conservano quelli sani) e della proteina PINK1. Infatti, in pazienti con tumore del colon-retto, la firma molecolare di mitofagia, che comprende PINK1, correla con una peggiore sopravvivenza in assenza di malattia e identifica pazienti ad alto rischio di recidiva.

La terapia standard per il trattamento dei tumori prevede l'utilizzo di agenti che inducono danno al DNA, come la chemioterapia. Diventando tolleranti, le cellule tumorali acquisiscono una maggiore abilità di riparare questo danno indotto dalla terapia e quindi di sopravvivere. Prevenire la manifestazione della

tolleranza, attraverso terapie combinate che interferiscono con i meccanismi descritti in questo studio, utilizzando farmaci anti-autofagia, potrebbe quindi aumentare l'efficacia del trattamento chemioterapico.



TELL ME MORE!

Tolleranza delle cellule tumorali. Nel caso di un trattamento prolungato con chemioterapia, *in vitro*, in diversi modelli di tumore, gli autori hanno osservato un aumento del numero di cellule che sopravvivevano, anche a concentrazioni molto elevate. Questo fenomeno è definito “tolleranza” e si osserva tipicamente nei batteri sottoposti a trattamento antibiotico. Le tempistiche con cui le cellule manifestavano tolleranza al trattamento erano diverse nei diversi modelli tumorali e per i diversi farmaci testati. Una volta rimosso il farmaco, le cellule recuperavano la sensibilità.

Meccanismi di tolleranza. Il meccanismo alla base dell'acquisizione della tolleranza implicava l'attivazione della risposta al danno al DNA. Mentre le cellule che morivano in seguito al trattamento mostravano livelli elevati di danno al DNA, le cellule che sopravvivevano –tolleranti– attivavano una risposta di tolleranza farmaco-indotta, che includeva l'attivazione del pathway di autofagia e la successiva up-regolazione del pathway di riparo del danno al DNA. Di conseguenza, le cellule tumorali tolleranti erano più efficienti nel riparare il DNA danneggiato e i livelli di danno al DNA erano ridotti. In linea con il ruolo critico dell'autofagia nell'attivazione della risposta di tolleranza, l'inibizione dell'autofagia

–che impediva alle cellule tumorali dal riparare il danno al DNA indotto dal trattamento– determinava una maggiore efficacia dei trattamenti antitumorali che danneggiavano il DNA, riducendo la sopravvivenza della cellula tumorale (*in vitro*) e il volume della massa tumorale (*in vivo*). Ciò suggerisce che inibire l'autofagia potrebbe rappresentare una valida strategia per migliorare la risposta alla terapia in molti tipi di tumore. Al contrario, sostenere l'autofagia con inibitori di mTOR (Temozolomide and Rapamycin) aumentava la tolleranza e, di conseguenza, la sopravvivenza della cellula.

Dopo la tolleranza: la persistenza. In seguito ad un trattamento prolungato, la capacità della cellula tumorale di sopportare il farmaco evolve da una condizione di tolleranza ad una di persistenza. Le cellule persistenti sopravvivevano al trattamento e ricominciavano lentamente a proliferare. Il profilo distintivo delle cellule persistenti era dominato dalla down-regolazione della risposta di riparo del danno al DNA che veniva attivata durante la tolleranza e, quindi, da un'aumentata instabilità genomica, che si manifestava insieme ad un maggiore compattamento della cromatina e una ridotta trascrizione. La persistenza era una condizione

ancora differente rispetto alla resistenza e dopo un po' la cellula recuperava sensibilità alla chemioterapia. E' interessante sottolineare che le cellule tumorali trattate con chemioterapia evolvevano da una condizione di tolleranza ad una di persistenza attraverso una selezione fenotipica: le cellule del clone dominante (cioè il clone/sottopopolazione cellulare che diventava persistente quando le altre cellule, invece, morivano) avevano tutte uno specifico fenotipo, ma erano eterogenee da un punto di vista genetico, indicando che la trasformazione da cellule tolleranti a cellule persistenti era un meccanismo di adattamento, che implicava cambiamenti nell'espressione genica.

Meccanismi di persistenza.

Nonostante la generale ridotta attività trascrizionale nelle cellule persistenti, alcuni geni erano up-regolati, come i geni coinvolti nell'autofagia e nella mitofagia. Nelle cellule persistenti infatti l'up-regolazione di PINK1 (una proteina nota per attivare la rimozione dei mitocondri danneggiati) determinava un aumento della mitofagia; l'aumento della mitofagia veniva neutralizzato dal silenziamento di PINK1. PINK1 era inoltre coinvolto nella regolazione (inibizione) dei geni di riparo del danno al DNA (che erano infatti down-regolati nelle cellule persistenti, in cui PINK1 era up-regolato) mentre il silenziamento di PINK1 determinava un aumento dell'espressione di questi geni. La modulazione da parte di PINK1 avveniva attraverso la diretta interazione tra PINK1 e il fattore di trascrizione HNF4A. Nelle

Farmaci anti-autofagia in un contesto clinico.

L'autofagia è un meccanismo cellulare impiegato per degradare organelli danneggiati, proteine, e altre componenti cellulari e gioca un ruolo critico nella fisiologia e nella patologia cellulare. Numerosi studi stanno valutando il potenziale di inibitori dell'autofagia come trattamento antitumorale. Tra questi, alcuni hanno raggiunto una fase di sperimentazione clinica, come GNS561, che è recentemente entrato in una fase 2 di sperimentazione clinica, in combinazione con terapia standard come atezolizumab-bevacizumab come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatico non resecabile ([NCT05448677](#)); DCC-3116, attualmente in fase 1/2 sia in monoterapia che in combinazione con trametinib, binimetinib, o sotorasib, in pazienti con tumore solido avanzato/metastatico con mutazioni del pathway MAPK ([NCT04892017](#)) e i farmaci anti-malaria cloroquina e idrossicloroquina che, tuttavia, nonostante abbiano raggiunto la fase 4 di sperimentazione clinica, non hanno ancora ricevuto approvazione come trattamenti antitumorali.

cellule persistenti, PINK1 interagiva con HNF4A, nel citoplasma, ostacolando l'attività di HNF4A; ciò determinava una mancata attivazione dei geni di riparo del danno al DNA. Al contrario, quando PINK1 veniva silenziato, HNF4A si muoveva nel nucleo, attivando i geni di riparo del danno al DNA.

Implicazioni cliniche. Infine, gli autori hanno mostrato che nei pazienti con tumore del colon, l'attivazione di una firma molecolare di mitofagia, di 18 geni, era in grado di predire una peggiore sopravvivenza in assenza di malattia, suggerendo la rilevanza prognostica dei geni di mitofagia, tra cui PINK1, che identificava una sottopopolazione di pazienti con un elevato rischio di recidiva e morte.

Referenza. Early tolerance and late persistence as alternative drug responses in cancer. Simona Punzi, Davide Cittaro, Guido Gatti, Gemma Crupi, Oronza A Botrugno, Antonino Alex Cartalemi, Alon Gutfreund, Caterina Oneto, Valentina Giansanti, Chiara Battistini, Giovanni Santacatterina, Lucrezia Patruno, Ilaria Villanti, Martina Palumbo, Daniel J Lavery, Francesca Giannese, Alex Graudenzi, Giulio Caravagna, Marco Antoniotti, Zachary Nagel, Ugo Cavallaro, Luisa Lanfrancone, Timothy A Yap, Giulio Draetta, Nathalie Balaban, Giovanni Tonon. Nat Commun 2025. doi: 10.1038/s41467-024-54728-7.

What's new from IEO researchers?

Un modello computazionale per predire la sensibilità ai farmaci a partire dal profilo molecolare dei campioni tumorali dei pazienti.

La possibilità di caratterizzare i tumori dal punto di vista molecolare ha aperto la strada alla terapia molecolare. In un articolo recente, nell'ambito di una collaborazione con il laboratorio Raimondi della Scuola Normale Superiore di Pisa, gli autori, tra cui Gioacchino Natoli –Group leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO–, Pierluigi Di Chiaro, Alice Cortesi, Giuseppe Diaferia, sfruttando due database che raccolgono informazioni sulla sensibilità ai farmaci di cellule normali (PRISM) e tumorali (GDSC), hanno sviluppato uno strumento di machine learning –CellHit– in grado di predire la sensibilità ai farmaci sulla base del profilo di espressione genica (in bulk) delle cellule tumorali. Pur essendo sviluppato utilizzando i dati di linee cellulari, gli autori hanno sfruttato degli strumenti computazionali per poter applicare il loro modello e le informazioni ottenute ai campioni clinici, dimostrando l'efficacia di CellHit nell'estrapolare la sensibilità ai farmaci. La validazione sperimentale è risultata essere in linea con le predizioni di CellHit, confermando, in campioni clinici di glioblastoma e tumore pancreatico, la solidità del modello nel predire la risposta ai farmaci. Inoltre, l'utilizzo del modello in campioni clinici ha evidenziato la possibilità di un riposizionamento di farmaci approvati da FDA nel tumore pancreatico, tra i tumori più comuni, il più letale, per cui ad oggi non esistono farmaci efficaci.

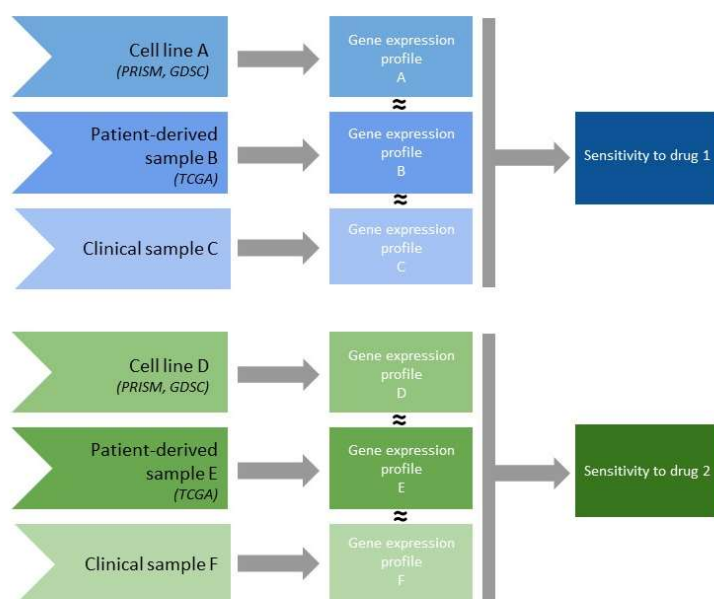
Questo studio dimostra quindi il potenziale di CellHit in ambito clinico, per predire la sensibilità di un paziente ai farmaci sulla base della somiglianza, in termini di profilo molecolare, dei suoi campioni tumorali.

“CellHit è uno strumento di machine learning in grado di predire la sensibilità ai farmaci sulla base del profilo di espressione genica (in bulk) delle cellule tumorali. Nonostante sia stato sviluppato utilizzando i dati di linee cellulari, gli autori hanno sfruttato degli strumenti computazionali per poter applicare il loro modello e le informazioni ottenute ai campioni clinici”

----- TELL ME MORE! -----

Gli autori hanno sviluppato un modello di machine learning che, sfruttando informazioni raccolte nei due database PRISM e GDSC, integrava i dati in un profilo trascrittomico e di sensibilità ai farmaci (prevedendo cioè per ogni linea cellulare un valore di IC50). Al fine di utilizzare questo modello, sviluppato utilizzando i dati trascrittomici di linee cellulari, su campioni clinici, hanno sfruttato uno strumento computazionale (Celligner) per trovare delle corrispondenze tra questi dati e i campioni clinici (cioè i dati trascrittomici presenti nel database TCGA). Con questo approccio, il modello poteva predire la sensibilità di un tumore ad un dato farmaco sulla base della sensibilità ad un dato farmaco della linea cellulare più “simile” nel database.

Ulteriori analisi hanno rivelato la capacità del modello di dedurre il meccanismo d'azione (cioè il pathway cellulare coinvolto) alla base della sensibilità ai farmaci, identificando, tra i geni più importanti (definiti come quelli che contribuivano maggiormente alla capacità predittiva del modello), il target noto di un dato farmaco, fornendo così una più profonda comprensione biologica della relazione tra espressione genica e sensibilità ai farmaci. Ad esempio, il modello ha rivelato, non in modo inaspettato, che la sensibilità cellulare al farmaco venetoclax dipendeva dal livello di espressione di BCL2 (ovvero un IC50 più basso corrispondeva ad una maggiore espressione di BCL2).



Incrociando le informazioni riguardanti la sensibilità ai farmaci con il profilo di espressione genica della cellula e uno specifico pathway/meccanismo d'azione emergevano numerose associazioni farmaco-pathway. Processi cellulari come apoptosi, risposta allo stress, ossidazione, erano associati praticamente con tutti i farmaci considerati. Inoltre, hanno identificato alcuni geni che predicevano la sensibilità ai farmaci indipendentemente dal tessuto di origine della cellula tumorale.

Si sono quindi focalizzati in particolare su una lista di farmaci approvati da FDA e utilizzando il loro modello con i dati del database TCGA hanno potuto predire la sensibilità ad alcuni di questi farmaci già approvati per uno specifico tipo di tumore sulla base di profilo di espressione genica e meccanismo d'azione/pathway cellulare. In questo modo hanno scoperto che numerosi farmaci approvati per un certo tipo di tumore potevano essere efficaci anche in altri tipi di

tumore – utilizzabili quindi in un contesto di riposizionamento di farmaci; inoltre, per ogni tipo di tumore, CellHit identificava più di un farmaco efficace.

Infine, CellHit è stato validato usando campioni clinici di pazienti con tumore pancreatico (PDAC) e glioblastoma. Prima di tutto hanno utilizzato il loro modello con i dati estratti dal database CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia) per predire l'efficacia di potenziali farmaci. E' interessante notare che nella ricerca della linea cellulare più simile, diversi sottotipi di PDAC apparivano simili a linee cellulari non necessariamente di origine pancreatica (ad esempio il sottotipo di PDAC "di transizione" era più simile al tumore al seno e al tumore testa-collo), suggerendo un'elevata variabilità delle componenti di questo

tumore in termini di sensibilità ai farmaci. Il modello distingueva i campioni clinici in due gruppi: i campioni di PDAC "di transizione" erano in generale resistenti ai farmaci, mentre quelli di tipo glandulare erano sensibili a numerosi farmaci, rispecchiando l'effettiva difficoltà nel trattare il PDAC con le terapie attualmente disponibili. Il modello quindi prediceva la sensibilità/resistenza ai farmaci sia nelle linee cellulari del database che nei campioni dei pazienti. Nei campioni di glioblastoma, il modello era in grado di raggruppare i campioni sulla base della somiglianza dei profili di sensibilità ai farmaci. Con questo approccio hanno identificato campioni tumorali con specifiche sensibilità ai farmaci, successivamente validati con linee cellulari primarie corrispondenti, validando così il modello, e mostrando allo stesso tempo la potenziale applicazione clinica di CellHit per predire la sensibilità ai farmaci sulla base della somiglianza nel profilo molecolare dei campioni di pazienti.

Referenza. Learning and actioning general principles of cancer cell drug sensitivity. Francesco Carli, Pierluigi Di Chiaro, Mariangela Morelli, Chakit Arora, Luisa Bisceglia, Natalia De Oliveira Rosa, Alice Cortesi, Sara Franceschi, Francesca Lessi, Anna Luisa Di Stefano, Orazio Santo Santonocito, Francesco Pasqualetti, Paolo Aretini, Pasquale Miglionico, Giuseppe R Diaferia, Fosca Giannotti, Pietro Liò, Miquel Duran-Frigola, Chiara Maria Mazzanti, Gioacchino Natoli, Francesco Raimondi. Nat Commun 2025. doi: 10.1038/s41467-025-56827-5.

What's new from IEO researchers?

Rilevare in maniera non invasiva l'infezione da HPV nei tumori testa-collo analizzando i fluidi corporei.

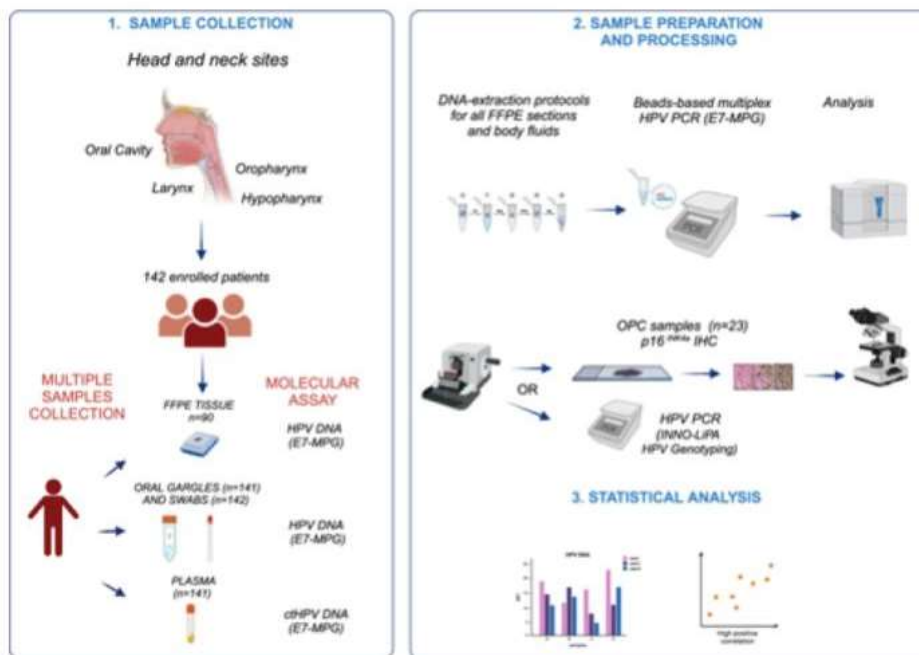


Image from Galati, Tagliabue et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

L'incidenza globale dei tumori testa-collo (HNC) indotti da infezione da papillomavirus umano (HPV) è in aumento. Infatti nell'80% circa delle diagnosi di tumore dell'orofaringe –un sottotipo di HNC– viene rilevata un'infezione da HPV. I HNC indotti da HPV hanno nel complesso una prognosi migliore, ma la diagnosi precoce è fondamentale ed è spesso resa difficile dall'assenza di protocolli di screening. Gli strumenti diagnostici basati sull'analisi dei fluidi corporei potrebbero rappresentare un'opzione valida, permettendo una diagnosi precoce –e un trattamento tempestivo– attraverso un approccio non invasivo e quindi utilizzabile nel contesto di protocolli di screening.

In un articolo recente di Marta Tagliabue –chirurgo e clinico nel dipartimento ENT (ear, nose, throat) di IEO– e colleghi, i ricercatori guidati da Susanna Chiocca –PI al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– hanno valutato se la presenza del DNA di HPV nei fluidi corporei, come il sangue o i campioni orali, possa rappresentare un biomarcatore diagnostico non invasivo in grado di rilevare precocemente i HNC indotti da HPV.

Confrontando la presenza del DNA di HPV di origine tumorale nei campioni tissutali dei pazienti (rilevato tramite metodiche standard) con i campioni di sangue e i campioni orali (raccolti tramite tamponi o risciacqui del cavo orale – "gargle"), i ricercatori hanno evidenziato l'elevata sensibilità e specificità dei gargle nel confermare l'infezione da HPV –causa del cancro– rispetto sia ai tamponi orali che ai campioni di sangue, suggerendo che i gargle potrebbero essere impiegati insieme ad altri saggi diagnostici attualmente in uso per confermare la diagnosi di HNC indotto da HPV. Inoltre, nonostante il numero limitato di casi di HNC HPV-positivi nella coorte analizzata, la procedura messa a punto, permettendo campionamento e analisi standardizzate, fornisce uno strumento non invasivo per rilevare l'infezione da HPV –nei gargle– che, se

validato nel contesto di coorti di pazienti più ampie, potrebbe essere impiegato in un setting clinico-diagnostico.

----- TELL ME MORE! -----

Tra i 142 pazienti con sospetto tumore testa-collo arruolati nello studio, 132 hanno ricevuto una diagnosi confermata. Il DNA di HPV è stato rilevato nei tessuti dei pazienti analizzati tramite approcci standard; i campioni di sangue e i campioni orali (tamponi e gargle) sono stati analizzati, al fine di rilevare il DNA di HPV, e confrontati con i campioni tissutali. Nel complesso, i gargle orali erano più sensibili dei tamponi orali, probabilmente perché permettevano di campionare l'intera cavità orale. Inoltre, i gargle erano più sensibili rispetto ai campioni di sangue nel rilevare in maniera specifica i tumori dell'orofaringe HPV16-positivi,

soprattutto negli stadi iniziali, probabilmente perché, per via delle ridotte dimensioni del tumore negli stadi iniziali, la quantità di DNA di HPV rilasciato nel sangue era limitata. Combinando i gargle e i campioni di sangue si riuscivano a rilevare tutti i tumori dell'orofaringe HPV16-positivi negli stadi iniziali della malattia, raggiungendo una sensibilità del 100%, suggerendo che analizzare sia i campioni di sangue che i gargle potrebbe contribuire a migliorare la diagnosi precoce di HNC indotti da qualsiasi sottotipo di HPV.

Referenza. HPV Biomarkers in Oral and Blood-Derived Body Fluids in Head and Neck Cancer Patients. *Luisa Galati, Marta Tagliabue, Tarik Gheit, Rita De Berardinis, Fausto Maffini, Sandrine McKay-Chopin, Giuseppe De Palma, Stefania Vecchio, Angelo Virgilio Paradiso, Laura Sichero, Luisa Lina Villa, Francesco Chu, Francesco Bandi, Chiara Mossinelli, Jacopo Zocchi, Giacomo Pietrobon, Stefano Filippo Zorzi, Enrica Grosso, Stefano Riccio, Roberto Bruschini, Gioacchino Giugliano, Giovanni Blandino, Maria Lina Tornesello, Mohssen Ansarin, Massimo Tommasino, Susanna Chiocca.* J Med Virol 2025. doi: 10.1002/jmv.70278.

News, initiatives and events from the IEO world!

International Charité Mayo Award.



Durante la Charité Mayo Conference, un evento internazionale dedicato alle innovazioni nel trattamento dei tumori ginecologici, è stato conferito alla Prof.ssa Nicoletta Colombo, Direttore del Programma Ginecologia IEO, l'International Charité Mayo Award 2025, che premia la sua dedizione e l'impegno profuso per la salute della donna. Congratulazioni alla Prof.ssa Colombo e i migliori auguri di buon lavoro!

News, initiatives and events from the IEO world!

Adriana Albini è la nuova presidente di EWMD Italy per il biennio 2025-2027.



Durante l'incontro annuale della European Women's Management Development Italia, Adriana Albini è stata eletta alla guida dell'Associazione, che si impegna attivamente nella riduzione del divario di genere. EWMD Italy sostiene le donne che investono nella propria crescita professionale, promuovendo la valorizzazione delle diversità e lo sviluppo delle competenze.

Un grande augurio di successo per questo nuovo incarico!

News, initiatives and events from the IEO world!

Online il CTO Magazine di marzo.

E' disponibile online la seconda edizione del CTO Magazine, la rivista semestrale di divulgazione scientifica del Clinical Trial Office IEO. Clicca [qui](#) per saperne di più.

News, initiatives and events from the IEO world!

Memorandum d'intesa fra lo IEO e il Burjeel Cancer Institute di Abu Dhabi.



Il 16 aprile 2025, durante l'Abu Dhabi Global Health Week, lo IEO e il Burjeel Cancer Institute (BCI) di Abu Dhabi hanno firmato un Memorandum d'Intesa, con l'obiettivo di rafforzare la cura del cancro negli Emirati Arabi Uniti (EAU). La partnership mira a sviluppare in modo sinergico la ricerca clinica e scientifica, a implementare programmi di formazione e istruzione e a fornire servizi clinici altamente specializzati per i pazienti. Tra gli obiettivi dell'intesa, figura la creazione di un sistema di Cliniche Virtuali che, tramite servizi di Second Opinion e Televisite, permetterebbe ai pazienti del BCI di entrare in contatto diretto con gli specialisti IEO. In alcuni casi, i pazienti potranno essere trasferiti allo IEO per ricevere trattamenti avanzati come, ad esempio, la Proton terapia. Inoltre, IEO e BCI collaboreranno all'istituzione di una rete di Visiting Professors per discipline selezionate e alla creazione di un programma strutturato di *capacity building* destinato sia al personale medico sia a quello non medico.

News, initiatives and events from the IEO world!

Night Run Monzino | Save the date.

Dopo il successo dello scorso anno, torna la corsa del cuore del Monzino in edizione serale: la Night Run Monzino si terrà sabato 27 settembre alle ore 19.00 in Piazza Tre Torri a Milano e già dal pomeriggio la Piazza si animerà con le attività del Villaggio della salute.



27 SETTEMBRE 2025 ORE 19.00
PIAZZA TRE TORRI
MILANO



Per la corsa sarà possibile scegliere tra due percorsi, 5 km o 10 km, e correre o camminare insieme a colleghi, parenti e amici, all'insegna del divertimento e della salute del cuore.

Per domande o necessità legate all'iniziativa, potete scrivere a comunicazione@cardiologicomonzino.it

Comunicazione IEO

News, initiatives and events from the IEO world!

“Le Donne nel cuore”: il Monzino per la prevenzione cardiovascolare femminile.



In collaborazione con l'agenzia VML Italy, il Monzino (gruppo IEO-Monzino) lancia la campagna di sensibilizzazione “Le Donne nel cuore”, che punta a informare sulla sintomatologia specifica dell'infarto della donna. L'infarto nelle donne può infatti presentarsi con sintomi diversi da quelli classici e questa variabilità

richiede maggiore consapevolezza per ridurre i ritardi diagnostici e migliorare gli esiti clinici. Scopri di più sui sintomi femminili visitando il [sito](#). Questa iniziativa rappresenta un ulteriore impegno nel promuovere la prevenzione e le cure delle malattie cardiovascolari femminili. Insieme, possiamo fare la differenza per il cuore delle donne.

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO con “Insieme per prenderci cura”.

L'Istituto Europeo di Oncologia, da sempre impegnato a offrire un'assistenza che rispetti le diverse identità culturali, spirituali e religiose dei pazienti, ha avviato una collaborazione con l'Associazione “Insieme per Prenderci Cura”. L'obiettivo di questa iniziativa è fornire a tutto il personale IEO strumenti concreti per comprendere e rispondere alle diverse esigenze dei pazienti, promuovendo un'assistenza sempre più consapevole e inclusiva, in grado di affrontare e gestire anche i momenti più delicati del percorso di cura. Per approfondire, il progetto “Prenderci Cura” mette a disposizione una serie di e-book tematici, tra cui: i) Il fine vita. Etiche, normative e religioni; ii) Salute e identità religiosa. Per un approccio multiculturale nell'assistenza alla persona; iii) Etica laica e religiosa dei trapianti di organo. Medicina e tradizioni religiose; iv) Come relazionarsi con pazienti di diverse culture e religioni. Con questo impegno, IEO vuole consolidare la sua visione di una medicina che non si limita alla sola innovazione tecnologica, ma pone al centro la persona nella sua unicità, garantendo un supporto rispettoso e attento in ogni fase della vita.

IEO MEMBERS – LET’S GET TO KNOW THEM BETTER.

Emanuela Colombo, ricercatrice.

Mi sono laureata all’università di Milano nel 1991 e ho iniziato il dottorato in Microbiologia e Virologia alla fondazione Don Gnocchi a Milano. In quel periodo i miei studi si sono concentrati sulla comprensione delle basi molecolari dello sviluppo delle malattie autoimmuni. Parte del mio lavoro è stato condotto alla New York University of Syracuse (NY-USA), nel laboratorio del Dr Perl, e i risultati dei miei studi hanno contribuito all’identificazione di un potenziale target autoimmune nella sclerosi multipla. Dopo il dottorato, nel gennaio 1996, sono arrivata nel laboratorio del Dr Pelicci all’Istituto Europeo di Oncologia, prima come post-doc e, dal 2003, come staff scientist. Dal 2006 sono anche ricercatrice all’università di Milano. Il mio lavoro ha contribuito ad identificare NPM come la proteina più frequentemente mutata nella leucemia mieloide acuta (AML). In seguito a questa scoperta, negli ultimi anni, i miei studi si sono concentrati sulla definizione del contributo della proteina mutante NPM (NPMc+) allo sviluppo del cancro. Ho infatti mostrato che il mutante di NPM compete con



la proteina NPM wt nelle cellule, portando all’inattivazione funzionale dell’oncosoppressore ARF e alla sovraespressione dell’oncogene c-Myc. Più recentemente, ho sviluppato un modello murino di AML dipendente da NPMc+ e ho confermato la cooperazione biologica tra le mutazioni NPMc+ e FLT3-ITD, come suggerito dai dati clinici. Oggi i miei studi si focalizzano sulla caratterizzazione di pathway cellulari critici associati a NPMc+ e coinvolti nello sviluppo del cancro e sulla valutazione del loro potenziale terapeutico.

IEO MEMBERS – LET’S GET TO KNOW THEM BETTER.

Andrea Francesco Benvenuto, dottorando.



Mi chiamo Andrea Francesco Benvenuto e sono nato a Paola, una piccola città sulla costa tirrenica della Calabria, nel sud Italia. Durante i miei studi universitari, ho sviluppato un interesse crescente per i processi cellulari e molecolari alla base delle malattie umane, con un focus particolare sui meccanismi che guidano lo sviluppo e la progressione del cancro.

Durante la laurea magistrale in Farmacia Industriale presso l'Università di Roma "La Sapienza", mi sono trasferito a Milano per svolgere la mia tesi sperimentale nei laboratori del Prof. Pier Paolo Di Fiore e della Prof.ssa Sara Sigismund, all'interno del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di

Oncologia (IEO). La mia tesi era incentrata sul ruolo della proteina endocitica Epsina-3 nel carcinoma mammario, in particolare su come essa regoli l'internalizzazione dell'E-Caderina, una molecola chiave coinvolta nell'adesione cellulare e nella metastatizzazione.

Dopo la laurea, ho continuato la mia ricerca sull'Epsina-3 presso l'IEO, prima come borsista pre-dottorato e successivamente come dottorando all'interno della Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM). Il mio progetto combina imaging in cellule vive, saggi biochimici, manipolazione genetica e uso di inibitori farmacologici per indagare i meccanismi molecolari che regolano l'endocitosi delle proteine di membrana nel contesto del cancro e delle metastasi, utilizzando sia linee cellulari tumorali che modelli murini. Il nostro obiettivo finale è identificare nuovi target terapeutici per lo sviluppo di farmaci in grado di prevenire la progressione metastatica del carcinoma mammario.

What's new in science?

The power of large research networks.

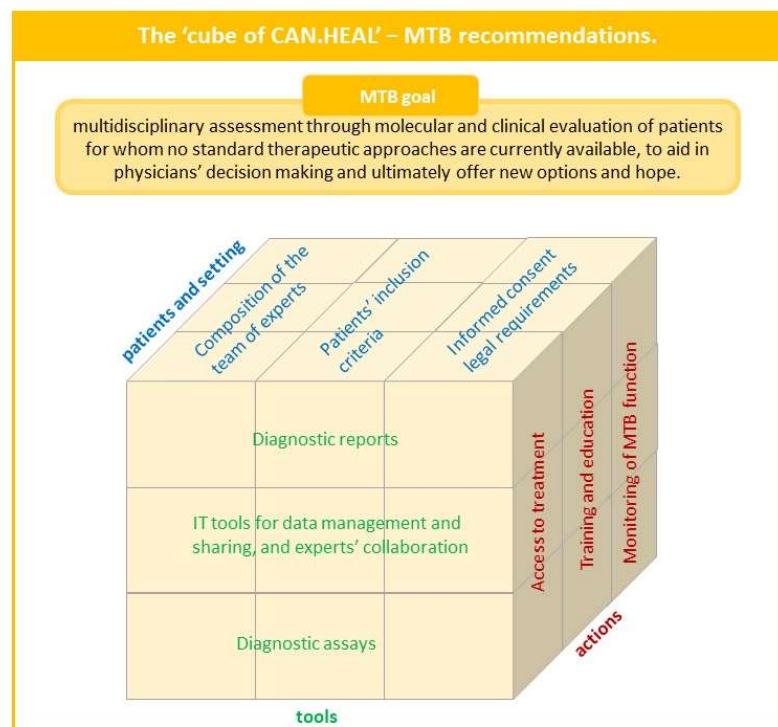
Research networks play a remarkable role in science advance. By enabling to integrate and complement different expertise and resources, and thus strengthen each individual effort, networks allow for the multidisciplinary approach to scientific problems, accelerating progress. Indeed, different research teams and countries may have specific unique expertise and technologies that can be easily made available to all collaborators within networks, allowing to increase the quality of research. Moreover, within research networks, patient pool and sample diversity are increased, thus enabling a better generalization –and broader applicability– of research results. The close interaction within network participants allows for discussion and sharing of ideas and opinions that can only benefit science: Brilliant minds shine more when they shine together.

CAN.HEAL and ONCOBIOME are two examples of research networks –involving IEO researchers– that provided remarkable contributions to their respective fields, leveraging collaborative interaction, discussion and exchange. Integration of complementary expertise, international collaboration and common objectives can provide the tools empowering researchers for achieving big goals.

The CAN.HEAL consortium for molecular tumor boards.

By bringing together professionals in different disciplines, molecular tumor boards (MTBs) allow, at the institutional level, to bring genomics into healthcare, enabling physicians to leverage molecular profiling in clinical decision-making, thus offering to the patients the optimal therapeutic choices, on the basis of their own genomic profile. However, the actual widespread exploitation of genomic information in the clinical setting, through the MTBs, for the implementation of precision oncology to all patients, faces numerous challenges, and a number of issues need to be addressed.

The CAN.HEAL consortium (www.canheal.eu) includes 47 cancer centers and universities in Europe. As clear standardized guidelines for the activity of MTBs are still lacking, within this consortium experts have discussed and collaborated to provide a set of recommendations for institutional MTB, agreed upon and to be adopted at the European level, discussing issues such as MTB mission and goals, ideal MTB composition, patients inclusion criteria, required aspects for the informed consent, as well as tools for MTB workflow, diagnostic assays, IT infrastructures, reporting, together with actions to be undertaken to guarantee access to treatment, the continuous training and education of personnel needed in the continuously and rapidly evolving landscape of cancer genomics, along with tools and key points for the monitoring of MTB functions.



The consortium underlines that the key aspect of MTBs should be their high flexibility and capability to adapt, correct their workflows and refine recommendations in line with increasing data collected in a real world setting and in the rapidly evolving technical landscape and legal framework, which can only be achieved through a continuous collaboration among all stakeholders.

The CAN.HEAL recommendations. The consortium emphasized that the primary focus of the MTB should be patients for whom no standard therapeutic options are available, allowing for a thorough molecular and clinical evaluation aiding the physician in charge to offer to the patients new options and hopes.

The MTB team. They suggest that the MTB should include a core group of professionals, such as oncologists, molecular biologists with expertise in molecular profiling, pathologists and bioinformaticians (see “Integrating bioinformatic expertise within the molecular tumor boards.” Pallocca et al., *Bioinformatics* 2024). Yet, additional *ad hoc*-selected experts to discuss specific cases can be included.

Legal framework. The consortium includes in these recommendations key aspects of informed consent, to provide a legal framework fundamental for multicenter MTB activities, underlining that informed consent forms should clearly state the scope of biological collection and processing, the authorization for the use – and re-use– of biological samples and associated data, emphasizing the need for mentioning the management of incidental findings.

Data management. Due to the large data collection and annotation, data management represents a critical aspect. The consortium offers recommendations for data handling, encouraging the adoption of one minimal database (including disease-specific clinical information, details on clinical samples, omics profiling, medical imaging, immuno-histochemistry, molecular test results, and clinical outcomes), for research and one full database containing all available information (including unstructured information), for clinical purposes, supported by a digital infrastructure enabling MTBs to work together at institutional, national, and European levels, towards the ultimate creation of a “virtual platform” for professional exchange.

Diagnostic workflows: assays and reporting. By choosing to focus, among the different omic approaches for diagnostic assays, on genomic testing, the consortium recommends the implementation of analyses on tumor tissue as well as circulating free tumor DNA, emphasizing the need to share special gene panels (for specific purposes such as rare tumors) to ensure robustness of diagnostic assays. They highlight the work of the oncNGS consortium (<https://oncngs.eu/>), which has been creating NGS panels that, thanks to their modular design, have the right flexibility to be adopted within MTBs. They also highlight key features of highly structured diagnostic reports needed to facilitate exchange and discussion.

Patient access. They thoroughly discuss one of the main challenges of MTBs, such as the access to innovative treatments or issues linked to reimbursement, which is complicated, at the European level, by the different legislations in each country. The consortium proposes an approach, on the basis of the DRUP model (<https://drupstudy.nl/drupinternational/>) developed by a Dutch cancer network, to ultimately offer to the patients the same opportunities while producing reliable real-world scientific and clinical evidence.

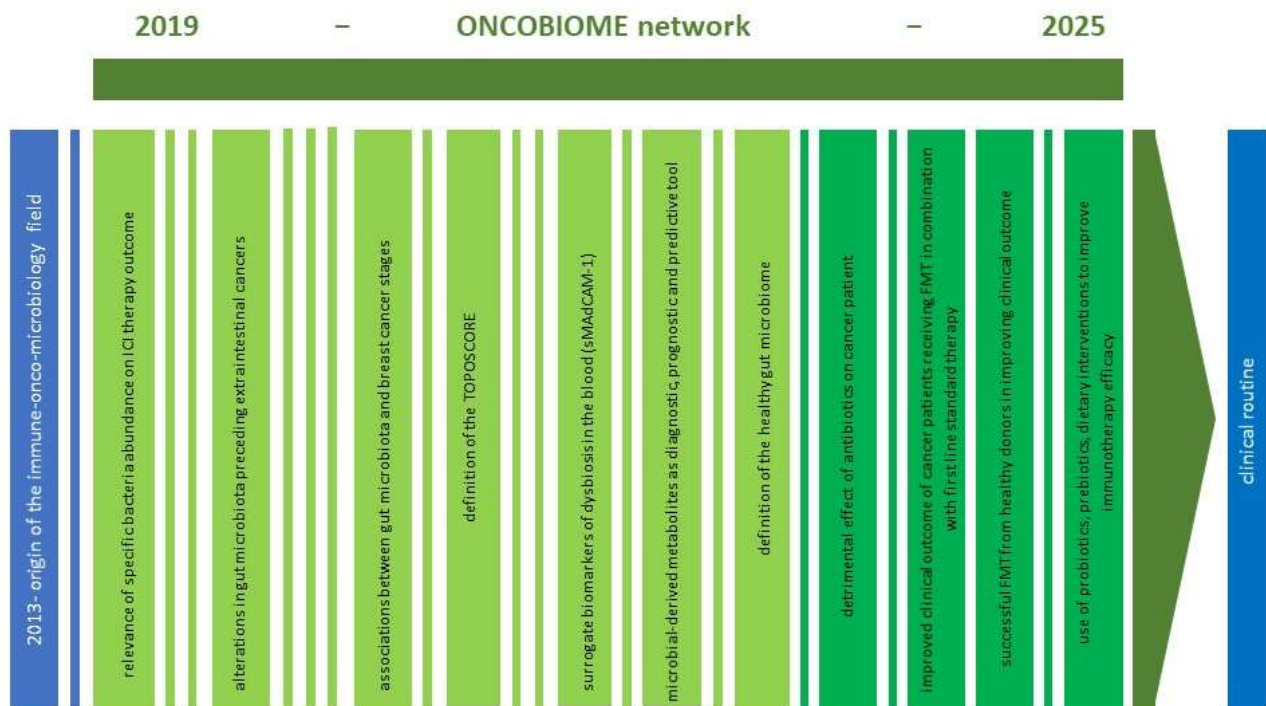
Training. Coordinated training across the different European countries is also needed, requiring common knowledge and continuous updates on several key topics (such as molecular genomics, novel biotechnological tools, interpretation of results of genomic testing, bioinformatics and biostatistics, online knowledge bases, indications for the use of targeted therapies, and ethics) to provide common grounds for a fruitful interaction.

MTB monitoring. Finally, they highlight the need for the objective evaluation of MTBs, with the definition of common indicators of the actual useful contribution of MTBs to an improved patient treatment and their long-term impact, considering internal indicators such as member attendance –needed to maintain high quality standards– or external indicators –such as those measuring outcomes of MTB-recommended treatments, patient satisfaction and treatment costs. In addition, they strongly encourage the creation of a GDPR-compliant European MTB database, as well as shared analytical approaches and data formats, by leveraging machine learning tools, to build a fundamental resource to lead evidence-generated innovation, ultimately improving patient care.

The ONCOBIOME network to advance microbiome research in a cancer context.

Towards the final goal of sustaining precision oncology, the ONCOBIOME network (<https://www.oncobiome.eu/>) has brought together international experts to identify validated, clinically

relevant gut microbiota-related cancer biomarkers. Since the beginning, the immune-onco-microbiology field has witnessed remarkable achievements –such as the successful use of fecal microbiota transplantation (FMT) and the *Clostridium butyricum* probiotic in enhancing the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICI)-based and CART immunotherapy– as well as a number of challenges. However, the clinical potential of the microbiome in cancer immunotherapy has sustained its advance. In this scenario, the ONCOBIOME consortium has been launched in 2019 to evaluate the role of the microbiota in cancer onset progression and response to therapy, through the identification of biomarkers –microbiome signatures– to be exploited in a clinical-diagnostic setting, and microbiota-targeted therapeutic approaches. The consortium comprises 17 partners (including research centers, universities, biotechs) in 8 different countries in the world. General aim of this interdisciplinary consortium was to bring the information derived from research into clinical practice. The collaboration within such a large network, supported by adequate IT tools and infrastructures, has allowed for a fast evolution of research at the crossroad among oncology, immunology and microbiome fields, enabling remarkable achievements from which building future research and, ultimately, optimized clinical interventions.



The ONCOBIOME consortium - main achievements. Gut dysbiosis is associated with poorer health, in aging and cancer. Leveraging the information collected within the numerous clinical trials initiated and centered on deepening our understanding and clinically exploiting of gut microbiota for cancer prognosis and therapy outcome, the ONCOBIOME consortium highlighted the correlation between the gut microbiota and several clinical parameters. By following common protocols and guidelines approved within the network, analyses of stool samples of cancer patients highlighted the impact of the differences in microbiota composition between donor and recipient of fecal microbiota transplantation (FMT) as well as the importance of specific microbial species on immunotherapy outcome. Moreover, their studies suggest the potential of gut microbiome in colorectal cancer (CRC) diagnosis, on the basis of specific microbial species prevalence. They identified some alterations of the gut microbiota manifesting before extraintestinal cancers as well as associations between gut microbiota and breast cancer stages. They defined a PCR-based score (TOPOSCORE) able to predict melanoma, CRC, lung cancer patient response to immunotherapy, allowing to reduce costs and challenges associated with microbiota analyses. Moreover, leveraging the increasing microbiome information collected within the consortium, putative surrogate (endothelial, immune or metabolic) biomarkers of dysbiosis in the blood have been investigated, unveiling sMAdCAM-1 as a promising predictive biomarker of response to immunotherapy in different tumor types, and the power of longitudinal metabolomics to complement sMAdCAM-1 measurement and TOPOSCORE results in identifying dysbiotic patients who may benefit from

microbiota-targeted clinical interventions. Within the consortium, researchers have been also investigating in depth the long distant effects of the microbiome on extraintestinal tumors, by focusing on microbial-derived metabolites as diagnostic, prognostic and predictive tools. Moreover, a significant effort is being devoted to the definition of the healthy gut microbiome. The effort within the ONCOBIOME network has enabled to rapidly bring microbiome research to the clinical setting. Within this network, clinical trials have been initiated, testing the efficacy of FMT in combination with standard therapy for the treatment of advanced stage (renal cancer) patients, showing improved progression-free survival. Other clinical trials in lung cancer and melanoma patients investigating the potential of FMT in combination with first line standard therapy are ongoing. Moreover, clinical studies in the frame of ONCOBIOME showed efficacy of FMT from healthy donors –rather than from responders– in improving clinical outcome of melanoma patients receiving immunotherapy, thus facilitating the selection of potential donors. Furthermore, the ONCOBIOME consortium has been investigating the putative use with therapeutic scope of live biotherapeutics (probiotics, living microorganisms) and prebiotics (molecules stimulating gut microbial growth and activity) or dietary interventions to improve, by stimulating anticancer immune activity, therapy outcome in patients undergoing immunotherapy treatment.

During the covid19 pandemic we have witnessed a global collaboration among scientists worldwide. By sharing a common goal and crossing (metaphorically) borders, researchers joined forces to boldly face and fight a common enemy. Results of such a huge collaboration soon became visible, allowing us to exit the world health emergency.

Collaboration, discussion and exchange are the key to a rapid advancement of science. On one side, CAN.HEAL has provided useful practical recommendations for strengthening the crucial role of MTBs in the clinical setting. On the other side, ONCOBIOME has provided a large body of scientific evidence that inside the gut microbiota, valuable prognostic, diagnostic and predictive information are hidden, which can be revealed and clinically exploited.

What else can we learn from CAN.HEAL and ONCOBIOME?

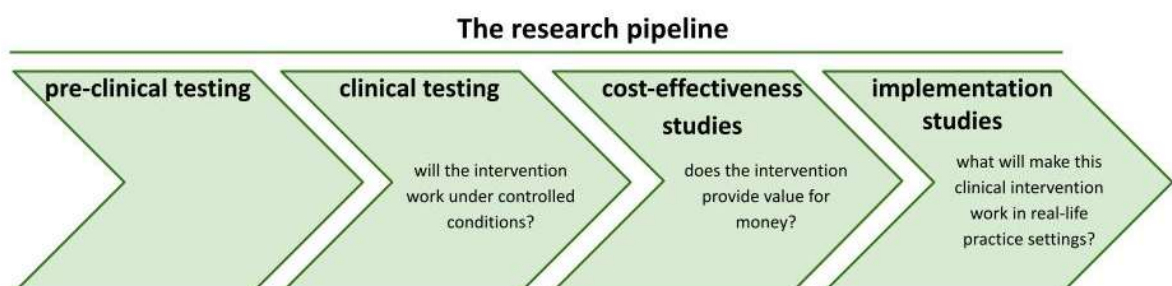
References. **1)** Impact of the ONCOBIOME network in cancer microbiome research. Laurence Zitvogel, Lisa Derosa, Bertrand Routy, Sibylle Loibl, Lucie Heinzerling, I. Jolanda M. de Vries, Lars Engstrand, ONCOBIOME Network, Nicola Segata & Guido Kroemer. *Nature medicine* 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03608-8. **2)** A decalogue of Molecular Tumor Board (MTB) recommendations from the CAN.HEAL Consortium. Gennaro Ciliberto, Ruggero De Maria, Patrizio Giacomini, Valentina Trapani, Martina Betti, Gabriele Bucci, Simonetta Buglioni, Lucia D’Auria, Roberta De Angelis, Arcangela De Nicolo, Celia Dupain, Nancy Frederickx, Maurizio Genuardi, Stefano Indraccolo, Monika Kolanowska, Luca Mazzarella, Frederique Nowak, Matteo Pallocca, Jeanesse Scerri, Alessandro Sgambato, Tomasz Stoklosa, Marc Van den Bulcke, Els Van Valckenborgh, Nikolas von Bubnoff, Massimo Zeuli, Maud Kamal, Christophe Le Tourneau. *European Journal of Cancer* 2025. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115433.

What's new in science?

Integrating genomic testing in clinical practice – scaling up from molecular tumor boards to nationwide programs.

Driven by the remarkable technological advances of the past decades, genomic testing has been rapidly entering the clinical setting, and technologies previously employed only in a research context have been entering the clinico-diagnostic setting, representing one of the pillars of precision medicine. Yet, some hurdles exist towards the full exploitation of information stored in genomic data for patient benefits, encompassing the handling of the huge amount of complex data collected, the interpretation of such data, until the actual integration of such knowledge in clinical practice, all within an ethical and legal framework. The creation of molecular tumor boards represents the first, small-scale actual effort to overcome such obstacles, leveraging the multidisciplinary expertise of all the professionals involved. Molecular tumor boards bring together expertise of oncologists, molecular biologists, biostatisticians and bioinformaticians, allowing for data discussion and translation of the digital information into patients' benefits, thus transforming the "random" interdisciplinary interaction into an organized and structured regular collaboration among professionals. Within a retrospective, single-institution analysis, IEO researchers assessed the clinical impact of discussing genomic data of metastatic breast cancer patients within interdisciplinary molecular

tumor boards, in a real world setting, showing that information collected enabled to offer to the patients additional therapeutic options, while still highlighting existing challenges and the need to increase the number of patients that may benefit from the genomic profiling. Indeed, major changes are required to scale up towards the widespread integration of genomic testing information into the healthcare system. In this regard, broad collaborative projects can play a key role. One example is the *Australian Genomics* project aimed at evaluating the impact and further fostering the integration of genomic analyses in the healthcare system. This study confirmed the clinico-diagnostic impact of genomic testing, along with the creation of infrastructures and data resources, thus leading the further implementation of genomic testing in healthcare. Importantly, the project allowed to identify key aspects to be addressed towards the full implementation of genomic testing in the healthcare system, which include three main aspects: 1. A multidisciplinary collaboration, within large networks; 2. the maximal expansion of genomic profiling to include the whole population; 3. effective leadership and fruitful collaboration between the healthcare system and policy makers.



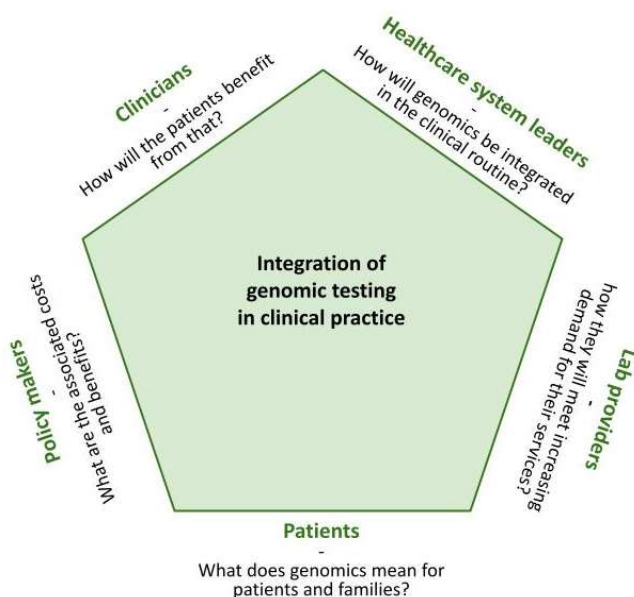
Integrating genomic tests in the healthcare system - the three main challenges.

1. A collaborative and multidisciplinary approach. The implementation of genomic testing requires multidisciplinary collaboration and integration of expertise among researchers, clinicians, genetic counselors, bioinformaticians, health economists, bioethicists, lawyers, along with patient associations (who bring their life experience), thus allowing to integrate different perspectives to gain a comprehensive picture of the whole problem, highlighting improvement points and priorities, which are likely to be at the intersection among disciplines rather than within a single field. The tight collaboration within such interdisciplinary networks can allow for the overlap between the different *phases of the research pipeline*, thus shortening the duration of the path from research to actual implementation in routine tests.

2. Equitable implementation of genomic testing. Socio-economic aspects are critical to ensure the widespread implementation of genomic testing in healthcare for all patients. In this regard, the creation of networks is critical; within these networks, each care center involved specifically manages the different micro-aspects according to its own situation, while all pointing to offering to patients the most advanced, optimized clinico-diagnostic approach (genomic testing), along with personnel training, and ultimately providing evidence for clinical utility and cost-effectiveness.

3. Effective leadership. Effective leadership is key to increasing integration of genomics in

healthcare, promoting communication among the different stakeholders –understanding the different needs of each group–, showing the ability to deal with both genomics “skeptical” and genomics “enthusiasts” –by supporting, at the same time, proactivity and traditional clinical practice, demonstrating the benefits of genomics to promote its diffusion–, within a continuously and rapidly evolving genomic landscape, in terms of technologies and knowledge.

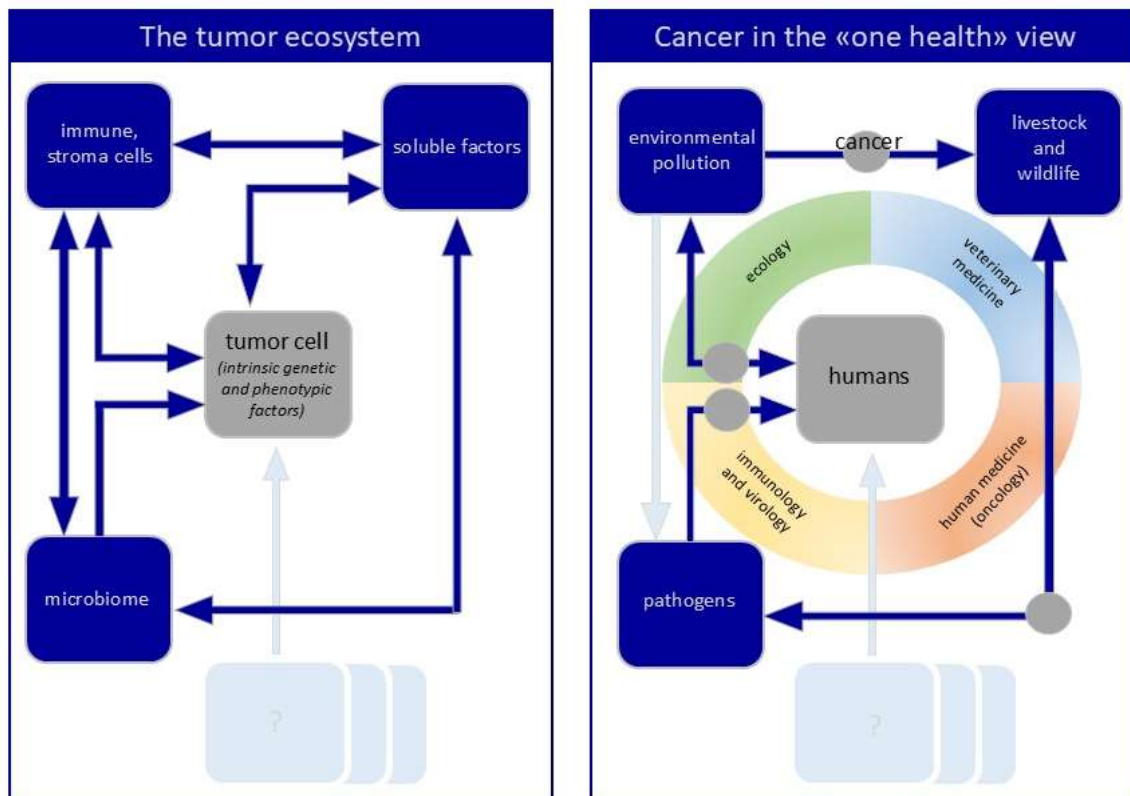


Challenges to the widespread integration of genomic testing in the healthcare system are multiple. However, fully catching the opportunities hidden behind the complexity –or the difficulties– will unleash the driving force towards the full implementation.

References. 1. Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance. Raffaella Casolino, Philip A Beer, Debyani Chakravarty, Melissa B Davis, Umberto Malapelle, Luca Mazzarella, Nicola Normanno, Chantal Pauli, Vivek Subbiah, Clare Turnbull, C Benedikt Westphalen, Andrew V Biankin. CA Cancer J Clin 2024. doi: 10.3322/caac.21825. 2. Molecular tumor board in patients with metastatic breast cancer. Luca Boscolo Bielo, Elena Guerini Rocco, Edoardo Crimini, Matteo Repetto, Mariano Lombardi, Cristina Zanzottera, Gaetano Aurilio, Massimo Barberis, Carmen Belli, Yinxiu Zhan, Elena Battaio, Talissa Katrini, Renato Marsicano, Paola Zagami, Beatrice Taurelli Salimbeni, Angela Esposito, Dario Trapani, Carmen Criscitiello, Nicola Fusco, Antonio Marra, Giuseppe Curigliano. Breast Cancer Res Treat 2025. doi: 10.1007/s10549-024-07535-z. 3. Using implementation science to navigate the complexity of integrating genomics into healthcare. Stephanie Best, Jeffrey Braithwaite, Ilias Goranitis, Danya F. Vears, Monica Ferrie, Clara L. Gaff, Andrew J. Mallett, Tiffany Boughtwood, Kathryn N. North & Zornitza Stark. Nature Medicine. doi: 10.1038/s41591-025-03588-9.

What's new in science?

What is the “One Health” approach to healthcare? A cancer-focused perspective.



In cancer research, considering cancer cells as part of a tumor ecosystem, including cancer cells as well as the tumor microenvironment and all its components, interacting and influencing each other, is now a well-established concept. Therefore, researchers are complementing *in vitro* experimental approaches with innovative technological tools and *in vivo* model systems including the microenvironmental or host systemic component in order to get a more detailed mechanistic understanding of the biological process, in a physiological and pathological context.

Similarly, the “One health” approach considers that human beings live in a complex environment, subject to shaping forces such as climate and human activities (such as pollution or more in

general anthropogenic actions), sharing space and resources with (companion, wild, livestock) animals. As a consequence, human health is influenced by all these factors. Therefore, the One health approach proposes a holistic view of human health, that is: To fully understand –and, whenever possible, predict– the effects of all these factors on human health, it is critical to consider all the actors in the play. The most straightforward example are vector-borne diseases, and diseases occurring when viruses commonly circulating (without causing harm) in some species, undergo the so-called “spillover”, infecting humans. The most known example for all of us is the SARS-CoV2 virus, which, from bats to pangolins to humans, has caused the recent covid19 pandemic. Among vector-borne diseases, the West Nile virus can be

mentioned, which, since its initial isolation, has spread, carried by mosquitoes, until reaching southern Europe, likely facilitated by climate change. However, despite the most evident and straightforward examples, researchers reckon that cancer should not be overlooked in the One health approach, for several reasons: Due to the interplay between infectious diseases and cancer (i), due to the novel cancer risks in wildlife, which can ultimately influence humans (ii), and for comparative oncology studies (iii).

Why should cancer be included in the “One health” approach?

i. Concerning the mutual interaction between cancer and infectious diseases, on one side, it is well known that some pathogens can cause cancer; one example is the causal association between human papillomavirus and head and neck cancer. On the other side, cancer can make patients more vulnerable to infectious diseases.

ii. Human activities are deeply affecting the world ecosystem. Human-generated pollution is known to increase wild animal mortality and, more recently, it has been proposed an effect of pollution on the general deterioration of wildlife health, which can ultimately pose a threat to human health. Indeed, the presence of human-derived contamination –including oncogenic substances– in natural habitats has raised concern regarding the risk posed to wild animal health. For instance, in aquatic environments, the presence of pollutants has been linked to cancers in wild animals. Cancer-bearing wild animals may be more susceptible to infectious diseases, becoming super-spreaders and thus altering the equilibrium in the ecosystem, ultimately increasing the risk of human infection. In addition to the increased

vulnerability to pathogens, transmissible cancers have been reported in animals (nine types of transmissible cancer types have been described so far), which can further contribute to the degradation of the ecosystem (that is, in turn threatening health of other animals in the ecosystem). All these conditions are worsened by our poor knowledge of all these factors and their interplay.

iii. Finally, comparative oncology can provide a great amount of information, through the parallel/comparative investigation of cancer-related oncogenic or suppressive mechanisms evolved and selected in animals and in humans. Understanding mechanisms through which evolution/natural selection has protected animals from cancer –including in environments highly enriched in natural or human-derived carcinogens–, by either preventing or mitigating cancer effect, on one side, may offer strategies therapeutically exploitable in humans and, on the other side, may aid in shedding light on the effects in animals of cancers induced by human activities.

Although the impact of all these factors disturbing the current equilibrium of the ecosystem is likely to be followed, in the long term by the establishment of a new equilibrium, until then, the unbalanced situation, accelerated by the human activities, is raising concern within the scientific community. Scientists are calling for greater attention to such interactions, which are poorly known and investigated, despite their likely strong impact on human life. To define all the factors involved and disentangle the direct and indirect associations linking all these aspects, a tight interdisciplinary interplay is needed.

Reference. On the need for integrating cancer into the One Health perspective. Antoine M. Dujon, Joel S. Brown, Delphine Destoumieux-Garzón, Marion Vittecoq, Rodrigo Hamede, Aurélie Tasiemski, Justine Boutry, Sophie Tissot, Catherine Alix-Panabieres, Pascal Pujol, François Renaud, Frédéric Simard, Benjamin Roche, Beata Ujvari, Frédéric Thomas. *Evolutionary applications* 2021. doi: 10.1111/eva.13303.

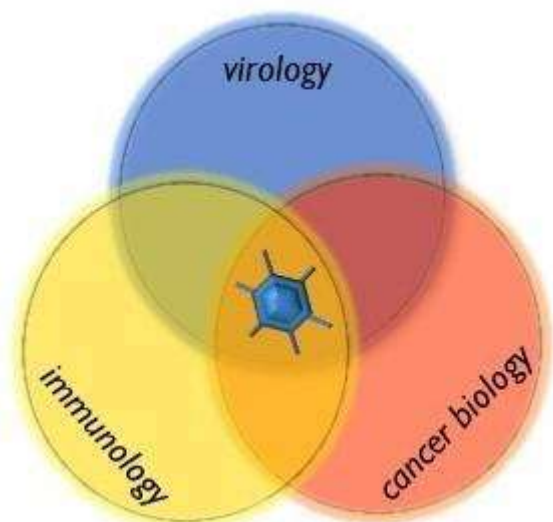
What's new in science?

At the intersection among virology, cancer biology and immunology, oncolytic viruses for cancer treatment.

Oncolytic viruses (OVs) are engineered viruses, deprived of disease-causing genes, which selectively infect cancer cells and, once inside the cell, replicate and, through the activation of a number of cell processes, cause cancer cell lysis/death. Tumor cell lysis leads, on one side, to the release of viral particles that can infect and kill other cancer cells and, on the other side, to the release of molecules and tumor cell debris that activate the antitumor immune response. Engineered OVs can also deliver molecules within the tumor mass (such as cytokines, produced from transgenes) that strengthen the anticancer immune system activity. Therefore, OV activity can fight cancer cells in many different ways, acting directly on the cancer cell, on the tumor microenvironment, or on the immune system. The rationale regarding the exploitation of OVs as an anticancer tool lay in case studies dating back to the beginning of the past century, reporting beneficial effects of influenza virus infection in leukemia patients. On one side, due to the defective (innate, such as the interferon response) antiviral pathways featuring tumor cells, attenuated viruses (such as OVs), even in their native (non-engineered) form, can replicate in tumor cells, while sparing normal cells; on the other side, OV specific engineering can be employed to enhance their tumor cell specificity. Adenovirus, vaccinia virus, and herpes virus are some examples of OVs that are engineered to be exploited as anti-cancer tools.

Oncolytic viruses in the clinics. Several preclinical studies have shown the potential of OVs, paving the way to clinical testing. For instance, on the basis of preclinical data indicating a synergy between OVs and chemotherapy, an engineered oncolytic herpes simplex virus encoding a molecule for immune activation (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) was locally

administered and tested in combination with neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer (triple-negative breast cancer), proving its efficacy and improving patient outcome. OVs have also been employed for glioma treatment. For instance, in the frame of a phase II trial, an engineered herpes virus was delivered intratumorally in adult patients with residual or recurrent disease, showing survival benefits (partial response or stable disease) and an overall good safety profile. An OV derived from polio and rhinovirus (a polio-rhinovirus chimera, PVSRIPO), recognizing a protein (CD155) widely expressed in solid tumors and in the tumor microenvironment, was tested in recurrent stage IV glioma, showing no neuronal damage and increased survival rate (as compared to patients treated with other standard treatments). Moreover, intratumoral injection of an engineered herpes simplex virus lacking the genes needed to replicate in the brain tissue was tested in pediatric recurrent or progressive gliomas, with an acceptable safety profile, and some response. An OV (talimogene laherparepvec, T-VEC, derived from herpes simplex virus) was the first –and so far the only



one– to be approved by the FDA, in 2015, for the treatment of advanced melanoma, resulting in improved, durable response in the frame of a phase III clinical trial.

Recently, researchers reported the development of a Newcastle Disease Virus (NDV, an RNA-based virus)-derived OV. In the frame of a clinical trial, this OV was injected (both intraperitoneally and intravenously) in 20 patients with advanced/metastatic cancer (hepatic cancer, ovarian cancer, rectal cancer, lung cancer, breast cancer, esophageal cancer, melanoma, and cervical cancer). Evaluating the possibility of OV intravenous administration is important due to its potential employment to interfere with the metastatic disease in advanced solid tumors. The results showed remarkable efficacy, without serious adverse events. The majority of these patients exhibited high (90%) disease control rate, with 1 patient achieving complete response, 6 patients displaying partial response; 11 patients in which disease remained stable after treatment, and 2 patients only showing disease progression. Notably, the treatment also promoted the secretion of immune system-activating molecules (cytokines) fostering antitumor activity without inducing cytokine release syndrome (namely, an over-activation of the immune system leading to severe systemic inflammation and even death).

Despite the encouraging preclinical results and few examples of clinical trials describing efficacy of OVs administered alone –along with an overall good safety profile–, OVs hold potential in synergistic approaches, as part of combination treatments especially with CART therapies and immune checkpoint inhibitors.

CART cells and oncolytic viruses - a powerful collaboration. CART cells showed remarkable efficacy in the treatment of hematological diseases. In this approach, T cells are usually isolated from patients, genetically modified to express receptors (CAR) enabling them to recognize and specifically target cancer cells, and re-injected in patients. However, despite their successful employment in the treatment of hematological malignancies, their efficacy in solid tumors has been so far rather limited, mostly due to issues related to identification of the optimal tumor antigen guiding CART cell activity, infiltration within the tumor mass, and persistence within the immunosuppressive tumor

microenvironment, ultimately leading to reduced efficacy. A number of approaches are being tested to overcome these issues. More recently, the combination of CART cells with oncolytic viruses has sparked interest. Indeed, combining these two strategies may improve efficacy of both approaches, addressing the limitations of CART-based therapy and strengthening the efficacy of OVs. In the frame of preclinical studies, OVs have been engineered to express antigenic molecules that, once delivered to infected cancer cells, could guide and enhance the efficacy of CART cells. The combination of OVs and CART could be also exploited to target the tumor microenvironment; for instance, researchers have engineered OVs to produce a protein (hyaluronidase) to degrade molecules (hyaluronic acid) in the dense tumor microenvironment, resulting in the increased drug delivery and immune cell infiltration, significantly improving antitumor efficacy. Therefore, preclinical studies have shown that the combination of OVs and CART represents a promising approach to improve therapy outcome. Despite the challenges posed by the translation of this approach from the preclinical to the clinical setting, and the need to carefully evaluate adverse events derived from the synergy between these two anticancer tools, the CART/OV combination is currently being clinically investigated for the treatment of HER2-positive solid tumors.

Oncolytic viruses and immune checkpoint inhibitors - further strengthening the patient's immune system. Despite the high variability in terms of efficacy among patients, immune checkpoint inhibitors (ICB)-based immunotherapy has allowed many patients to achieve remarkable improvements. Overall, ICB efficacy largely depends on the presence of immune infiltrating cells within the tumor mass. These highly infiltrated tumors are commonly referred to as “hot” tumors. “Cold” poorly infiltrated tumors are instead frequently non-responsive. Therefore, several approaches have been tested in order to transform “cold” tumors into “hot” tumors, and ultimately increase ICB therapy response. In this scenario, synergistic approaches combining ICB with OVs represent a promising strategy. Due to their effect in the recruitment of immune cells, OVs are likely to convert “cold” tumors into “hot” tumors, thus increasing response to ICB. For instance, clinical trials combining T-VEC with

ipilimumab showed greater efficacy when administered in combination than separately, with a tolerable safety profile, indicating that further investigation of such synergistic approaches may lead to significant improvement of patient outcome. Furthermore, in the frame of a multicentre phase I clinical trial, researchers have recently tested a herpes simplex-based oncolytic virus expressing molecules (IL-12, IL-15, IL-15Ralpha and PD1 and PDL1-blocking proteins) fostering the immune system activity, for the treatment of patients with advanced liver cancer. Their results showed no virus toxicity, and efficacy in modifying the tumor immune microenvironment, making immunotherapy-

resistant tumors sensitive to immune checkpoint inhibitors.

OVs can be leveraged in many different ways, to directly kill cancer cells, to express molecules enhancing immune system activity, to modify the immunosuppressive tumor microenvironment, ultimately potentially enhancing efficacy of other cancer therapies. Therefore, on one side, several studies have been focusing on the improvement of OV to be used in monotherapy; on the other side, the numerous possibilities of combination treatments render OV a powerful, highly flexible and potentially extremely effective tool.

References. **1)** Hyperacute rejection-engineered oncolytic virus for interventional clinical trial in refractory cancer patients. *Liping Zhong, Lu Gan, Bing Wang, Tao Wu, Fei Yao, Wenlin Gong, Hongmei Peng, Zhiming Deng, Guoyou Xiao, Xiyu Liu, Jintong Na, Desong Xia, Xianjun Yu, Zhikun Zhang, Bangde Xiang, Yu Huo, Dan Yan, Zhixin Dong, Fang Fang, Yun Ma, Guanqiao Jin, Danke Su, Xiuli Liu,1 Qiang Li, Hai Liao, Chao Tang, Jian He, Zhiping Tang, Shilai Zhang, Bingqing Qiu, Zhi Yang, Lihui Yang, Ziqin Chen, Mengsi Zeng, Ronghua Feng, Jiege Jiao, Yuan Liao, Tinghua Wang, Liangliang Wu, Zhengcheng Mi, Ziqun Liu, Si Shi, Kun Zhang, Wei Shi, Yongxiang Zhao.* Cell 2025. doi: 10.1016/j.cell.2024.12.010. **2)** Oncolytic virus and CAR-T cell therapy in solid tumors. *Eleonora Ponterio, Tobias Longin Haas, Ruggero De Maria.* Frontiers in Immunology 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1455163. **3)** Combining Oncolytic Viruses with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Kyle McGrath, Gianpietro Dotti.* Hum Gene Ther 2021. doi: 10.1089/hum.2020.278.

What's new in science?

The fight-or-flight response of cancer cells to oxidative stress.

Immune cells (neutrophils) within the tumor mass induce oxidative stress in the tumor microenvironment. Cancer cells respond to the increased oxidative stress by activating cell processes (Myc pathway, epithelial-to-mesenchymal transition) enabling them to escape away from regions of high oxidative stress, ultimately resulting in cancer cells leaving the primary tumor and metastasize ("**flight**"). Cancer cells characterized by specific mutations in the Nrf2 gene, instead, activate antioxidant defense mechanisms, remain in the tumor ("**fight**"), and survive.

Oxidative stress plays a key role in the tumor microenvironment, affecting malignant transformation, cancer cell survival and proliferation. Oxidative stress, due to the generation and accumulation of so-called reactive oxygen species (ROS), is not homogeneously distributed within the tumor mass, being more prominent in some regions and less marked in other areas. ROS are highly reactive molecules that can cause significant cell damage.

Researchers have recently developed a probe to measure and investigate oxidative stress heterogeneity within the tumor microenvironment. This probe leverages the antibody-drug technology that enabled the generation of immunotherapeutics such as trastuzumab deruxtecan and trastuzumab emtansine, which are constituted by an antibody targeting HER2 fused to a toxic compound to selectively kill cancer cells. The probe is constituted by an anti-HER2 antibody (for the targeting and specific binding to HER2-overexpressing cancer cells) fused to a fluorescent sensor to measure even low amounts of ROS (H₂O₂-specific).

In primary tumor sections, the probe bound to HER2-overexpressing cells allowing to detect extracellular ROS levels and revealing spatially heterogeneous distribution of ROS within the tumor mass. In particular, in the regions where ROS levels were particularly high, ROS exposure triggered cell processes enabling to escape oxidative stress (namely, the upregulation of Myc pathway, and the induction of a partial epithelial-to-mesenchymal transition –EMT–, a process

through which cells lose epithelial features and acquire mesenchymal traits) and migrate away from ROS-enriched tumor microenvironment regions. Cancer cells escaped from the primary tumor in clusters. Indeed, while exposure to extracellular ROS did not increase intracellular ROS levels, tumor cell clustering did, likely due to a reduced cell surface exposed to ROS. Therefore, EMT, migration and clustering represented a defense mechanism of cancer cells from high ROS levels, supporting the notion that ROS induce cancer cell dissemination. Also in in vivo preclinical models, exposure to ROS induced partial EMT and promoted the dissemination of tumor cell clusters.

Despite the increased ROS levels, the cellular ROS-producing enzymes were not upregulated, indicating a different source of ROS. The source of Myc/EMT-inducing increased ROS levels were intratumoral neutrophils. Indeed, neutrophils were highly abundant in tumor regions marked by high ROS levels. Neutrophil depletion significantly decreased the levels of ROS, mirroring the effect of the antioxidant catalase enzyme, while neutrophil enrichment resulted in increased ROS levels. Neutrophil depletion also resulted in reduced numbers of myc-overexpressing cells initiating EMT and leaving the primary tumor, highlighting the critical role of intratumoral neutrophils in generating ROS-enriched regions that promoted tumor cell migration.

In some cancers, hyperactivating mutations in the Nrf2 gene equipped cells with ROS defense mechanisms enabling them to cope with the oxidative stress typically present within the tumor

masses. Therefore, while ROS-stimulated cells commonly underwent EMT and escaped from microenvironmental ROS, migrating away (“flight”), Nrf2-mutated cells, which upregulated antioxidant defense mechanisms, did not; these cells remained in the tumor to “fight” oxidative stress.

The effect of ROS on metastasizing cells depended on the tumor type: Reduced ROS levels (e.g., due to NAC treatment or, better, catalase, specifically buffering extracellular ROS) decreased the number of distant metastases in some tumor types, did not exert any effect in others, and increased the number of distant metastases in some others, suggesting that, in the metastatic dissemination cascade, the effect of ROS may be stage-specific

and depend on a balance between the migration-promoting effect of ROS and the inhibitory impact of ROS on circulating tumour cell survival. This balance may differ across cancer types. Notably, in non-transformed cells, high ROS levels did not induce Myc or EMT, suggesting that this mechanism is more likely to be involved in tumor progression/metastasization than in tumor onset.

Conclusions. This study offers valuable insight into the role of oxidative stress in tumor progression and provides a useful technological tool to explore the role of ROS in the tumor ecosystem. Such a knowledge may unveil ROS-related targetable mechanisms to be exploited in a therapeutic setting to prevent metastatic dissemination (or other ROS-related cell processes).

Reference. Intratumour oxidative hotspots provide a niche for cancer cell dissemination. Yoshifumi Ueda, Shigeki Kiyonaka, Laura M Selfors, Keisuke Inoue, Hiroshi Harada, Tomohiro Doura, Kunishige Onuma, Makoto Uchiyama, Ryuhei Kurogi, Yuji Yamada, Jiacheng H Sun, Reiko Sakaguchi, Yuki Tado, Haruki Omatsu, Harufumi Suzuki, Mike Aoun, Takahiro Nakayama, Taketoshi Kajimoto, Tetsuya Yano, Rikard Holmdahl, Itaru Hamachi, Masahiro Inoue, Yasuo Mori, Nobuaki Takahashi. Nat Cell Biol 2025. doi: 10.1038/s41556-025-01617-w.

What's new in science?

Intermittent fasting increases efficacy of neoadjuvant chemotherapy in overweight/obese early stage triple-negative breast cancer patients.

A reduced calorie intake has shown anticancer effects in *in vivo* preclinical models, through a direct effect on cancer cell metabolism and on the activity of immune cells in the tumor microenvironment. Moreover, increasing evidence indicate the potential of dietary approaches, in combination with standard chemo- or immuno- therapy, displaying promising results in different tumor types.

In the frame of the first phase II BREAKFAST clinical trial, researchers investigated the efficacy of caloric restriction –specifically, intermittent fasting– in combination with chemotherapy (anthracycline-cyclo-phosphamide-taxane), with or without metformin (the antidiabetic compound already showing antitumor efficacy, in preclinical models, by acting synergistically with glucose deprivation), in the neoadjuvant setting, in early stage triple-negative breast cancer (TNBC) patients.

The authors showed that caloric restriction increases efficacy of chemotherapy in the neoadjuvant setting, through the modulation of both systemic and tumor cell metabolism, as well as through the regulation of intratumor immune cell activity. Conversely, in this setting, metformin did not have significant effects. These results provide additional evidence that caloric restriction is a feasible approach to improve neoadjuvant chemotherapy efficacy, worthy of further investigation. Furthermore, this work offers further proof supporting the safety of caloric restriction, which has been criticized in the past due to the potential related side effects, by demonstrating, for instance, that the previously reported effects on muscle loss are only transient. Moreover, the authors highlight that putative caloric restriction-related adverse events could be managed with the aid of clinicians and nutritionists.

“in the frame of the first phase II BREAKFAST clinical trial, researchers showed that caloric restriction –specifically, intermittent fasting– increases efficacy of chemotherapy in the neoadjuvant setting, in early stage triple-negative breast cancer (TNBC) patients, through the modulation of both systemic and tumor cell metabolism, as well as through the regulation of intratumor immune cell activity”

The study included 30 early stage TNBC patients. About half of them (13) underwent chemotherapy along with cycles of caloric restriction (CR), before surgery, while the others (17) received metformin in addition to chemotherapy and CR. CR consisted of a 5-day, plant-based, low-calorie (about 600 Kcal on day 1; about 300 Kcal from day 2 to day 5), low-protein, low-carbohydrate diet. Although severe adverse events were quite frequent (70%), those attributed to CR were rare. Overall, the treatment (either with or without metformin) increased

patient clinical response (57% probability of complete response, defined as the absence of residual invasive disease on the basis of surgical tumor samples and lymph nodes evaluation) as compared to standard rates (that is, patients usually treated, before surgery, with chemotherapy only). Long-term clinical outcome (namely, event-free survival and overall survival at 3 years) was higher (that is, 79%) as compared to that of patients usually treated with chemotherapy only (66%). CR resulted in a

reduction of the body mass index (BMI), which was more evident in obese/overweight patients than in normal weight patients, reducing total adipose tissue, visceral adipose tissue, subcutaneous adipose tissue, and skeletal muscle; however, only visceral adipose tissue loss remained after the end of CR. Although not statistically significant, they observed a higher probability of obese/overweight patients (before initiating CR) to show complete clinical response to treatment as compared to normal weight patients, indicating an effect of BMI on treatment efficacy.

Analyses of patients' tumor samples highlighted an overall CR-induced increased immune infiltration of tumor samples, and, in particular, an increase of intratumoral dendritic cells, NK cells, T cells (both CD8 and CD4), T helper cells in patients that achieved complete clinical response.

Next, they delved into the effect of CR on metabolism: Systemically, they observed a CR-induced reduction in blood levels of glucose, growth factors, and lactate dehydrogenase (LDH), independent from metformin administration, which was reversed at the end of CR. Regarding tumor cell metabolism, CR deeply altered tumor cell metabolism, reducing the activity of pathways related to glucose metabolism, glycolysis, tricarboxylic acid (TCA) cycle, and OXPHOS, mTORC1 activity and protein synthesis; such pathways were not reduced, instead, in tumor samples from control patients (from a different

clinical trial, undergoing neoadjuvant chemotherapy without CR or metformin).

Notably, CR-induced changes in tumor and systemic metabolism were related to patient treatment outcome: Systemically, the reduction of CR-related blood LDH levels was more evident in patients who achieved clinical response as compared to those who did not; moreover, greater LDH reduction correlated with higher rates of clinical response. In the tumor, the down-regulation of metabolic pathways occurred only in patients undergoing clinical response. Metformin addition to the treatment regimen did not have significant effects. Consistently, the expression levels of genes related to glucose metabolism, glycolysis, pyruvate metabolism were reduced in all patients achieving clinical response, independently from their BMI (before treatment), but was significantly different only in women achieving complete clinical response and having a high BMI. High resolution (single cell) analyses showed the downregulation of glucose metabolism-related genes in cancer cells (identified on the basis of copy number alterations), myeloid cells and pericytes within the tumors of patients displaying clinical response; those same genes were, instead, upregulated in patients who did not achieve complete clinical response. Importantly, non-malignant epithelial and immune (B and T) cells did not show any significant (up- or down-) modulation of these metabolic pathways.

Reference. Early downmodulation of tumor glycolysis predicts response to fasting-mimicking diet in triple-negative breast cancer patients. *Francesca Ligorio, Andrea Vingiani, Tommaso Torelli, Caterina Sposetti, Lorenzo Drufuca, Fabio Iannelli, Lucrezia Zanenga, Catherine Depretto, Secondo Folli, Gianfranco Scaperrotta, Giuseppe Capri, Giulia V. Bianchi, Cristina Ferraris, Gabriele Martelli, Ilaria Maugeri, Leonardo Provenzano, Federico Nichetti, Luca Agnelli, Riccardo Lobefaro, Giovanni Fuca`, Giuseppe Fotia, Luigi Mariani, Daniele Morelli, Vito Ladisa, Maria Carmen De Santis, Laura Lozza, Giovanna Trecate, Antonino Belfiore, Silvia Brich, Alessia Bertolotti, Daniele Lorenzini, Angela Ficchi`, Antonia Martinetti, Elisa Sottotetti, Alessio Arata, Paola Corsetto, Luca Sorrentino, Mattia Rediti, Giulia Salvadori, Saverio Minucci, Marco Foiani, Giovanni Apolone, Massimiliano Pagani, Giancarlo Pruneri, Filippo de Braud, Claudio Vernieri.* Cell Metabolism 2024. doi: 10.1016/j.cmet.2024.11.004.

What's new from IEO researchers?

Mechanisms of cell sensitivity to therapies inhibiting the mitotic checkpoint.

By ensuring the correct chromosome segregation at cell division, the mitotic checkpoint (aka spindle assembly checkpoint, SAC) controls cell division. Therefore, drugs inhibiting the SAC cause errors in chromosome segregation, chromosome instability, and ultimately cell death. Therefore, SAC inhibitors –such as MPS1 inhibitors– are currently in (phase I and II) clinical trials for the treatment of solid cancers, either alone or in combination with other drugs.

In the frame of a collaboration with Ben-David's and Foijer's groups, researchers - including Stefano Santaguida (group leader at the department of experimental oncology of IEO and Professor of Molecular Biology at the University of Milan) together with Marica Rosaria Ippolito and Sara Gianotti, scientists in the Santaguida's lab) investigated the mechanisms underlying cell response to SAC inhibition, unveiling the key role of cdc20 protein in the sensitivity to these drugs of normal and especially aneuploid cells.

By revealing crucial mechanisms of cell sensitivity/resistance to inhibitors currently in clinical development for the treatment of solid tumors and identifying the crucial role of cdc20 protein, in normal and in aneuploid cells, first, the authors expanded our current

Inhibitors of mitotic checkpoints in clinical trials.

MPS1 is a key protein of the SAC, ensuring the correct chromosome segregation. Therefore, inhibiting MPS1 activity represents an interesting therapeutic option to increase the levels of aneuploidy linked to errors in chromosome segregation over a certain unbearable threshold, thus leading to cell death. MPS1 inhibitors are thus being investigated as anticancer therapies. Preclinical studies showed that triple-negative breast cancer cultures are sensitive to MPS1 inhibitors and in patient-derived (xenografts) models, the co-administration of paclitaxel synergized in halting tumor growth. More recently, based on preclinical evidence, clinical trials have been investigating efficacy of MPS1 inhibitors (CFI-402257, potent, highly selective and orally active inhibitor) in advanced solid tumors and the results of the first in-human phase I study revealed tolerability and safety of this inhibitor as monotherapy or in combination with fulvestrant in (HR+/HER2-) breast cancer. The treatment induced some response. Based on the results of this study by Zhen et al., could cdc20 expression be exploited as a marker of response?

knowledge regarding the significance of mitotic checkpoints; such knowledge may be exploited for the development of new therapies. The increased expression of cdc20 protein may represent an adaptation mechanism of cells under stress; a way to survive despite anomalies at the level of the mitotic spindle. However, while conferring a survival advantage to the cells, this adaptation mechanism (through the increased expression of cdc20) makes cells sensitive to drugs inhibiting the SAC: If cells manage to survive despite anomalies by increasing cdc20 expression, the parallel inhibition of the SAC leads to an excessive stress, causing cell death. The cells with high cdc20 levels are indeed sensitive to the treatment with SAC inhibitors. In the absence of cdc20, the level of stress induced by the treatment is tolerable for the cells (thanks to a prolonged mitosis) and cells survive treatment; they are therefore resistant. All that suggests that not only could modulating cdc20 expression represent a potential new therapeutic strategy, in combination with SAC inhibitors, but it may also be a marker of patient sensitivity to these inhibitors, overall and more precisely in highly aneuploid tumors.

TELL ME MORE!

Through the screening of genes/pathways involved in cell sensitivity/resistance to SAC inhibitors, the authors found that while Cdc20 expression made cells sensitive to SAC inhibition, loss of Cdc20 protein conferred to cells resistance to SAC inhibition.

Previous studies demonstrated the link between cell resistance to SAC inhibitors and the expression of a gene signature associated with the APC/C complex. The authors found that Cdc20 was part of the APC/C complex signature and the ability of this signature to predict cell sensitivity to SAC inhibitors was mostly due to Cdc20 expression: So, independently from the expression of APC/C complex, Cdc20 expression was a predictor of sensitivity to SAC inhibitors.

Aneuploid cells have been previously shown to react differently to SAC inhibitors. Indeed, while being initially more resistant, they progressively become more sensitive. In-depth analyses in

aneuploid cells revealed that the reason for the different behavior of aneuploid cells to SAC inhibitors was linked to the higher expression level of Cdc20 in aneuploid cells, further demonstrating the key role of Cdc20 in cell sensitivity to SAC inhibitors.

Mechanistically, Cdc20 overexpression characterizing aneuploid cells was associated with high chromosome instability and when, instead, Cdc20 expression was lost, SAC inhibitor-induced chromosome instability was significantly reduced. Indeed, in SAC inhibitor-treated cells, Cdc20 loss resulted in prolonged mitosis to enable the cell to correct the errors on the mitotic spindle, ultimately affecting the overall chromosome instability (induced by SAC inhibition) and allowing for increased aneuploid cell survival (that is, resistance) to SAC inhibitors. Conversely, Cdc20-overexpressing aneuploid cells displayed sensitivity to SAC inhibitors.

Reference. High CDC20 levels increase sensitivity of cancer cells to MPS1 inhibitors. Siqi Zheng, Linoy Raz, Lin Zhou, Yael Cohen-Sharir, Ruifang Tian, Marica Rosaria Ippolito, Sara Gianotti, Ron Saad, Rene Wardenaar, Mathilde Broekhuis, Maria Suarez Peredo Rodriguez, Soraya Wobben, Anouk van den Brink, Petra Bakker, Stefano Santaguida, Floris Fojier & Uri Ben-David. EMBO reports 2024. doi: 10.1038/s44319-024-00363-8.

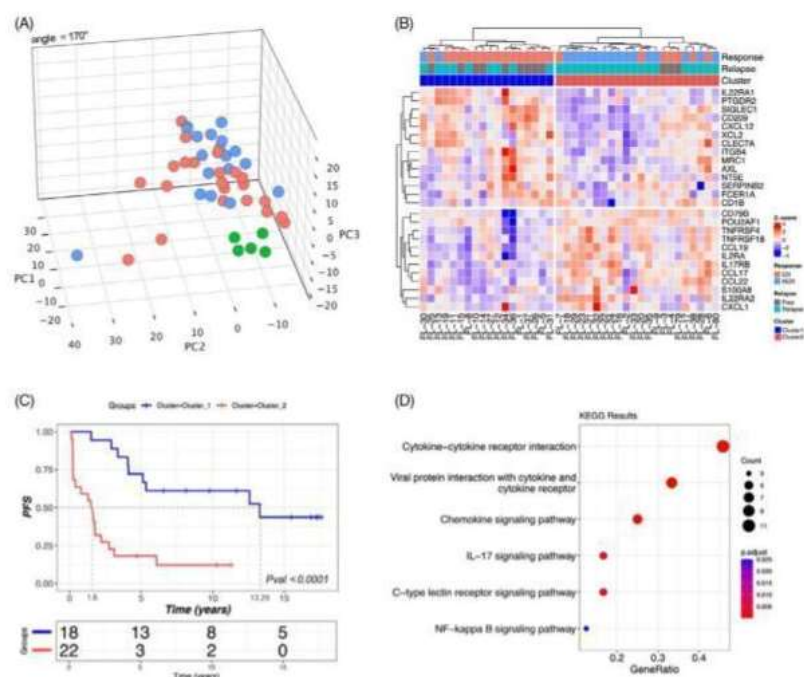
What's new from IEO researchers?

An immune gene signature identifies follicular lymphoma patients who can achieve long-term benefits with chemotherapy-free rituximab treatment.

Despite the improvement of follicular lymphoma (FL) patient survival achieved thanks to the advances in the medical field, this disease still remains chronic and incurable. Although clinical trials have shown safety and efficacy of single agent rituximab –an anti-CD20 antibody– induction immunotherapy followed by consolidation therapy, with a sizeable fraction of patients experiencing long term disease control, rituximab has shown better efficacy when administered along with chemotherapy, with improved progression-free survival as compared to rituximab alone.

In a recent study, researchers headed by Enrico Derenzini – Group leader of the department of experimental oncology of IEO and Head of the Oncohematology Division at IEO– explored the efficacy of rituximab as first-line treatment in FL patients and analyzed in detail the immune microenvironment factors influencing treatment efficacy. In the frame of this retrospective study, the authors identified an immune gene signature associated with long-term patient response to a chemotherapy-free treatment.

The gene signature identifies patients with higher chances of responding to therapy (thus enabling to selectively administer this treatment to those patients only), and could potentially allow to avoid the high toxicity of chemotherapy, without the risk of negatively influencing patient survival. Therefore, despite the limited number of patients included in the analysis, this is the first study identifying a biomarker/gene signature predicting benefits of a chemotherapy-free immunotherapeutic (rituximab alone) treatment in FL patients.



TELL ME MORE!

The retrospective study included 81 FL patients treated at IEO in the past 20 years or so. Half of the

patients were treated with rituximab as front-line, single agent (induction therapy), and then

maintained under observation; the other half were treated with rituximab as frontline, single agent, and then administered additional doses or rituximab as consolidation therapy.

Since the mechanism of action of rituximab is based on antibody-dependent cytotoxicity through immune cell activity, they hypothesized a crucial involvement of the immune microenvironment and, by employing patients' lymph node tissues before treatment initiation (40 patients of the total cohort), they characterized the immune microenvironment factors and correlate them with complete response (CR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The characterization of the immune microenvironment was performed by using a gene panel (the PanCancer Immune Profiling gene panel), which measures the expression level of 730 immune genes. The analysis revealed 26 genes significantly associated with CR. These were genes belonging to regulatory T cells (Tregs), NK cells and cytokine-chemokine signalling pathways. Among

these, 14 genes were grouped into an ImmunoSignature (ImSig), which allowed to distinguish patients at high risk of treatment failure from those at low risk of treatment failure, independently from clinical variables and, in particular, identified patients with long term disease remission. The predictive power of ImSig was validated through *in silico* analyses on publicly available data of FL patients treated with chemo-immunotherapy.

In-depth gene panel-based characterization of the immune microenvironment showed that the only cells differentially abundant in high risk as compared to low risk patients were Tregs, which were enriched in the high risk group. Notably, higher levels of Treg cells (as found in ImSig-based high risk patients), which are indicative of an immunosuppressive microenvironment, were associated with worse PFS. These results were confirmed by immunohistochemistry with markers (FOXP3) of Tregs.

Reference. Immune Signatures Identify Patient Subsets Deriving Long-Term Benefit From First-Line Rituximab in Follicular Lymphoma. *Ginevra Lolli Alessandro Davini Valentina Tabanelli Maria Rosaria Sapienza Federica Melle, Giovanna Motta, Marcello Del Corvo, Angelica Calleri, Anna Vanazzi, Paulina Nierychlewska, Alessio Maria Edoardo Maraglino, Marta Castelli, Maria Chiara Quattrocchi, Roberto Chiarle, Stefano Pileri, Corrado Tarella, Enrico Derenzini.* EJHaem 2025. doi: 10.1002/jha2.1103.

What's new from IEO researchers?

Targeting metastases with radiotherapy – from the RADIOSA clinical trial, a more effective combination.



Barbara Alicja Jereczek-Fossa



Giulia Marvaso

In the frame of the phase II randomized RADIOSA clinical trial, conducted at IEO, Giulia Marvaso, Giulia Corrao and colleagues, headed by Barbara Alicja Jereczek-Fossa –Director of IEO Division of Radiotherapy and full professor of Radiation Oncology at the University of Milan– investigated efficacy of a short duration (6 months) systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) along with metastases-targeted stereotactic body radiation therapy (SBRT) in metastatic (hormone-sensitive) prostate cancer patients as compared to SBRT only.

Previous studies explored efficacy of SBRT for the treatment of metastatic lesions or the potential of a combined administration of SBRT and ADT in metastatic prostate cancer patients and scientific evidence supported the employment of SBRT in this setting, enabling to delay the administration of ADT which, despite being beneficial, often results in the worsening of patients' quality of life. However, until now, no *ad hoc* analyses were performed to evaluate specifically the effects of a short duration ADT administration in combination with SBRT. The results of the RADIOSA trial demonstrated a greater efficacy of this therapeutic approach as compared to SBRT only. Moreover, even when comparing their results with previous studies investigating ADT therapy only, the combination treatment appeared more effective.

Indeed, although the researchers initially planned to enrol a higher number of patients, the remarkable benefits of the combined treatment observed during the study made them interrupt the enrolment, as it felt no ethical to continue the treatment of patients with SBRT only when the combination appeared more effective.

Patient treatment is always a fine balance between benefits, toxicity and potential worsening of quality of life, between overtreatment and undertreatment. These results indicate that SBRT and short duration ADT administration may represent an improved, optimized therapeutic option for these patients, halfway between intensified and de-intensified treatment. However, biomarker-guided selection of patients may enable to personalize treatment and define the best treatment option (SBRT only or SBRT and ADT) in carefully selected patient subgroups.

TELL ME MORE!

Enrolled patients, priorly treated for their primary tumor (with either surgery or radiotherapy), with either 1, 2 or 3 metastatic lesions, were randomly assigned to receive either SBRT only (51 patients), directed to all metastatic sites detected, or SBRT in combination with two injections of ADT (specifically, luteinising hormone-releasing hormone analogue) over a 6-month period (51 patients).

Efficacy. Treatment efficacy was evaluated in terms of time to disease recurrence (progression-free survival, PFS), in order to easily compare the results with existing literature. At a 31-month follow-up, 59% of the patients treated with SBRT only exhibited disease recurrence as compared to

only 49% of the patients treated with both SBRT and ADT. At 1-year follow-up, the difference between the two patient groups was even more evident, with PFS rates of 63% in SBRT only as compared to 96% in SBRT and ADT. The risk of disease recurrence with more than 3 metastatic lesions was higher in patients treated with SBRT only; however, patients undergoing combined treatment had higher risk of distant recurrence.

Safety. Overall the combined treatment appeared to be safe. No treatment discontinuation due to toxicity was needed and one patient only experienced grade 3 adverse events (the others exhibited grade 1 or 2 adverse events).

Reference. ADT with SBRT versus SBRT alone for hormone-sensitive oligorecurrent prostate cancer (RADIOA): a randomised, open-label, phase 2 clinical trial. *Giulia Marvaso, Giulia Corrao, Mattia Zaffaroni, Maria Giulia Vincini, Chiara Lorubbio, Sara Gandini, Cristiana Fodor, Sofia Netti, Dario Zerini, Stefano Luzzago, Francesco Alessandro Mistretta, Konstantinos Venetis, Giulia Cursano, Tiziana Burla, Ketti Mazzocco, Federica Cattani, Giuseppe Petralia, Nicola Fusco, Gabriella Pravettoni, Gennaro Musi, Ottavio De Cobelli, Chad Tang, Piet Ost, David A Palma, Roberto Orecchia, Barbara Alicja Jereczek-Fossa.* Lancet Oncol 2025. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00730-7.

What's new from IEO researchers?

Radiotherapy, immunotherapy and gut microbiota: A winning collaboration.

Radiotherapy is known to alter the gut microbiota composition and the microbiota has been previously shown to influence clinical response to immunotherapy.

In the frame of an international collaboration, researchers, including Nicola Segata –group leader at the department of experimental oncology of IEO and professor at the University of Trento– show that the gut microbiota is able to improve efficacy of the combined treatment with low dose radiation specifically

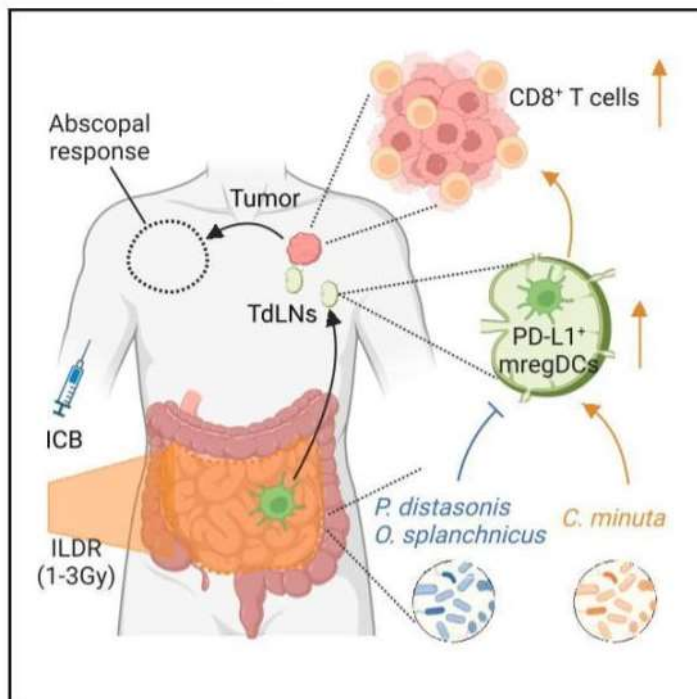


Image from Chen, Levy et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

targeted at intestinal sites (intestinal low-dose irradiation, ILDR) and (immune checkpoint inhibitors -ICI- anti-PD1) immunotherapy. In particular, the administration of microbial species of the *Christensenellaceae* family (specifically, *C. minuta*) was sufficient to improve therapy efficacy. They described the biomolecular mechanisms underlying the gut microbiota-modulated antitumor effect of ILDR and ICI combination, showing that the treatment affects the intratumoral presence and activity of immune cells (dendritic cells) which, along with the gut microbiota-modulated changes in blood metabolite levels induced by the treatment, ultimately promote antitumor T cell activity.

Firstly, this work demonstrates the possibility to modulate and improve efficacy of ILDR and immunotherapy combination through the modulation of the gut microbiota; moreover, the researchers identify the specific gut microbiota species involved. They also unravel the role of

metabolism in this scenario, revealing the microbiota-induced systemic metabolism changes affecting immune system activity. In a translational perspective, these findings can be leveraged to select patients likely to respond to this treatment (namely, those whose gut microbiota is enriched with *C. minuta*) as well as to improve treatment efficacy through the modulation of the gut microbiota (namely, by *C. minuta* administration).

TELL ME MORE!

Several studies indicate that radiotherapy has antitumor effects beyond the targeted region, at distant sites: The so-called “abscopal effect”. Within this study, metastatic cancer patients received radiotherapy at all –but one– metastatic sites and (anti-PD1) immunotherapy; microbiota composition in stool samples was analyzed from the beginning until the end of the study.

Before treatment initiation (at baseline), gut microbiota composition –in terms of number and abundance of different species– was comparable between responders and non-responders; that is, metagenomic analyses highlighted few yet non-significant differences.

Parallel metabolomic analyses of blood samples allowed to highlight treatment-induced systemic

differences. In particular, IL7 was absent in responders and present in non-responders, whereas IFN γ was present in responders and absent in non-responders. The differential abundance of these two cytokines was not linked to detectable differences in the overall microbiota composition.

The patients receiving *low dose* radiotherapy (intestinal low-dose irradiation, ILDR) specifically targeted to the metastatic lesions in the abdominal region, along with ICI, showed better survival. Similarly, in *in vivo* preclinical models, low dose intestinal irradiation resulted in a clinical response if administered along with anti-PDL1 therapy, indicating that ILDR enhanced the effect of immunotherapy.

Due to the known detrimental dysbiosis-inducing effect of radiotherapy on the gut microbiota, the authors tried to further improve the efficacy of ILDR+ICI combination in preclinical models by restoring gut microbiota composition through fecal microbiota transplant (FMT). Analyses of the donors' gut microbiota composition whose FMT successfully enhanced treatment efficacy unravelled significant differences in microbiome composition. For instance, immunotherapy efficacy was heightened when the microbiome for the FMT was enriched in species of the *Christensenellaceae* family. Further analyses revealed that the administration of the *C. minuta* 601 strain of the *Christensenellaceae* family remarkably boosted anticancer efficacy of ILDR and anti-PDL1 combined treatment, while not having any effect on ILDR alone. Conversely, other species, normally associated with non-responders, countered the anticancer effect of ILDR + anti-PDL1.

Mechanistically, low dose ILDR boosted anti-PD1 efficacy by increasing tumor infiltration by T cells;

notably, higher doses resulted in higher numbers of exhausted T cells. Moreover, ILDR increased the dendritic cell emigration from the intestinal to the mesenteric lymph nodes (known to be required for ICI therapy efficacy), which was also further enhanced by administration of the gut microbe *C. Minuta*. Results of experiments with *in vitro* co-culture of irradiated dendritic and T cells suggest that ILDR stimulates T cells through a metabolic effect: Namely, ILDR increased the abundance of specific metabolites, which in turn enhanced antigen presentation by dendritic cells, ultimately resulting in improved T cell-mediated antitumor activity.

Notably, in patients, the abundance of these immunostimulatory blood metabolites associated with ILDR/dendritic cells/antitumor efficacy correlated with the prevalence of species of the *Christensenellaceae* family in the gut microbiota, in particular *C. Minuta*, suggesting that the greater efficacy of low dose ILDR and anti-PD1 therapy is due to the convergence of two mechanisms: On one side, ILDR increased dendritic cell migration from the intestinal lymph nodes to the mesenteric lymph nodes, resulting in enhanced antitumor immune activity; on the other side, the gut microbiota –specifically, *C. minuta*– increased immunostimulatory metabolites and decreased immunosuppressive metabolites, resulting in the activation (antigen presentation) of T cells and the ultimate enhancement of antitumor immune activity. Interestingly, preliminary results collected in the frame of a phase II clinical trial showed that low dose ILDR in patients resistant to anti-PD1 therapy improved patient clinical response (resulting in 2 partial responses, 3 stable disease, 3 progressive disease), indicating that, through the mechanism described, ILDR may enable to overcome ICI resistance.

Reference. Low-dose irradiation of the gut improves the efficacy of PD-L1 blockade in metastatic cancer patients. Jianzhou Chen, Antonin Levy, Ai-Ling Tian, Xuehan Huang, Guoxin Cai, Marine Fidelle, Conrad Rauber, Pierre Ly, Eugénie Pizzato, Lisa Sitterle, Gianmarco Piccinno, Peng Liu, Sylvère Durand, Misha Mao, Liwei Zhao, Valerio Iebba, Hannah Felchle, Anne-Laure Mallard de La Varenne, Julius Clemens Fischer, Simon Thomas, Tim F Greten, Jennifer C Jones, Cecilia Monge, Sandra Demaria, Silvia Formenti, Lorenzo Belluomini, Valeria Dionisi, Christophe Massard, Pierre Blanchard, Charlotte Robert, Clément Quevrin, Eloise Lopes, Céline Clémenson, Michele Mondini, Lydia Meziani, Yizhou Zhan, Chengbing Zeng, Qingxin Cai, Daphne Morel, Roger Sun, Pierre-Antoine Laurent, Monica Mangoni, Vanessa Di Cataldo, Chiara Arilli, Maike Trommer, Simone Wegen, Sebastian Neppel, Rachel P Riechelmann, Marcos P Camandaroba, Elson Santos Neto, Pierre-Edouard Fournier, Nicola Segata, Peter Holicek, Lorenzo Galluzzi, Aitziber Buqué, Carolina Alves Costa Silva, Lisa Derosa, Guido Kroemer, Chuangzhen Chen, Laurence Zitvogel, Eric Deutsch. Cancer Cell 2025. doi: 10.1016/j.ccell.2025.02.010.

What's new from IEO researchers?

Gut microbiome – How does it change according to age, geography, disease?

The advances of DNA sequencing technologies, metagenomics and computational analyses have contributed significantly to the in-depth investigation of the gut microbiome, in the context of (that is, in relation with) human health and disease, revealing the association with a number of factors such as age, human lifestyle, host genetics and phenotype. However, a comprehensive picture that considers the genetic variability of microbes belonging to the same species is still missing, mainly due the need of higher resolution analyses to

define the genetics of gut microbiome members at the level of single strains, and the large sample size required to handle such variability.

In a recent paper by Andreu-Sanchez et al. published in *Cell*, researchers headed by Nicola Segata –Group leader of the department of experimental oncology of IEO and full professor at the University of Trento– describe the interpersonal gut microbiome variability, through the analysis, by metagenomic approaches, of data from 94 studies, across 42 countries and 6 continents, encompassing 24,829 individuals from birth to 107 years of age. They detailed, with a high level of resolution, how the genetic and phylogenetic characteristics of the gut microbiome vary among different geographic locations, in relation with human traits and environmental variation. Their studies also unveiled associations

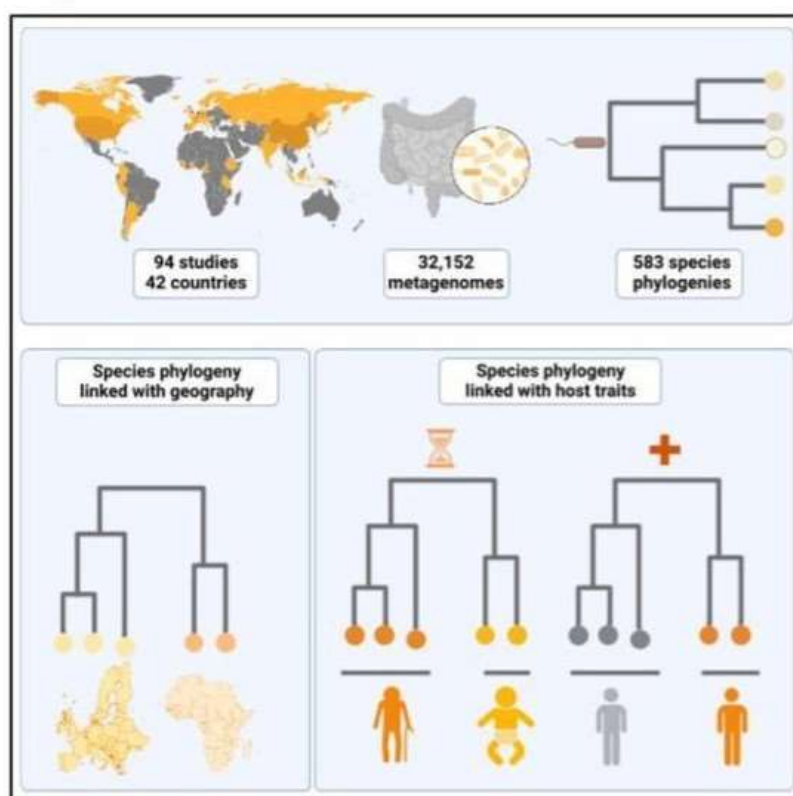


Image from Andreu-Sanchez et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

between microbiome and geography, anthropometric factors –such as age–, human metabolism, and diseases such as colorectal cancer, melanoma and prostate cancer. Their study showed that the strains of most microbiome species are highly similar among individuals of the same continent, but very different between children (until 2 years of age) and adults; some specific strain types were also more abundant in the elderly and some correlated with metabolism. Finally, researchers observed a specific association between some genetic subtypes of the gut microbiota and colorectal cancer, independently from geographic location, and the high prevalence in the gut of the same genetically consistent microbial subtypes in two different tumors such as melanoma and prostate cancer.

Through this study, researchers provided for the first time a global picture of the within-species genetic gut microbiome variability in relation to specific factors. Future studies, delving into the correlations arising from these analyses, may provide tools to modulate the microbiome towards a “healthy” profile.

TELL ME MORE!

By integrating data from 94 studies, across 42 different countries and 6 continents, the authors collected a huge amount of information on gut microbiome and human factors of almost 25.000 individuals, which enabled them –through the use of novel high-resolution computational phylogenetic approaches they developed– to unveil reliable associations despite the high interindividual variability. First, the authors described how person-to-person microbiome variability changed according to *geographic location*, showing an overall high genetic similarity of gut species among individuals from the same continents. Interestingly, gut microbiomes from Europe and North America shared many genetic

features. The phylogenetic structure of some microbial species was more strongly correlated with geography and, among these, the species with specific common features –such as average genome size, metabolic capabilities, phenotypic traits– were more often found in individuals of a continent but not in others. For microbial species with high transmissibility rates between hosts, the correlation with geographic location was weaker, probably because these species were more likely to overcome geographic barriers and easily spread across populations.

Next, they evaluated whether the presence of some specific gut microbiome subspecies and genetically similar strains was related with specific

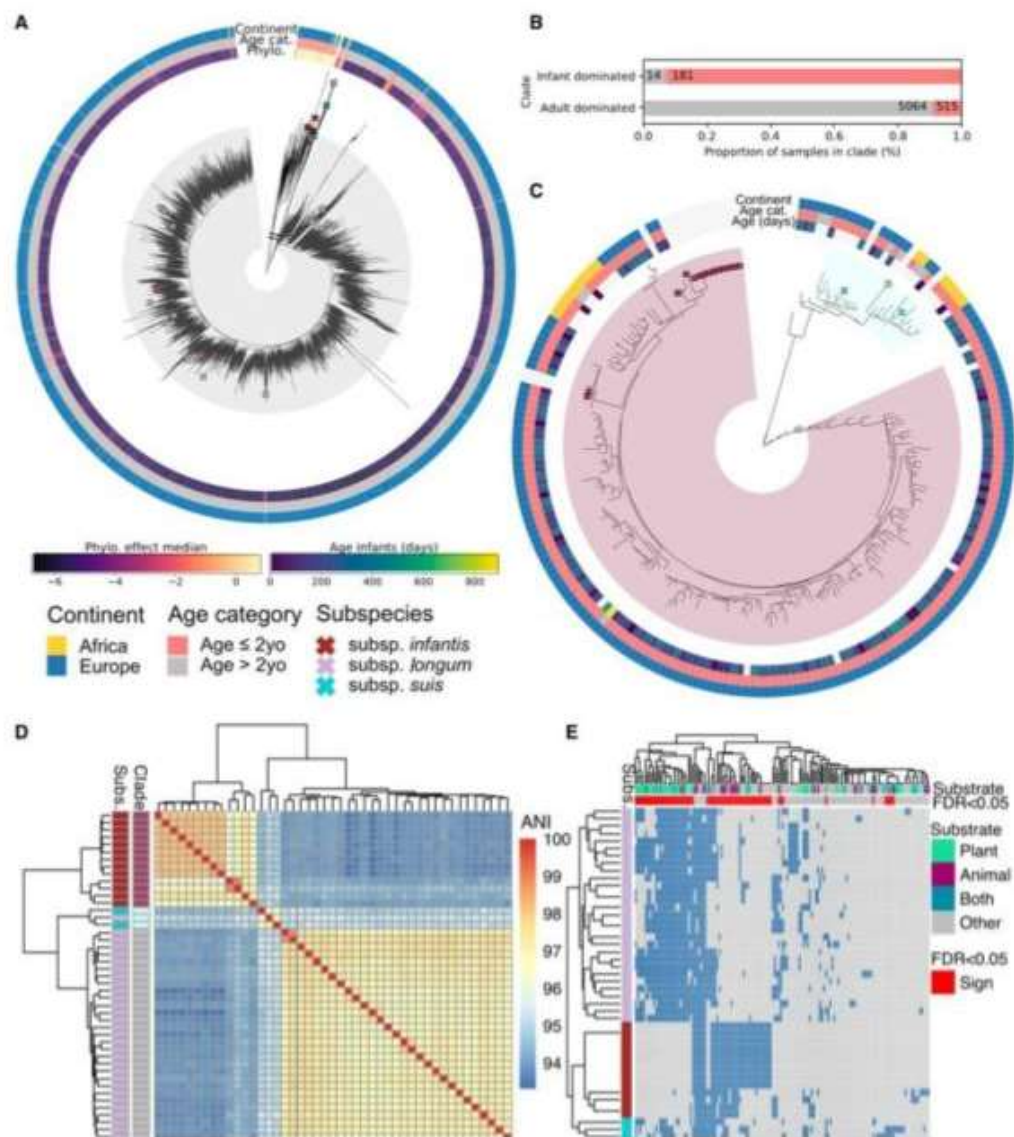


Image from Andreu-Sanchez et al., an open access article under the CC BY NC ND license.

human traits. They found that variants of some microbiome species were more frequent in people of a certain age or a certain sex, with a certain body mass index –BMI– or a certain disease, lifestyle, exposome factors, biochemical values, medications. Many of these associations between the genetic structures of microbial species and host features were true in different continents. Among the different human traits considered, the most strongly associated with microbial genetic structures were age, BMI and sex. In particular, a subspecies of *Bifidobacterium longum* was only present in infants (until 2 years of age) and not in adults. Within Asian populations, they found an enrichment of specific subtypes of *Ruminococcus gnavus*, *Segatella copri*, *Klebsiella*, *Alistipes onderdonkii*, *F. prausnitzii*, in nonagenarians. Interestingly, the same *R. gnavus* subspecies appeared also more prevalent in the elderly among European individuals, highlighting a correlation between this microbial species and human age, which was independent from geography. *R. gnavus* has been previously linked both with inflammation and longevity. By analyzing the link between *R. gnavus* abundance

and bile acid levels in the blood, the results of this study suggest a role of *R. gnavus* in bile acid metabolism.

Furthermore, they observed an association between colorectal cancer (CRC) and the prevalence of subtypes of *Clostridium fessum* in the gut microbiome of Asian populations, as well as a correlation between CRC and subspecies of *Lachnospira eligens* within Europeans. Moreover, they found a strong association between melanoma and *C. aerofaciens* strain types both in Europe and North America, and an association between such *C. aerofaciens* types and prostate cancer (either hormone-sensitive or castration-resistant), suggesting a potential role of *C. aerofaciens* strains in cancer to be investigated in future targeted studies. Among prostate cancer patients, no association with treatment success was found. Although they did not find any correlation between *C. aerofaciens* abundance and patient clinical outcome, a potential direct involvement of specific variants of *C. aerofaciens* in disease development warrants further investigation.

Reference. Global genetic diversity of human gut microbiome species is related to geographic location and host health. Sergio Andreu-Sánchez, Aitor Blanco-Míguez, Daoming Wang, Davide Golzato, Paolo Manghi, Vitor Heidrich, Gloria Fackelmann, Daria V Zhernakova, Alexander Kurilshikov, Mireia Valles-Colomer, Rinse K Weersma, Alexandra Zhernakova, Jingyuan Fu, Nicola Segata. Cell 2025. doi: 10.1016/j.cell.2025.04.014.

What's new from IEO researchers?

The gut-on-a-chip: An *in vitro* system to explore the prognostic value of microbiome-host interactions.

Despite the remarkable clinical benefits of immune checkpoint inhibitors (ICI)-based immunotherapy, patient response is quite heterogeneous, due to both cancer cell-intrinsic and microenvironmental factors, including the gut microbiome. Mouse models are the most widely used *in vivo* preclinical disease model to study such mechanisms. However, due to physiological, immunological, microbial differences, the translation of findings and mechanisms from murine models to humans is not straightforward.

In a recent paper by Mattia Ballerini et al., the authors, headed by Luigi Nezi—Group Leader at the department of experimental oncology of IEO—, describe the set-up of a 3D microfluidic *in vitro* system mimicking the human intestine: The gut-on-a-chip. By combining cultures of human-derived intestinal cells, vascular cells, a system capable of mimicking peristaltic movements crucially involved in intestinal development and homeostasis, and enabling to easily expose intestinal cells to microbiome and drugs, the system allows to study the host-microbiome interaction modulating patient response to ICI. By exploiting this system, they analyzed the effects of the microbiome from melanoma patients responsive—or non-responsive—to immunotherapy on human intestinal cells, and the underlying mechanisms. The gut-on-a-chip provides an *in vitro* system allowing to dissect the mechanisms underlying the microbiome-host interaction, speeding up experimental activities, reducing the number of animals employed in research, and obtaining biologically relevant results with the use of human-derived cells and microbiome.

Moreover, by exploiting this system and actual patient-derived samples, researchers showed the effects of the microbiome on human intestinal cells, namely the factors that, in responders- and non-responders-derived microbiomes, differentially modify the gene expression at the level of intestinal cells, such as the reduced ability in non-responders to cope with cellular stress, renew and heal, likely responsible for persistent inflammation.

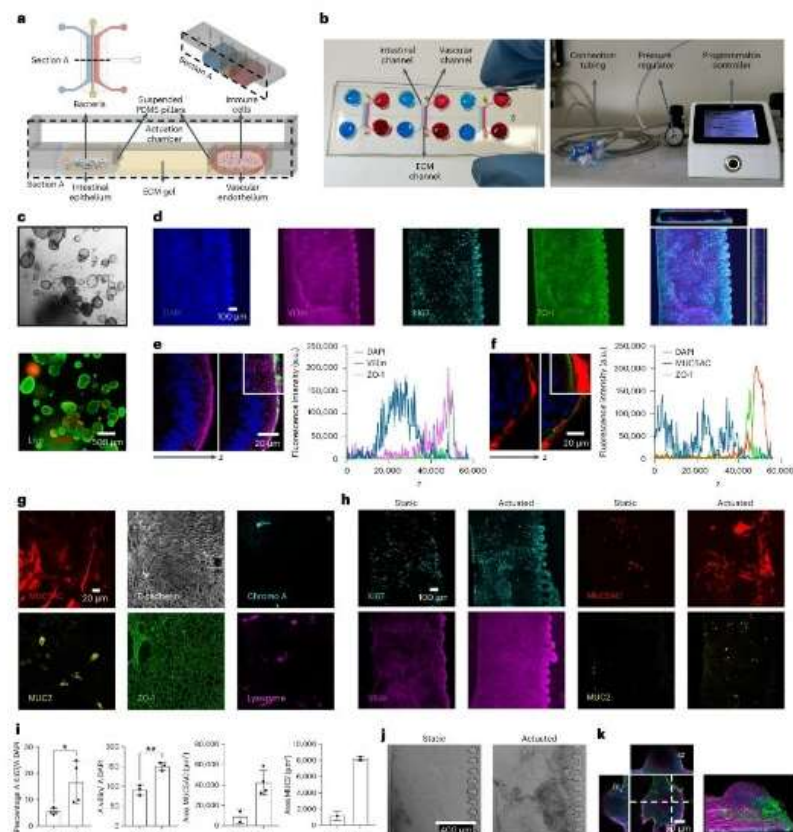


Image from Ballerini et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY-NC-ND](#) licence).

By enabling in-depth analyses of host-microbiome interaction using actual patient-derived samples, this system can allow to predict for each patient the response of intestinal cells to therapy and develop effective and safe microbiome-targeted therapies.

----- TELL ME MORE! -----

The gut-on-a-chip allowed to integrate in one system many aspects of the human physiology that can influence response to therapy, such as the interplay between intestinal (human induced pluripotent stem cells (iPSCs)-derived organoid cells or cell lines) and vascular cells (human endothelial cell lines), the role of the extracellular matrix, the mechanical forces acting on the cells (such as those mimicking the peristaltic movement shaping the architecture of the intestinal compartment), the microbiome, the immune component. By exposing intestinal cells to patient microbiome, they analyzed, through multi-omic approaches, the mechanistic impact of this functional interplay.

The microbiome is known to affect the gene expression profile of the host. The authors showed that the microbiota from melanoma patients strongly modified the gene expression profile of intestinal cells of the chip –including pathways related to inflammation– in a way that was comparable to that observed in murine models, supporting the reliability of the gut-on-a-chip to study the host-microbiome crosstalk (and potentially reduce the use of animal models).

Response to ICI treatment is known for being partly modulated by the gut microbiome. So, by using the chip they showed that microbiome from responsive melanoma patients treated with ICI induced a specific gene expression profile in intestinal cells (while cells exposed to microbiome from non-responders had a quite heterogeneous

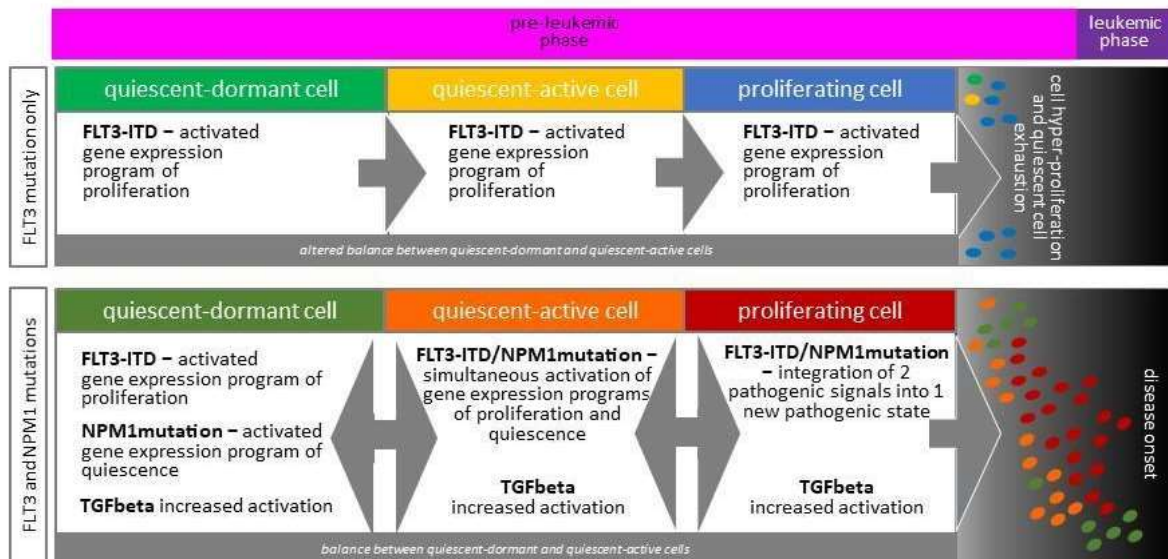
gene expression profile), characterized by the activation of pro-inflammatory pathways that may be responsible for the lack of response of these patients to immunotherapy. Moreover, their analyses revealed that the microbiome affected the vasculature integrity and the integrity of the intestinal barrier, which was structurally “similar” in cells exposed to microbiome from responders and healthy donors and different in non-responders. Further analyses revealed the enrichment of LPS-producing bacteria in the microbiome of non-responders, and the parallel activation of the LPS pathway (Toll-like receptor) in intestinal cells. Interestingly, when intestinal cells in the chip were exposed to LPS (from *E. Coli*), they exhibited similar changes as those observed when intestinal cells were exposed to microbiome from non-responders, suggesting that microbiota from non-responsive patients may be particularly enriched in LPS. Importantly, they found that microbiome-derived soluble factors of responders were sufficient to induce on intestinal cells of the chip the same effects of the microbiome itself. Intestinal cells exposed to microbiome-derived soluble factors from non-responders released a number of inflammatory molecules.

Finally, they showed that the damaged integrity of the intestinal barrier exposed to microbiota or soluble factors from non-responders was rescued by exposing cells to microbiota or soluble factors from responders, proving, by using the chip, the therapeutic potential of microbiome.

Reference. A gut-on-a-chip incorporating human faecal samples and peristalsis predicts responses to immune checkpoint inhibitors for melanoma. *Mattia Ballerini, Serena Galiè, Punit Tyagi, Carlotta Catozzi, Hariam Raji, Amir Nabinejad, Angeli D G Macandog, Alessandro Cordiale, Bianca Ionela Slivinschi, Karol K Kugiejko, Martina Freisa, Paola Occhetta, Jennifer A Wargo, Pier F Ferrucci, Emilia Cocorocchio, Nicola Segata, Andrea Vignati, Andrey Morgun, Michela Deleidi, Teresa Manzo, Marco Rasponi, Luigi Nezi.* Nat Biomed Eng 2025. doi: 10.1038/s41551-024-01318-z.

What's new from IEO researchers?

Cell “hibernation” and leukemia progression.



Mutations in the NPM1 gene are the most frequent in leukemia and often co-occur with mutations in the FLT3 gene. Patients with NPM1- and FLT3- mutated leukemia have a poor prognosis.

In a recent paper by Boggio Merlo, Mallardo, Luzi et al., the authors, headed by Emanuela Colombo – researcher of the department of experimental oncology of IEO– revealed the mechanisms underlying tumorigenesis induced by the co-occurrence of NPM1 and FLT3 mutations, which involves a specific cellular state defined “quiescence” –a sort of hibernation of leukemia cells– that is critical for leukemia onset and progression. They also showed that pharmacological inhibition of the cell process involved in quiescence (in particular, the TGFbeta pathway) reduces leukemia progression and, *in vivo*, prolongs survival of preclinical disease models.

In a clinical perspective, on one side, this work proposes the TGFbeta pathway as a putative new pharmacological target for the treatment of leukemia induced by mutations in NPM1 and FLT3 genes; on the other side, identifies the levels of TGFbeta as a potential new marker able to identify patients with worse prognosis (namely those in which, due to the presence of both mutations, leukemic cells acquire the ability to proliferate indefinitely). Moreover, preliminary analyses of patient data suggest that the altered levels of TGFbeta and the quiescent state of leukemia cells are a feature of all leukemias with bad prognosis, not only those induced by NPM1 and FLT3-ITD mutations.

TELL ME MORE!

In the phase preceding leukemia onset, namely the pre-leukemic phase, in which (hematopoietic) stem cells are altered but have not acquired yet all the traits that, by conferring a selective advantage over normal cells, allow for disease progression, cells alternate between a proliferating and a non-proliferating state, the so-called “quiescence”. Quiescent cells are those that keep the ability to self-renew. However, if all pre-leukemic quiescent cells re-enter the cell cycle, the pool of quiescent

cells progressively get exhausted and the disease does not develop. In this work, researchers demonstrated that while FLT3-ITD-mutated preclinical *in vivo* models do not develop the disease because FLT3-ITD mutation leads to the activation of specific gene expression programs inducing exit from quiescence and hyper-proliferation of all quiescent pre-leukemic cells, thus progressively leading to exhaustion of the pool of cells that, being quiescent, maintain their

self-renewal ability, the simultaneous presence of NPM1 mutation, on one side, supports cell proliferation, but at the same time maintains the features of quiescent cells (capable of self-renewal), thus preventing quiescent cell exhaustion and sustaining disease onset.

In particular, pre-leukemic quiescent cells can be either quiescent-dormant –that is, not proliferating– or quiescent-active – that is, slowly cycling. Quiescent-dormant and quiescent-active cells can switch between the two states. The authors found that NPM1 and FLT3-ITD mutations altered the dynamic equilibrium between the two populations: While NPM1 mutation alone increased the number of quiescent-dormant cells, FLT3-ITD mutation increased the number of quiescent-active cells. Therefore, on one side, FLT3-ITD mutation increased the number of active and thus proliferating cells, leading to progressive pre-leukemic cell exhaustion; on the other side, NPM1 mutation increased the number of quiescent-dormant cells, thus preserving self-renewal, preventing pre-leukemic cell exhaustion, and thus favoring leukemia initiation.

Mechanistic analyses revealed that NPM1 mutation influenced cell quiescence through the modulation of the gene expression profile. While FLT3-ITD mutation switched on the proliferation gene expression program and switched off the quiescence-related program, the co-occurring NPM1 mutation “rescued” the effect, restoring the expression of quiescence genes.

What was the effect of the activation of both gene expression programs in the same cell? The co-occurrence of the two mutations led to a new, intermediate state, characterized by the expression of both quiescent-active and quiescent-dormant genes, suggesting that cooperation of the two mutations results in the integration of the two pathogenic signals into one

new intermediate cell state, capable of proliferating without losing its self-renewal ability, which are the main features of leukemic stem cells and likely pivotal to leukemia initiation.

Finally, they showed that in leukemic mice pharmacological inhibition of TGFbeta –a key cell process activated in (and promoting) quiescent-

TGFbeta inhibitors in a clinical setting.

TGFbeta inhibitors –antisense nucleotides (ASO, namely small RNA molecules preventing protein expression), small inhibitors or monoclonal antibodies– are largely investigated in a preclinical setting and some of them have been evaluated in the frame of clinical trials. For instance, among the ASOs, Trabedersen is being evaluated in the frame of a phase I clinical trial, in monotherapy, for the treatment of advanced stage tumors, or in the frame of a phase II clinical study in combination with chemotherapy; among the monoclonal antibodies, Fresolimumab is being tested in a phase II clinical trial in combination with radiotherapy for the treatment of metastatic breast cancer; among the inhibitors, Galunisertib is being evaluated in a phase II clinical trial in combination with radiotherapy for the treatment of metastatic breast cancer. This study suggests that TGFbeta inhibition may represent a new therapeutic option also for leukemia patients (induced by mutations in NPM1 and FLT3 genes and, perhaps, also in other leukemias).

dormant NPM1-mutated pre-leukemic cells– with the LY364947 compound resulted in significantly prolonged mouse survival, by countering the self-renewal potential of leukemic stem cells. Notably, further highlighting the translational relevance of these findings, analyses of patient data revealed that TGFbeta1 expression levels predicted patient survival (namely, higher TGFbeta expression meant shorter patient survival and increased incidence of relapse). In these poor prognosis patients, high TGFbeta expression was parallel to an increased expression of genes of quiescent-dormant cells. Notably, TGFbeta was activated also in NPM wild type patients, indicating that it may be critical also in other leukemia types.

Reference. Enforcement of stem-cell dormancy by nucleophosmin mutation is a critical determinant of unrestricted self-renewal during myeloid leukemogenesis. Maria Elena Boggio Merlo, Maria Mallardo, Lucilla Luzi, Giulia De Conti, Chiara Caprioli, Roman Hillje, Mario Fareta, Cecilia Restelli, Andrea Polazzi, Valentina Tabanelli, Angelica Calleri, Stefano Pileri, Pier Giuseppe Pelicci, Emanuela Colombo. *Haematologica* 2025. doi: 10.3324/haematol.2024.286577.

What's new from IEO researchers?

Tolerating - persisting - resisting. **Under treatment-induced stress, cancer cells deploy specific mechanisms to progressively adapt and survive.**

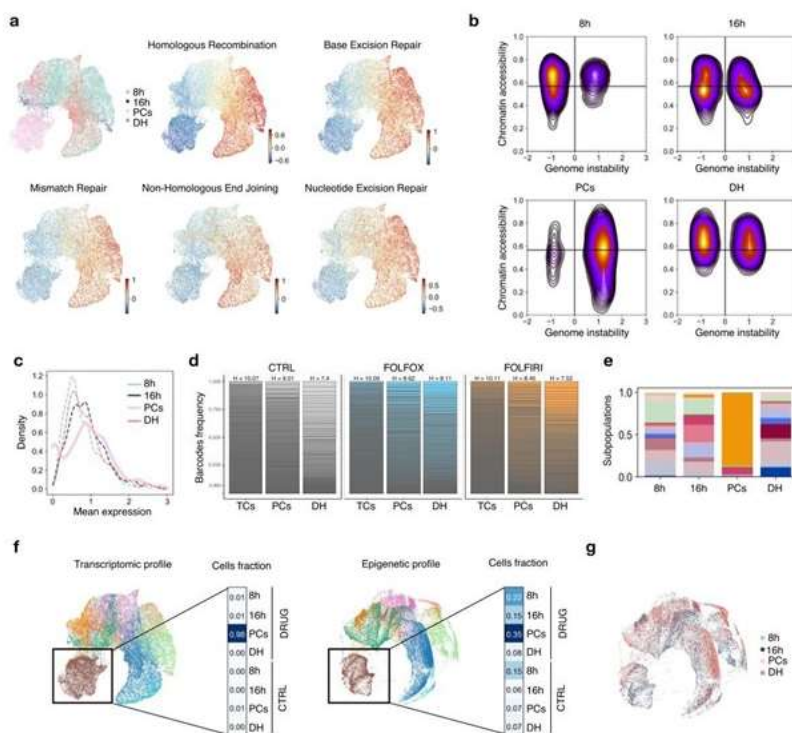


Image from Punzi et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

In the frame of a collaboration with Tonon's Group at San Raffaele Institute in Milan, researchers, including Luisa Lanfrancione and Ugo Cavallaro –both PI at the department of experimental oncology of IEO– demonstrated the existence of three (phenotypically) different states of cancer cells surviving under treatment: Tolerance, persistence and finally resistance. The authors showed that, similar to antibiotics-treated bacteria, cancer cells treated with chemotherapy first become tolerant to treatment –that is, they become capable of coping with treatment, even at high concentrations, and survive– and then, after prolonged treatment, they further adapt, becoming persistent. Not only do persistent cancer cells survive treatment, but at some point they resume proliferation, though slowly. Persister cells are still different from resistant cells, because, unlike

resistant cells, upon treatment withdrawal, they re-acquire sensitivity to therapy.

Mechanistically, they found that the drug-induced tolerance response involves autophagy and the activation of chemotherapy-induced DNA damage repair response, and can be pharmacologically modulated by means of autophagy inhibitors, contributing to enhancing treatment efficacy. Persister state, instead, is characterized by the activation of mitophagy (mechanism through which cells eliminate damaged mitochondria and retain the healthy ones) and PINK1 protein. Indeed, in colorectal cancer patients, an 18-gene mitophagy signature, comprising PINK1, correlates with worse disease-free survival and identifies patients at high risk of relapse.

The standard therapeutic approach for cancer patients is based on the use of agents that induce DNA damage, such as chemotherapy. By becoming tolerant, cancer cells become more capable of repairing this therapy-induced damage and survive. Preventing tolerance, through combined treatments interfering with the described mechanisms, by means of anti-autophagy drugs, may thus increase chemotherapy efficacy.

TELL ME MORE!

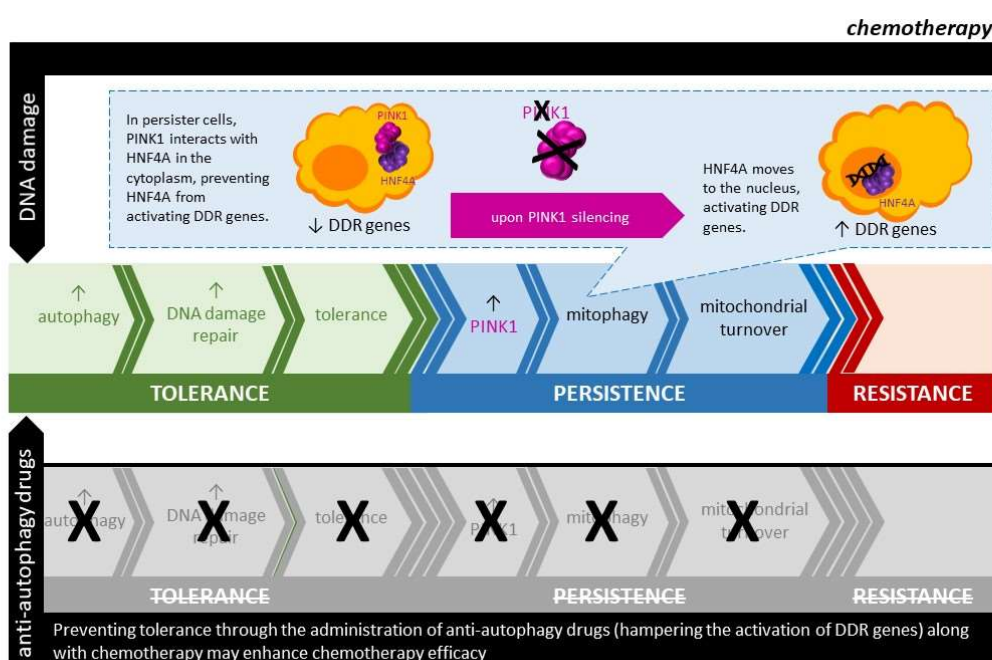
Cancer cell tolerance. Upon prolonged chemotherapy treatment in several *in vitro* cancer models, the authors observed an increase in the number of surviving cells, even at very high concentrations of the drug. This phenomenon is defined “tolerance” and is typically observed in bacteria under antibiotic treatment. The timing of emergence of drug tolerance differed in the different cancer models and for the different drugs tested. After drug withdrawal, cells regained sensitivity to the drug.

Mechanisms of tolerance. The mechanism underlying cells’ acquired tolerance entailed the activation of a DNA damage response. While cells dying upon treatment exhibited high levels of DNA damage, surviving –tolerant– cells activated a drug-induced tolerant response, which involved the activation of autophagy pathway and the ensuing upregulation of the DNA damage repair pathway. As a result, tolerant cancer cells were more efficient in repairing damaged DNA and the levels of DNA damage were decreased. According to the critical role of autophagy in drug-induced activation of a (DNA repair-involving) tolerant response, inhibition of autophagy –preventing cancer cells from repairing the treatment-induced DNA damage– resulted in improved efficacy of DNA damaging anticancer treatments, reducing cancer cell survival (*in vitro*) and tumor volume (*in vivo*). All that suggests that autophagy inhibition may be a successful strategy to improve the

response to therapy in many cancer types. Conversely, sustaining autophagy with mTOR inhibitors (Temsilimus and Rapamycin) increased tolerance and, as a consequence, cell survival.

After tolerance: persistence. Upon continuous treatment, cancer cell’s ability to cope with the drugs evolved from tolerance to persistence. Persistent cells survived treatment and slowly resumed the cell cycle. Persistent cells’ distinguishing profile was characterized by a downregulation of the DNA damage repair response that was activated during tolerance and, consistently, an increased genomic instability, which was parallel to increased chromatin compaction and decreased transcription. However, persistence was still a different condition as compared to resistance, and after a while, cells regained sensitivity to chemotherapy. Notably, chemotherapy-treated cancer cells evolved from tolerance to persistence through phenotypic selection: Cells of the dominant clone (that is, the cell clone/subpopulation becoming persistent when the others, instead, died) had persister-specific, homogeneous phenotypic traits but they were heterogeneous from a genetic point of view, indicating that transformation of tolerant into persister cells is an adaptation mechanism, involving changes in gene expression.

Mechanisms of persistence. Despite the overall reduced transcription in persister cells, some



genes were upregulated, such as genes involved in autophagy and mitophagy. Indeed, in persister cells, the upregulation of PINK1 (a protein known for activating the clearance of damaged mitochondria) led to increased mitophagy, which was countered by PINK1 silencing. PINK1 was also involved in the regulation (inhibition) of genes of the DNA repair response (which were indeed down-regulated in PINK1-upregulated persister cells), whereas PINK1 silencing resulted in the increased expression of these genes. PINK1-mediated modulation occurred through the direct interaction between PINK1 and the transcription factor HNF4A, in the cytoplasm, which counteracted HNF4A activity, preventing the activation of DNA damage repair genes. Conversely, upon PINK1 silencing HNF4A moved to the nucleus, activating DNA damage repair genes.

Clinical correlates. Finally, they showed that in colorectal cancer patients, the activation of an 18-gene signature of mitophagy predicted worse

Anti-autophagy drugs in the clinical setting.

Autophagy is a cellular mechanism deployed to degrade damaged organelles, proteins, and other cellular components. It plays a key role in cell physiology and pathology. A number of studies have been evaluating the potential of autophagy inhibitors as anticancer treatment. Among them, some have reached clinical investigation phase, including GNS561 which has recently entered phase 2 clinical testing in combination with standard therapy atezolizumab–bevacizumab as first-line treatment in unresectable hepatocellular carcinoma patients ([NCT05448677](#)); DCC-3116, which is currently in phase 1/2 clinical trials as monotherapy and in combination with trametinib, binimetinib, or sotorasib, in patients with advanced or metastatic MAPK-mutated solid tumors ([NCT04892017](#)), and the anti-malaria compounds chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ), which however, despite reaching phase 4 clinical testing have not been approved yet as anticancer treatment.

disease-free patient survival, suggesting a prognostic relevance of mitophagy genes, including PINK1, which identified a subpopulation of patients with a high risk of relapse and death.

Reference. Early tolerance and late persistence as alternative drug responses in cancer. *Simona Punzi, Davide Cittaro, Guido Gatti, Gemma Crupi, Oronza A Botrugno, Antonino Alex Cartalemi, Alon Gutfreund, Caterina Oneto, Valentina Giansanti, Chiara Battistini, Giovanni Santacatterina, Lucrezia Patrino, Ilaria Villanti, Martina Palumbo, Daniel J Lavery, Francesca Giannese, Alex Graudenzi, Giulio Caravagna, Marco Antoniotti, Zachary Nagel, Ugo Cavallaro, Luisa Lanfrancone, Timothy A Yap, Giulio Draetta, Nathalie Balaban, Giovanni Tonon.* Nat Commun 2025. doi: 10.1038/s41467-024-54728-7.

What's new from IEO researchers?

A computational model to predict drug sensitivity from the molecular profiling of patient cancer samples.

The possibility to molecularly characterize cancer has paved the way to targeted therapy. In a recent paper, in the frame of a collaboration with Raimondi's group at the Scuola Normale Superiore in Pisa (Italy), the authors, including Gioacchino Natoli –Group leader of the department of experimental oncology of IEO–, Pierluigi Di Chiaro, Alice Cortesi, Giuseppe Diaferia, by exploiting two databases collecting information regarding drug sensitivity of normal (PRISM) and cancer (GDSC) cells, developed a machine learning-based tool –CellHit– able to predict cancer cell drug sensitivity based on bulk gene expression profiles of cancer cells. Despite being developed by exploiting cell lines, the authors leveraged computational tools to translate such information to patients' samples, demonstrating CellHit's efficacy in inferring drug sensitivity. The experimental validation was in agreement with CellHit predictions, confirming the robustness of the model in predicting drug sensitivity in patients-derived samples of pancreatic cancer and glioblastoma. Moreover, the use of the model in clinical samples highlighted the possibility to repurpose FDA-approved drugs for pancreatic cancer, the most lethal common solid tumors, for which no efficient drugs are currently available.

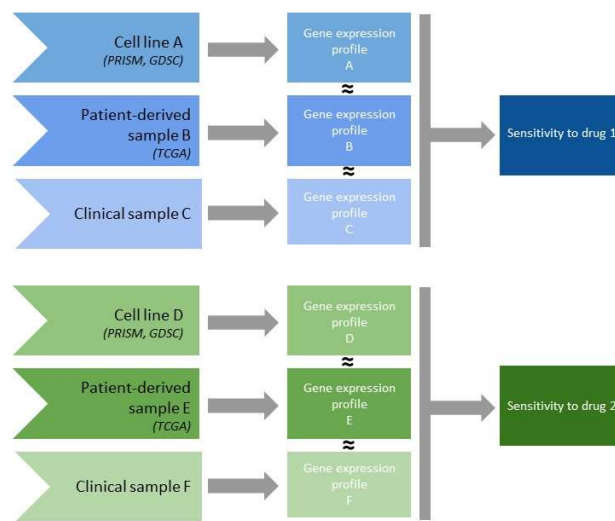
These results demonstrate the potential of CellHit in a clinical setting, to predict drug sensitivity of a patient on the basis of the similarity, in terms of molecular profile, of a patient's cancer sample.

“CellHit is a machine learning-based tool able to predict cancer cell drug sensitivity based on bulk gene expression profiles of cancer cells. Despite being developed by exploiting cell lines, the authors leveraged computational tools to translate such information to patients' samples”

----- TELL ME MORE! -----

The authors developed a machine learning-based model that, by exploiting information collected in the two PRISM and GDSC databases, integrated data into a transcriptomic and drug sensitivity cellular profile (predicting an IC50 value for each cell line). In order to ultimately exploit the model, built by using transcriptomic data of cell lines, with actual clinical samples, they exploited a computational tool (Celligner) to match these data with actual patient-derived samples (that is, transcriptomic data from the TCGA database). Through this approach, the model could predict cancer sensitivity to a given drug based on drug sensitivity of the closest cell line in the database. Further analyses revealed the ability of the model to infer the mechanism of action (that is, the cellular pathway involved) underlying the drug sensitivity, identifying, among the most important genes (defined as those contributing the most to

the predictive ability of the model), the known target of a given drug, thus providing a deeper biological understanding of the gene expression-drug sensitivity relation. For instance, the model found that, as expected, cell sensitivity to venetoclax was dependent on the BCL2 expression level (namely, lower IC50 corresponded to higher BCL2 expression). By crossing information regarding drug sensitivity with the gene expression profile of the cell and a given pathway/mechanism of action, they could retrieve a high number of drug-pathway associations. Notably, cell processes such as apoptosis, stress response, oxidation, were linked with virtually all drugs considered. Moreover, they could find some genes that, independently from the tissue of origin of the tumor cell, predicted drug sensitivity. Next, they focused on a list of FDA-approved drugs and by using their model with the data in the TCGA



database they predicted sensitivity of some of these drugs already approved for a specific cancer type on the basis of cell gene expression profile and mechanism of action/cellular pathway. Through this approach they found that a number of drugs approved for a certain tumor type were predicted to work also in other cancer types – thus exploitable in a drug repurposing context; moreover, per each cancer type, more drugs were predicted to be effective.

Finally, CellHit was validated by using actual patient-derived pancreatic cancer (PDAC) and glioblastoma samples. Firstly, they used the model

on the CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia) database to predict drug potential efficacy. Notably, when finding the closest cell line, they found that different PDAC subtypes were similar to cell lines not necessarily of pancreatic origin (for instance, the “transitional” PDAC subtype was more similar to breast cancer or head and neck cancer), suggesting the high variability of this tumor’s components in terms of drug sensitivity. The model distinguished clinical samples into two groups: The “transitional” PDAC samples were mostly resistant to drugs, while glandular samples were sensitive to a number of drugs, mirroring the actual difficulty in treating PDAC with

the currently available therapeutic options. Therefore, the model predicted drug sensitivity/resistance both in the cell line database and in actual patient samples. In glioblastoma samples, the model was able to group samples based on similar predicted drug sensitivity. With this approach they were able to identify samples with specific drug sensitivity, then validated in matched primary cell lines, thus validating the model and showing at the same time the potential clinical application of CellHit, which can be leveraged to predict drug sensitivity based on similar molecular profile of patient samples.

Reference. Learning and actioning general principles of cancer cell drug sensitivity. Francesco Carli, Pierluigi Di Chiaro, Mariangela Morelli, Chakit Arora, Luisa Bisceglia, Natalia De Oliveira Rosa, Alice Cortesi, Sara Franceschi, Francesca Lessi, Anna Luisa Di Stefano, Orazio Santo Santonocito, Francesco Pasqualetti, Paolo Aretini, Pasquale Miglionico, Giuseppe R Diaferia, Fosca Giannotti, Pietro Liò, Miquel Duran-Frigola, Chiara Maria Mazzanti, Gioacchino Natoli, Francesco Raimondi. Nat Commun 2025. doi: 10.1038/s41467-025-56827-5.

What's new from IEO researchers?

Non-invasive detection of HPV infection in body fluids – a proof-of-concept study.

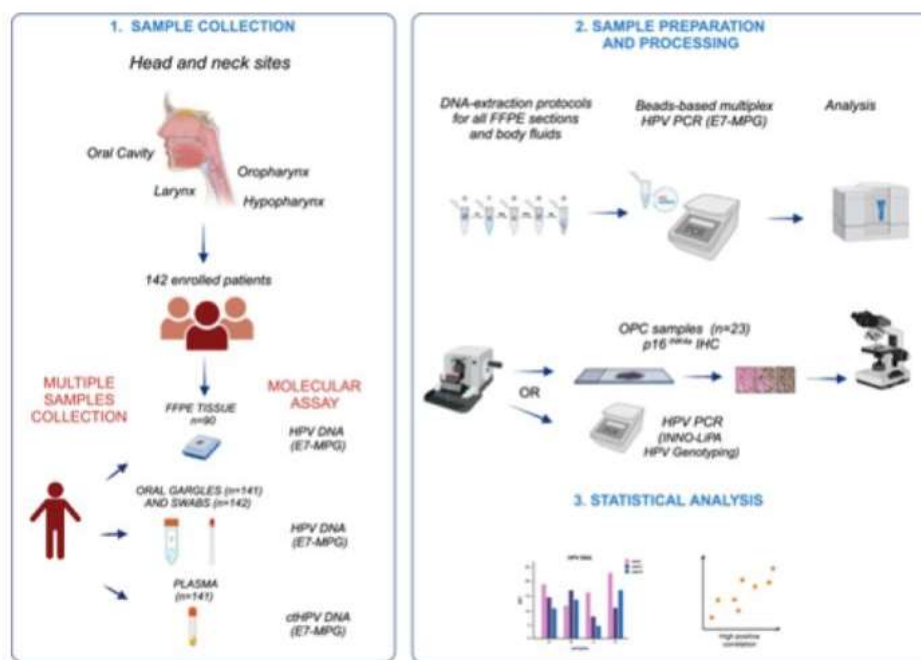


Image from Galati, Tagliabue et al., an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.

The global incidence of human papillomavirus (HPV)-induced head and neck cancers (HNC) is rising. Indeed, HPV infection is detected in about 80% of the diagnoses of oropharyngeal cancer – a subset of HNC. HPV-induced HNC have overall a better prognosis; however, early diagnosis is fundamental and is often prevented by the absence of screening protocols. Body fluids-based diagnostic tools may represent a valid option, allowing for early detection –and timely treatment– by employing a non-invasive approach amenable to be used in the frame of screening protocols.

In a recent paper, by Marta Tagliabue –surgeon and clinician in the ENT (ear, nose, throat) department at IEO– and colleagues, researchers headed by Susanna Chiocca –PI at the department of experimental oncology of IEO– assessed whether the presence of HPV DNA in body fluids, such as blood and oral specimens, can represent an efficient non-invasive diagnostic biomarker for the early detection of HPV-induced HNC.

By comparing tumor-derived HPV DNA presence in patients' tissue samples (detected by standard methods) with blood and oral (swabs and gargles) samples, researchers highlighted the high sensitivity and specificity of oral gargles in confirming cancer-driving HPV infection as compared to both oral swabs and blood samples, suggesting that oral gargles may be employed along with other currently employed diagnostic assays to confirm HPV-induced HNC diagnosis. Moreover, despite the limited number of HPV-positive HNC cases within the analyzed cohort, the established procedure, enabling standardized sampling and analysis, provides a non-invasive tool to detect HPV infection –in oral gargles– which, if confirmed in the frame of larger patient cohorts, may be exploited in a clinico-diagnostic setting.

TELL ME MORE!

Among the 142 patients with suspected HNC enrolled in the study, 132 were diagnosed with

HNC. HPV DNA was detected in patients-derived tissues analyzed by standard approaches; blood

and oral (gargle and swab) samples were tested for tumor-derived HPV DNA and compared with tissue samples. Overall, oral gargles were more sensitive than oral samples, likely because they enabled to sample the whole oral cavity. Moreover, gargles showed greater sensitivity as compared to blood samples in detecting specifically HPV16-positive oropharyngeal cancers, especially at early stages, possibly

because, due to the small tumor size in early stage, HPV DNA released in the bloodstream was limited. Importantly, combining gargles and blood samples allowed for the early detection of all HPV16-induced oropharyngeal cancers, reaching 100% sensitivity, suggesting that combining blood and gargle sample analysis may contribute to improve early detection of all HPV subtypes-associated HNC.

Reference. HPV Biomarkers in Oral and Blood-Derived Body Fluids in Head and Neck Cancer Patients. *Luisa Galati, Marta Tagliabue, Tarik Gheit, Rita De Berardinis, Fausto Maffini, Sandrine McKay-Chopin, Giuseppe De Palma, Stefania Vecchio, Angelo Virgilio Paradiso, Laura Sichero, Luisa Lina Villa, Francesco Chu, Francesco Bandi, Chiara Mossinelli, Jacopo Zocchi, Giacomo Pietrobon, Stefano Filippo Zorzi, Enrica Grosso, Stefano Riccio, Roberto Bruschini, Gioacchino Giugliano, Giovanni Blandino, Maria Lina Tornesello, Mohssen Ansarin, Massimo Tommasino, Susanna Chiocca.* J Med Virol 2025. doi: 10.1002/jmv.70278.

News, initiatives and events from the IEO world!

International Charité Mayo Award.



During the Charité Mayo Conference, an international event dedicated to innovation in the treatment of gynecological tumors, Prof. Nicoletta Colombo, Director of the IEO Gynecology program, received the International Charité Mayo Award 2025, for her dedication and commitment for women health. Congratulations!

News, initiatives and events from the IEO world!

Adriana Albini is the new president of EWMD Italy for 2025-2027.



During the annual meeting of the European Women's Management Development Italy, Adriana Albini has been nominated as new president of EWMD, an association committed to reducing the gender gap. EWMD Italy supports women investing in their professional growth, by promoting the valorization of diversity and development of skills.

News, initiatives and events from the IEO world!

The new CTO Magazine is now online.

The second volume of the CTO Magazine, the biannual magazine of scientific communication of the IEO clinical trial office, is now available online ([here](#)).

News, initiatives and events from the IEO world!

Agreement between IEO e the Burjeel Cancer Institute of Abu Dhabi.



In April 2025, during the Abu Dhabi Global Health Week, IEO and the Burjeel Cancer Institute (BCI) in Abu Dhabi signed an agreement to strengthen cancer care in the United Arab Emirates. The partnership aims at synergistically developing clinical and scientific research, implementing training and education programs, and offering to patients highly specialized care. Among the goals, the creation of a virtual hospital system which, through second opinion and teleconsultation, would allow BCI patients to directly interact with IEO specialists. In some cases, patients may be transferred to IEO to receive advanced treatments, such as proton therapy. Moreover, IEO and BCI wish to collaborate to the creation of a visiting professors network for selected topics, as well as a program of capacity building for both medical and non-medical personnel.

News, initiatives and events from the IEO world!

Night Run Monzino – Save the date.

After the successful last year initiative, the Night Run Monzino is back on September 27th, at 7pm in Piazza Tre Torri in Milan. In the afternoon, the place will be already lived up by the activities of the “Villaggio della salute”. You can either run or walk, together with colleagues, relatives and friends, for either 5 km or 10 km. For further information, send an email to comunicazione@cardiologicomonzino.it



News, initiatives and events from the IEO world!

“Le Donne nel cuore”: Monzino hospital for women cardiovascular prevention.

In collaboration with VML Italy, the Monzino hospital (IEO-Monzino group) launched the awareness campaign “*Le donne nel cuore*”, aiming at informing about female-specific symptoms of heart attack, which can indeed manifest with different, atypical symptoms. This variability thus requires greater awareness to reduce diagnostic delays and improve clinical outcome. Find out more about female symptoms by visiting the [website](#). This initiative represents a further commitment in promoting prevention and care of cardiovascular female disease.

Together we can make the difference for women’s hearts.

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO with “*Insieme per prenderci cura*”.

IEO has always been committed to offer clinical assistance considerate of patients’ cultural, spiritual, religious identity. In line with these principles, it has recently started a collaboration with the association “*Insieme per Prenderci Cura*”. The goal of this initiative is to provide IEO personnel with pragmatic tools to understand and respond to different patients’ needs, by promoting an increasingly aware and inclusive care, able to deal with and handle the most delicate moments linked to care path. For further details, the “*Prenderci Cura*” project provides several theme e-books, including: i) Il fine vita. Etiche, normative e religioni; ii) Salute e identità religiosa. Per un approccio multiculturale nell’assistenza alla persona; iii) Etica laica e religiosa dei trapianti di organo. Medicina e tradizioni religiose; iv) Come relazionarsi con pazienti di diverse culture e religioni. With this commitment, IEO wishes to strengthen its people-centered medical care that, not limited to the sole technological innovation, acknowledges each individual uniqueness, ensuring a respectful, careful support in every phase of life.

IEO MEMBERS – LET’S GET TO KNOW THEM BETTER.

Emanuela Colombo, researcher.



I obtained my degree at the University of Milan in 1991, and I started a PhD in Microbiology and Virology at the Don Gnocchi foundation in Milan. During this period, I concentrated on deciphering the molecular bases of autoimmune disease development. Part of my work has been carried out at the New York University of Syracuse (NY-USA) in Dr. Perl laboratory, and the results of my studies contributed to the identification of a putative autoimmune target in Multiple Sclerosis. After obtaining my PhD, in January 1996, I joined Dr. Pelicci's lab at the European Institute of Oncology, as a Post-doctoral fellow, and, from 2003, as staff scientist. Since 2006 I am also researcher at the University of Milan. I contributed to the identification of NPM as a key regulator of cell cycle progression and DNA damage response both in vivo and in cultured primary cells. The biological relevance of these findings became evident with the identification of NPM as the most frequently mutated protein in AML. Following this discovery, in the last years, my

work has focused on assessing the contribution of the NPM mutant (NPMc+) to cancer development. Indeed, I showed that the NPM mutant competes with the wild type NPM in the cells, leading to functional inactivation of the tumor suppressor ARF and to overexpression of the oncogene c-Myc. More recently, I developed a mouse model of NPMc+-dependent AML and confirmed the biological cooperation between NPMc+ and FLT3-ITD mutations, as suggested by clinical data. At present, I am focused on the characterization of critical NPMc+-related cellular pathways involved in cancer development and on deciphering their therapeutic potential.

IEO MEMBERS – LET’S GET TO KNOW THEM BETTER.

Andrea Francesco Benvenuto, PhD student.



My name is Andrea Francesco Benvenuto, and I was born in Paola, a small town on the Tyrrhenian coast of Calabria, in southern Italy. During my university studies, I gradually developed a growing interest in the cellular and molecular processes underlying human diseases, with a particular focus on the mechanisms that drive cancer development and progression.

During my Master's degree in Industrial Pharmacy at the University of Rome "La Sapienza", I moved to Milan to carry out my experimental thesis in the laboratories of Prof. Pier Paolo Di Fiore and Prof. Sara Sigismund within the Department of Experimental Oncology at the European Institute of Oncology (IEO).

My thesis was focused on the role of the endocytic protein Epsin-3 in breast cancer, in particular on how it regulates the internalization E-Cadherin, a key molecule involved in cell–cell adhesion and metastasis.

After graduation, I continued my research on Epsin-3 at IEO, first as a pre-doctoral research fellow and then as a PhD student through the European School of Molecular Medicine (SEMM). My project combines live-cell imaging, biochemical assays, genetic manipulation, and the use of pharmacological inhibitors to investigate the molecular mechanisms governing endocytic regulation of surface proteins in the context of cancer and metastasis, using both cancer cell lines and mouse models. Our ultimate goal is to uncover novel therapeutic targets for the development of drugs that could help prevent metastatic progression of breast cancer.



THE BRIEFING

A glance through recent papers from IEO researchers, and from the whole scientific community.

What else is new from IEO researchers?

retrospective clinical study

Treating Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the elderly. In the frame of a retrospective multicenter study, researchers investigated efficacy and safety of venetoclax-based therapy in CLL patients over 80 years of age, showing an efficacy and safety profile comparable to that of younger patients.

Andrea Serafin, Alessandro Cellini, Enrica Antonia Martino, Federica Mazzetto, Francesco Angotzi, Anna Maria Frustaci, Monia Marchetti, Riccardo Moia, Alessandro Sanna, Costantino Riemma, Francesca Cibien, Alessandro Noto, Enrico Lista, Myriam Foglietta, Candida Vitale, Vanessa Innao, Martina Bullo, Ester Lovato, Isacco Ferrarini, Costanza Andriola, Laura Ballotta, Idanna Innocenti, Alberto Fresa, Gianmarco Favrin, Marzia Varettoni, Elisa Santambrogio, Lorella Orsucci, Raffaella Pasquale, Massimo Moratti, Luca Laurenti, Marta Coscia, Paolo Sportoletti, Roberto Marasca, Francesca Romana Mauro, Caterina Patti, Enrico Derenzini, Lydia Scarfò, Paolo Ghia, Antonio Cuneo, Alessandra Tedeschi, Livio Trentin, Massimo Gentile, Andrea Visentin.

Blood Adv 2025. [PMID: 40239056](#).

retrospective clinical study

Defining the best treatment approach for HR+/ERBB2- breast cancer patients who progressed under treatment with endocrine therapy (ET) and CDK4/6 inhibitors. To find the best treatment approach, the authors evaluated PFS and OS of HR+/ERBB2- breast cancer patients treated with ET or chemotherapy after they progressed under treatment with ET and CDK4/6 inhibitors. Their study showed that oral chemotherapy may be beneficial in specific patient subgroups, and parameters such as the duration of treatment with CDK4/6 inhibitors and the presence of visceral metastasis may represent factors to be considered for treatment decision.

Pier Paolo Maria Berton Giachetti, Stefania Morganti, Sara Gandini, Fabiola Giudici, Antonio Marra, Eleonora Nicolò, Emma Zattarin, Chiara Corti, Laura Boldrini, Annarita Verrazzo, Caterina Sposetti, Maria Grazia Razeti, Ambra Carnevale Schianca, Roberta Scafetta, Beatrice Taurelli Salimbeni, Angela Esposito, Paola Zagami, Dario Trapani, Bianca Malagutti, Roberta Caputo, Claudio Vernieri, Elisabetta Munzone, Simone Scagnoli, Andrea Botticelli, Matteo Lambertini, Mario Giuliano, Michelino De Laurentiis, Giulia Viale, Giampaolo Bianchini, Giuseppe Curigliano, Carmine De Angelis, Carmen Criscitiello.

JAMA Netw Open 2025. [PMID: 39982725](#).

review/commentary

Treating KRAS-mutated tumors - the state of the art. About 14% of non-small cell lung cancer patients carry the G12C mutation (replacing a cysteine with a glycine) in the KRAS gene. In this review, the authors summarize and discuss efficacy, toxicity, mechanisms of resistance of the currently available targeted therapies for such tumors, as well as the development of new molecules and new combination strategies, and the ongoing research of biomarkers of response for patient stratification.

Ilaria Attili, Carla Corvaja, Pamela Trillo Aliaga, Ester Del Signore, Gianluca Spitaleri, Antonio Passaro, Filippo de Marinis.

Cancer Treat Rev 2025. [PMID: 40381528](#).

review/commentary

Treatment of pancreatic neuroendocrine tumors – scientific evidence. In this review the authors collect the available scientific evidence supporting the inclusion of streptozotocin and 5-FU within the guidelines for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.

Giulia Arrivi, Nicola Fazio, Salvatore Tafuto, Massimo Falconi, Carlo Carnaghi, Davide Campana, Maria Rinzivillo, Francesco Panzuto.

Cancer Treat Rev 2025. [PMID: 39954330](#).

review/commentary

Treating BRAF V600-mutated colorectal cancer (CRC). In this review, the authors discuss the currently available targeted treatment for BRAF-mutated CRC patients, which have been remarkably changed since the introduction of tumor molecular profiling.

Stefania Napolitano, Davide Ciardiello, Eleonora Cioli, Erika Martinelli, Teresa Troiani, Maria Giulia Zampino, Nicola Fazio, Ferdinando De Vita, Fortunato Ciardiello, Giulia Martini.

Cancer Treat Rev 2025. [PMID: 40009904](#).

new therapeutic approaches - preclinical evaluation

From in vitro studies, a novel compound for FLT3-mutated leukemia. By modifying a known FLT3-specific inhibitor -active in the nanomolar range and selectively cytotoxic for FLT3-mutated AML cells-, the authors synthesized a new potent inhibitor exhibiting sub-nanomolar activity, preferentially arresting cell proliferation in different FLT3-mutated AML cell lines, thus indicating an overall safer toxicity profile and providing a new compound worthy of further optimization.

Nada Alaa El-Deen, RosaAnna DeFilippis, Amal Kamal Abdel-Aziz, Sandra N Milik, Suhana Patel, Muhammad I Ismail, Omar Khaled, Tarek Erfan Ahmed, Ayatullah Gamal Abdelfattah, Eslam M H Ali, Maiy Y Gaballah, Martin J McPhillie, Khaled A M Abouzid, Rabah A T Serya, Maged Henary, Saverio Minucci, Neil P Shah, Eman M E Dokla.

Arch Pharm (Weinheim) 2025. [PMID: 40346763](#).

prospective clinical trial

How does obesity affect endocrine treatment outcome in ER+ breast cancer patients? In the frame of the SOLE trial, the authors evaluated the prognostic role of body mass index (BMI) in post-menopausal patients under extended treatment with endocrine therapy, indicating an effect of BMI on patient prognosis in relation to the type of adjuvant endocrine treatment administered, which warrants further investigation.

Giacomo Biganzoli, Edoardo Isnaldi, François Richard, Giuseppe Marano, Patrizia Boracchi, Marion Maetens, Giuseppe Floris, Patrick Neven, Guy Jerusalem, Elisabetta Munzone, Erika Hitre, Andrea Gombos, Alastair Thompson, Stefan Aebi, Roswitha Kammler, Patrizia Dell'Orto, Giuseppe Viale, Meredith M Regan, Marco Colleoni, Elia Biganzoli, Christine Desmedt.

Eur J Cancer 2025. [PMID: 40286474](#).

new therapeutic approaches - preclinical evaluation

Modulating the gut microbiota to counter obesity. Through the metagenomic analysis of human samples, the authors found a prevalence of *Phascolarctobacterium faecium* in the gut microbiota of non-obese adults. In preclinical in vivo models of diet-induced obesity, *Phascolarctobacterium faecium* administration was able to revert, through a direct effect on macrophage polarization, the inflammatory phenotype associated with obesity, ultimately reducing body weight.

Rebeca Liébana-García, Inmaculada López-Almela, Marta Olivares, Marina Romaní-Pérez, Paolo Manghi, Alba Torres-Mayo, Verónica Tolosa-Enguís, Alejandra Flor-Duro, Clara Bullich-Vilarrubias, Teresa Rubio, Valerio Rossini, Nicola Segata, Yolanda Sanz.

Nat Microbiol 2025. [PMID: 40328980](#).

mechanism-oriented research

Gut microbiota and autoimmune diseases. The authors unveiled a lower prevalence, in multiple sclerosis (MS) patients, of gut bacteria involved in bile acid metabolism, with ensuing dysregulation of the immune system. In in vivo MS preclinical models, the administration of such secondary bile acid metabolites influences immune cell activity and prevents experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

Martina Antonini Cencicchio, Federico Montini, Vittoria Palmieri, Luca Massimino, Marta Lo Conte, Annamaria Finardi, Alessandra Mandelli, Francesco Asnicar, Radmila Pavlovic, Denise Drago, Federica Ungaro, Annapaola Andolfo, Nicola Segata, Vittorio Martinelli, Roberto Furlan, Marika Falcone.

Cell Rep Med 2025. [PMID: 40101713](#).

clinical tools

Leveraging the information encrypted in the gut microbiota to predict response to immune checkpoint inhibitors (ICI)-based therapy. Several studies have shown the potential of gut microbiota signatures in predicting efficacy of ICI therapy; however, the challenges associated with the high number of confounding factors prevents the widespread exploitation of this information in the diagnostic setting. By focusing on

three specific cancer types -to reduce variability and the impact of confounding factors-, researchers analyzed the interplay between three hallmarks of gut dysbiosis: MAdCAM1 expression -previously associated with reduced immunotherapy efficacy-, Akkermansia muciniphila abundance, and the gut dysbiosis score TOPOSCORE -reflecting abundance of a group of beneficial and a group of harmful microbiota species for patient prognosis-, revealing the predictive power of these factors in advanced cancer patients treated with chemo-immunotherapy and their potential exploitation to identify responders and to design personalized microbiota-focused clinical interventions.

Roxanne Birebent, Damien Drubay, Carolina Alves Costa Silva, Federica Marmorino, Giacomo Vitali, Gianmarco Piccinno, Yoan Hurtado, Adele Bonato, Lorenzo Belluomini, Meriem Messaoudene, Bertrand Routy, Marine Fidelle, Gerard Zalcman, Julien Mazieres, Clarisse Audigier-Valette, Denis Moro-Sibilot, François Goldwasser, Arnaud Scherpereel, Hervé Pegliasco, François Ghiringhelli, Anna Reni, Fabrice Barlesi, Laurence Albiges, David Planchard, Stéphanie Martinez, Benjamin Besse, Nicola Segata, Chiara Cremolini, Laurence Zitvogel, Valerio Iebba, Lisa Derosa. *Oncoimmunology* 2025. [PMID: 40189749](#).

clinical tools

Gut and oral microbiota of breast cancer patients under treatment. The authors profiled (before, during and after treatment) the oral and gut microbiome of metastatic (HR+/HER2-) breast cancer patients under treatment with pembrolizumab and eribulin, to assess whether microbiome profiles can be exploited as biomarkers to predict therapy response. The authors found that the combined treatment did not induce toxicity at the level of both oral and gut microbiota. Moreover, their results showed the existence of a correlation between therapy-induced clinical benefit and the abundance of *Bacteroides fragilis* in the gut and *Streptococcus* in the oral cavity.

Nancy My Teng, Andrea Malfettone, Matthew J Dalby, Raymond Kiu, David Seki, Tim Robinson, María Gion, Begoña Bermejo, José Manuel Pérez-García, Aleix Prat, Raúl Márquez Vázquez, Antonio Llombart-Cussac, Giuseppe Curigliano, Peter Schmid, Romualdo Barroso-Sousa, Mario Mancino, Eileen Shimizu, Jose Rodríguez-Morató, Leonardo Mina, Lindsay J Hall, Stephen D Robinson, Javier Cortés. *Microbiome Res Rep* 2024. [PMID: 40207279](#).

review/commentary

Microbiome transmission – an overview. In this review the authors report the scientific evidence regarding microbiome transmission to the host during its lifetime, through the interaction with other individuals and with the environment –including animals and food–, highlighting the relevance of a One Health approach for a comprehensive understanding of each individual's microbiome dynamic shaping, needed to get insights into microbiome-related diseases and designing effective microbiome-targeted therapeutic strategies.

Vitor Heidrich, Mireia Valles-Colomer, Nicola Segata. *Nature Reviews Microbiology* 2025. [PMID: 40119155](#).

review/commentary

Artificial intelligence for multi-omic microbiome data handling. In this review the authors discuss the growing employment of artificial intelligence tools for the dissection of complex microbiome data, enabling the integration of multi-omic data (such as metagenomics, metatranscriptomics, metaproteomics, metabolomic data), which can provide an in-depth understanding of microbiome composition, taxonomy and function, to be used for deciphering the mechanistic bases of microbiome dysbiosis-related diseases and likely exploited in the clinical setting.

Tommaso Rozera, Edoardo Pasolli, Nicola Segata, Gianluca Ianaro. *Gastroenterology* 2025. [PMID: 40118220](#).

clinical tools

A staging system for metabolic disorders. The European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus panel developed a staging system for systemic metabolic disorders, to aid clinicians in adequately managing each stage of the disease. In this review the authors summarize the main pathological aspects related to metabolic disorders, and the criteria leading to the development of the staging system.

Stefano Romeo, Antonio Vidal-Puig, Mansoor Husain, Rexford Ahima, Marcello Arca, Deepak L Bhatt, Anna Mae Diehl, Luigi Fontana, Roger Foo, Gema Frühbeck, Julia Kozlitina, Eva Lonn, Francois Pattou, Jogchum Plat, Susan E Quaggin, Paul M Ridker, Mikael Rydén, Nicola Segata, Katherine R Tuttle, Subodh Verma, Jeanine Roeters van Lennep, Marianne Benn, Christoph J Binder, Oveis Jamialahmadi, Rosie Perkins, Alberico L Catapano, Lale Tokgözoğlu, Kausik K Ray; European Atherosclerosis Society Consensus. *Eur Heart J* 2025. [PMID: 40331343](#).

clinical tools

OncotypeDX gene assay - evaluating its applicability. Genomic testing is increasingly used in the clinical setting, to aid clinicians in the decision-making process regarding the most adequate adjuvant therapy approach in relation to the patient's genomic profile. The authors evaluated the actual prognostic/predictive power of one of the most broadly used tests in breast cancer treatment - OncotypeDX-, highlighting that clinical evidence supporting OncotypeDX reliability in some specific patient subgroups (underrepresented in clinical trials) is limited.

Pier Paolo M Berton Giachetti, Ambra Carnevale Schianca, Dario Trapani, Antonio Marra, Angela Toss, Caterina Marchiò, Maria Vittoria Dieci, Oreste Davide Gentilini, Carmen Criscitiello, Kevin Kalinsky, Joseph A Sparano, Giuseppe Curigliano.

Cancer Treat Rev 2025. PMID: 40048856.

review/commentary

Epigenetic dysregulation in cancer. In this review, the authors discuss the effects of genetic alterations in key epigenetic regulators on cancer progression and therapy resistance, underlining that while conferring survival advantages and/or greater plasticity to cancer cells, such alterations may represent cancer cells vulnerabilities to be therapeutically exploited.

Thomas Stuart Wilson, Paola Scaffidi.

Trends Cancer 2025. PMID: 40055120.

review/commentary

Precision nutrition - where are we? With particular focus on cardiometabolic health, in this review, the authors discuss the current state of precision nutrition which, by taking into consideration specific individual nutritional needs and leveraging state of the art molecular profiling technologies and artificial intelligence tools, allow to complement general guidelines on healthy nutrition, towards further healthcare improvement.

Marta Guasch-Ferré, Clemens Wittenbecher, Marie Palmnäs, Orly Ben-Yacov, Ellen E Blaak, Christina C Dahm, Tove Fall, Berit L Heitmann, Tine R Licht, Marie Löf, Ruth Loos, Chirag J Patel, Carmelo Quarta, Leanne M Redman, Eran Segal, Nicola Segata, Michael Snyder, Qi Sun, Deirdre K Tobias, Frank B Hu, Paul W Franks, Rikard Landberg, Jennifer L Sargent, Jordi Merino.

Nat Med 2025. PMID: 40307513.

mechanism-oriented research

Factors contained in human milk affect infants' antibiotic resistance. The increasing antibiotic resistance in newborns, linked to early life antibiotic exposure, represents a medical concern. During breastfeeding, human milk oligosaccharides (HMOs) in the human milk support the growth of microorganisms in the infants' gut and, by either supporting or countering the growth of specific antibiotic-resistant microorganisms, in turn influence the newborns' antibiotic sensitivity/resistance. By investigating HMO metabolism and antibiotic resistance profile of paired mothers' milk-derived and infants' fecal samples, the authors showed that early life abundance of some microbial species is dependent on both HMO degradation ability and specific antibiotic resistance profile; indeed, for instance, *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*) was the most effective microbial species in HMO degradation and had the lowest degree of antibiotic resistance, while *B. lactis* showed resistance to a high number of antibiotics tested. These results prove the need of closely monitoring antibiotic administration in infants, to prevent the emergence of early life antibiotic resistance, representing an increasing threat to infants' health.

Anna Samarra, Simone Renwick, Aleksandr A Arzamasov, Dmitry A Rodionov, Kennedy Spann, Raul Cabrera-Rubio, Antia Acuna-Gonzalez, Cecilia Martínez-Costa, Lindsay Hall, Nicola Segata, Andrei L Osterman, Lars Bode, MCarmen Collado.

Gut Microbes 2025. PMID: 40340669.

review/commentary

Human mitochondrial DNA contamination in human microbiome samples - how should scientists handle that? In this commentary, the authors discuss the issue linked with the frequent sequencing of human mitochondrial DNA along with the gut microbiome during metagenomic analyses of fecal samples. Due to the sensitive human information along with the scientific value of mitochondrial DNA, related privacy issues should be thoroughly considered.

Mohamed S. Sarhan, Giacomo Antonello, Hansi Weissensteiner, Claudia Mengoni, Deborah Mascalzoni, Levi Waldron, Nicola Segata, and Christian Fuchsberger.

Cell 2025. PMID: 40378832.

research tools

High resolution analysis of DNA damage. The authors developed a new imaging approach (QUAntitative ANALysis of DNA cOunterstains, QUANDO) to map DNA damage foci in the nuclei of in vitro models of leukemia. By exploiting QUANDO, the authors showed that DNA damage induced by PML-RAR α activation occurs at specific genomic (euchromatin) regions, whereas it is more broadly distributed (between euchromatin and heterochromatin regions) when induced by other agents.

Greta Paternò, Silvia Scalisi, Gaetano Ivan Dellino, Mario Faretta, Pier Giuseppe Pelicci, Alberto Diaspro, Luca Lanzanò.

Eur Biophys J 2025. PMID: 40332534.

clinical tools

Assessing gene alterations in paraffinated (FFPE) tissue samples. By evaluating the presence of ESR1 mutations -known to be associated with endocrine therapy resistance- in FFPE samples of metastatic breast cancer through NGS approaches, the authors highlight the clinical significance of these mutations in these patients, and underline the value of NGS-based analysis of FFPE samples to assess the presence of clinically relevant gene alterations, complementing alternative approaches (such as ctDNA-based liquid biopsy analyses).

Konstantinos Venetis #, Giulia Cursano #, Roberta Scafetta, Pier Paolo Maria Berton Giachetti, Alberto Concardi, Elisa De Camilli, Marianna D'Ercole, Eltjona Mane, Chiara Frascarelli, Antonio Marra, Sara Gandini, Francesco Pepe, Simone Scagnoli, Silvia Maria Rossi, Raffaella Troiano, Elena Speciale, Carmine De Angelis, Giancarlo Troncone, Umberto Malapelle, Giuseppe Perrone, Andrea Botticelli, Giuseppe Viale, Giuseppe Curigliano, Elena Guerini Rocco, Carmen Criscitiello #, Nicola Fusco #.

Breast Cancer Res 2025. PMID: 40369610.

clinical tools

The potential of non-invasive DNA methylation analysis for breast cancer detection. By comparing non tumoral DNA methylation profiles of buccal, cervical and blood samples from both breast cancer patients and healthy controls, the authors found that while no statistically significant information was found for blood samples, the overall altered DNA methylation profile of breast cancer patients' buccal and cervical samples could be leveraged to distinguish patients from control, suggesting that further validation may provide a non-invasive screening tool.

Chiara M S Herzog, Bente Theeuwes, Allison Jones, Iona Evans, Line Bjørge, Michal Zikan, David Cibula, Nadia Harbeck, Nicoletta Colombo, Nora Pashayan, Martin Widschwendter.

Nat Commun 2025. PMID: 40175335.

clinical tools

Germline testing in breast cancer: Single gene- vs multigene- testing. By comparing, within a mono-institutional study, single gene vs multiple gene (leveraging multigene panels) testing for the assessment of potential pathogenic germline variants, the authors suggest that despite the superior efficacy of multigene panels in detecting such variants, adequate guidelines for clinical management are needed to catch the full potential of this approach.

Monica Marabelli, Mariarosaria Calvello, Elena Marino, Chiara Morocutti, Sara Gandini, Matteo Dal Molin, Cristina Zanzottera, Sara Mannucci, Francesca Fava, Irene Feroce, Matteo Lazzeroni, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Francesco Bertolini, Bernardo Bonanni.

Cancers (Basel) 2025. PMID: 40361347.

review/commentary

Hereditary lobular breast cancer (HLBC) - in a review, the state of the art. HLBC is a hereditary breast cancer type associated with CDH1 pathogenic germline variants. In this review, the authors provide an overview of HLBC genetics and clinical management, underlining the importance of early detection for an optimal disease management, involving either surveillance or a therapeutic approach.

Giovanni Corso, Francesca Magnoni, Giorgio Bogani, Paolo Veronesi, Viviana Galimberti, Adriana Albini.

J Cancer Res Clin Oncol 2025. PMID: 40366456.

clinical case

Treatment of oligometastatic BRAF V600E-mutated colorectal cancer (CRC) - a clinical case. The authors report about a clinical case of an oligometastatic BRAF V600E-mutated CRC patient. Their data indicate the potential of a therapeutic approach involving, after disease progression under encorafenib plus cetuximab treatment, loco-regional (surgical) approaches. Moreover, their molecular analyses propose a

potential mechanism of resistance to targeted therapy related to the presence of additional molecular alterations.

Renato Maria Marsicano, Luca Boscolo Bielo, Elena Guerini Rocco, Mariano Lombardi, Emilio Bertani, Filippo Maria Bassi, Giuseppe Curigliano, Davide Ciardiello, Nicola Fazio, Maria Giulia Zampino.

Clin Colorectal Cancer 2025. PMID: 40240266.

review/commentary

Precision oncology and radiotherapy: The emerging field of radioligand therapy (RLT). In this review, the authors discuss mechanism of action and therapeutic potential of radioligand therapy -which enables the precise delivery of radiation to cancer cells- for the treatment of metastatic breast cancer.

Federica Giugliano, Elisa Giordano, Laura Gilardi, Beatrice Taurelli Salimbeni, Paola Zagami, Angela Esposito, Antonio Marra, Dario Trapani, Pier Paolo Maria Berton Giachetti, Bianca Malagutti, Théophraste Henry, Desiree Deandreis, Giuseppe Curigliano, Francesco Ceci, Carmen Criscitiello.

Cancer Treat Rev 2025. PMID: 40228448.

retrospective clinical study

Co-medication and clinical outcome in ovarian cancer patients. Through the analysis of pooled data from three different clinical trials, the authors evaluated the effect of co-medication with either metformin, a statin, or beta blocker along with standard therapy on ovarian cancer patient survival, highlighting a poorer outcome of beta blockers co-administration that warrants further investigation.

Dominik Denschlag #, Florian Heitz #, Jacobus Pfisterer, Darja Tutschkow, Alexander Reuss, Werner Meier, Philipp Harter, Pauline Wimberger, Mansoor Raza Mirza, Isabelle Ray-Coquard, Giovanni Scambia, Jae-Weon Kim, Nicoletta Colombo, Ana Oaknin, Jalid Sehouli, Kristina Lindemann, Coriolan Lebreton, Michael Eichbaum, Stefan Spiegelberg, Hannah Wopen, Andreas du Bois.

Int J Gynecol Cancer 2024. PMID: 39322609.

clinical tools

Integrating TNM staging with anatomical tumor information to improve patient stratification. The authors evaluated the efficacy of transoral laser microsurgery (TOLMS) treatment for glottic squamous cell carcinoma (SCC) according to the anatomical region invaded by the tumor, showing a more accurate patient stratification.

Filippo Marchi, Francesca Del Bon, Francesco Chu, Claudio Sampieri, Elisa Bellini, Davide Lancini, Stefano Zorzi, Laura Ruiz-Sevilla, Marta De Vecchi, Aurora Pinacoli, Giacomo Pietrobon, Rosa-Delia Ramirez, Pietro Benzi, Jacopo Di Domenico, Francesc Xavier Avilés-Jurado, Marta Filauro, Gabriele Zigliani, Francesco Mora, Alessandra Sordi, Claudia Montenegro, Isabel Vilaseca, Cesare Piazza, Mohssen Ansarin, Giorgio Peretti.

Oral Oncol 2025. PMID: 40154231.

retrospective clinical study

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as prognostic markers in HER2+ metastatic breast cancer patients. In the frame of a multicenter retrospective study, through the analysis of metastatic and primary samples from breast cancer patients treated with pertuzumab, trastuzumab, and taxane-based chemotherapy, the authors observed a correlation between the level of TILs and patient survival (that is, high TILs were associated with longer PFS and OS), suggesting the potential of considering the overall TIL number as a prognostic biomarker.

Beatrice Taurelli Salimbeni, Fabiola Giudici, Carlo Pescia, Pier Paolo Maria Berton Giachetti, Roberta Scafetta, Paola Zagami, Antonio Marra, Dario Trapani, Angela Esposito, Simone Scagnoli, Bruna Cerbelli, Andrea Botticelli, Elisabetta Munzone, Nicola Fusco, Carmen Criscitiello #, Giuseppe Curigliano #.

NPJ Breast Cancer 2025. PMID: 40346114.

review/commentary

HER2 expression levels and trastuzumab-deruxtecan efficacy. Trastuzumab-deruxtecan is a HER2 protein-targeted antibody-drug conjugate inducing death of HER2-expressing cancer cells. However, results of clinical trials have shown potential benefits also for the treatment of HER2-low tumors. Within this literature review, the authors evaluated HER2 expression levels in different tumor types in which previous studies have shown potential benefits (with main focus on HER2-low). They reported a variable intra-tumor and inter-patient expression level of HER2 and suggest that a number of factors (such as tumour heterogeneity or observer variability) may influence HER2 detection in the diagnostic setting, affecting the selection of patients to be subject to trastuzumab-deruxtecan treatment. Improving accuracy and standardization of HER2 diagnostic assays will enable to refine the selection of patients eligible for this treatment.

Ximena Baez-Navarro, Floris H Groenendijk, Lindsey Oudijk, Jan von der Thüsen, Nicola Fusco, Giuseppe Curigliano, Carolien H M van Deurzen.
Pathology 2025. [PMID: 40221332](#).

review/commentary

Bi-specific antibodies - in a review, the state of the art. Despite their critical role in cancer therapy, efficacy of monoclonal antibodies is limited by tumor heterogeneity and the emergence of therapy resistance. By targeting two different antigens, bispecific antibodies hold the potential to induce a more durable response. In this review, the authors provide an overview of the ongoing clinical studies exploring the use of bispecific antibodies, and discuss the current challenges linked with the enhancement of their efficacy, by improving design, delivery, patient selection, combination treatments.

Lorenzo Guidi, Julian Etessami, Carmine Valenza, Augusto Valdivia, Funda Meric-Bernstam, Enriqueta Felip, Giuseppe Curigliano.

Am Soc Clin Oncol Educ Book 2025. [PMID: 40198874](#).

meta-analysis

Treatment of HR+/HER2- early breast cancer patients: Aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen (TAM)? Within this meta-analysis, the authors compared efficacy of AI and TAM for the treatment of early stage HR+/HER2- breast cancer patients. The results showed a superior efficacy of AI as compared to TAM in terms of disease-free survival, which was more pronounced in pre-menopausal women.

Wolfgang Janni, Michael Untch, Nadia Harbeck, Joseph Gligorov, William Jacot, Stephen Chia, Jean-François Boileau, Subhajit Gupta, Namita Mishra, Murat Akdere, Andriy Danyliv, Giuseppe Curigliano.

Breast 2025. [PMID: 40153939](#).

review/commentary

CDK4/6 inhibitors in the adjuvant setting. In this review the authors discuss the introduction of CDK4/6 inhibitors abemaciclib and ribociclib for the treatment of HR+ HER2- early breast cancer, in the adjuvant setting, considering safety, disease-free survival, and criteria for selecting the most adequate inhibitor between the two, such as risk, efficacy, safety, treatment duration. They offer guidelines for managing adverse effects and avoid treatment discontinuation.

Marya Hussain, Christine Brezden-Masley, Stephen Chia, Giuseppe Curigliano, Marc Webster, Jan-Willem Henning.

Ther Adv Med Oncol 2025. [PMID: 40125419](#).

meta-analysis

Neoadjuvant chemo-immunotherapy safety in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients - a meta-analysis. Through a meta-analysis, the authors showed that surgical tumor resection after neoadjuvant chemo-immunotherapy in advanced stage NSCLC patients is feasible, safe, correlates with a positive clinical outcome (pathological -either partial or complete- response) and does not impede the use of minimally invasive surgical approaches, indicating that neoadjuvant chemo-immunotherapy could be integrated in routine clinical practice. Further studies evaluating long term outcome (that is, disease-free survival and overall survival, especially as compared to adjuvant approaches) are warranted.

Claudia Bardoni, Matteo Chiari, Luca Bertolaccini, Cristina Diotti, Alessia De Fabiani, Giuseppe Nicolosi, Antonio Mazzella, Monica Casiraghi, Lorenzo Spaggiari.

Cancers (Basel) 2025. [PMID: 40361353](#).

retrospective clinical study

Surgery after neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): Assessing efficacy. In the frame of this retrospective study, the authors evaluated safety, feasibility and efficacy of surgical treatment of NSCLC patients priorly successfully treated with immune checkpoint inhibitors-based therapy. Their results highlighted feasibility and safety of this therapeutic approach.

Marco Schiavon, Giorgio Cannone, Luca Bertolaccini, Filippo Tommaso Gallina, Federica Pezzuto, Giulia Lorenzoni, Francesco Facciolo, Lorenzo Spaggiari, Fiorella Calabrese, Federico Rea, Giulia Pasello; Lung Oncology Group.

J Surg Oncol 2025. [PMID: 39318148](#).

review/commentary

A panel of experts to discuss treatment approaches for clinically unfit lung cancer patients. Although a number of clinical studies have led to employ immune checkpoint inhibitors (ICI)-based immunotherapy as the standard of care for advanced non-small cell lung cancer patients, clinically unfit patients are rarely included in pivotal clinical trials. Therefore, by discussing the results of the IPSOS trial, a panel of Italian expert oncologists confirmed that ICI (atezolizumab) represents the best first-line therapeutic option also for patients unfit for platinum-based therapy.

Cesare Gridelli, Ilaria Attili, Chiara Bennati, Paolo Bironzo, Emilio Bria, Diego L Cortinovis, Hector Soto Parra, Filippo de Marinis.

Lung Cancer 2025. [PMID: 40086027](#).

review/commentary

Experts' considerations for the treatment of EGFR-mutated lung cancer in an evolving therapeutic landscape. By discussing available scientific evidence regarding toxicity, efficacy, and sequence of administration, experts achieved consensus regarding the most adequate first-line treatment for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients. They considered all first line treatments available and the preferred options, patient subgroups who should avoid combination treatments, treatment approaches at disease progression. They also discussed clinical research priorities in the field, underlining the need for a more comprehensive understanding of mechanisms of resistance, selection of biomarkers and novel TKI inhibitors.

Cesare Gridelli, Tony Mok, Pasi Jänne, Antonio Passaro, Enriqueta Felip, Suresh S Ramalingam, Ilaria Attili, Filippo de Marinis.

Lung Cancer 2025. [PMID: 39986216](#).

retrospective clinical study

Prostate cancer patient treatment - radiotherapy vs radical prostatectomy. In the frame of this retrospective study, the authors evaluated clinical outcome of patients with incidental prostate cancer undergoing surgery or radiation treatment, highlighting a greater protective effect of surgery in patients with more aggressive tumors (according to the Gleason grading system).

Francesco Di Bello, Lukas Scheipner, Andrea Baudo, Mario de Angelis, Letizia Maria Ippolita Jannello, Carolin Siech, Zhe Tian, Kira Vitucci, Jordan A Goyal, Claudia Collà Ruvolo, Gianluigi Califano, Massimiliano Creta, Simone Morra, Pietro Acquati, Fred Saad, Shahrokh F Shariat, Luca Carmignani, Ottavio de Cobelli, Sascha Ahyai, Alberto Briganti, Felix K H Chun, Nicola Longo, Pierre I Karakiewicz.

Urol Oncol 2025. [PMID: 39827002](#).

retrospective clinical study

Stitches during tongue biopsy: Yes or no? The authors showed that applying stitches after tongue biopsy negatively affects disease course, thus encouraging to carefully consider whether they are really needed or could be avoided by employing less invasive approaches during biopsy.

Marta Tagliabue, Rita De Berardinis, Giulia Doi, Francesco Chu, Jessica Mellia, Alberto Luchena, Fausto Maffini, Roberto Bruschini, Stefano Zorzi, Gioacchino Giugliano, Stefano Riccio, Sara Gandini, Susanna Chiocca, Mohssen Ansarin.

Oral Oncol 2025. [PMID: 40267763](#).

retrospective clinical study

Sex-related differences in therapy response. In the frame of a retrospective study, the authors evaluated sex-related differences in the treatment with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy of bladder cancer patients who underwent radical surgery, revealing that although both benefit from either adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, the effect appears lower in females than in males.

Mario de Angelis, Carolin Siech, Letizia Maria Ippolita Jannello, Francesco Di Bello, Natali Rodriguez Peñaranda, Pietro Scilipoti, Jordan A Goyal, Zhe Tian, Nicola Longo, Ottavio de Cobelli, Gennaro Musi, Felix K H Chun, Salvatore Micali, Fred Saad, Shahrokh F Shariat, Giorgio Gandaglia, Marco Moschini, Francesco Montorsi, Alberto Briganti, Pierre I Karakiewicz.

Urol Oncol 2025. [PMID: 39986912](#).

mechanism-oriented research

LINE1-derived L1TD1 protein in cancer. The authors showed that the LINE1-derived L1TD1 protein –whose expression levels have been previously correlated with tumor progression and considered a prognostic factor– is induced by DNA hypomethylation, and its reduced expression, modulating gene expression, decreases cell viability, likely playing a role both in cancer initiation and progression.

Gülnehal Kavaklioglu, Alexandra Podhornik, Terezia Vcelkova, Jelena Marjanovic, Mirjam A Beck, Trinh Phan-Canh, Theresia Mair, Claudia Miccolo, Aleksej Drino, Mirko Doni, Gerda Egger, Susanna Chiocca, Miha Modic, Christian Seiser.

Elife 2025. [PMID: 40112032](#).

retrospective clinical study

Active surveillance of Ductal carcinoma in situ (DCIS) patients – defining precise selection criteria. International clinical studies are currently ongoing to assess whether carefully selected, low risk

(diagnosed through core biopsy) DCIS patient subgroups can undergo active surveillance rather than conventional, more burdensome therapy. Within this retrospective study, the authors showed that 23% of the patients considered in the analysis, despite being eligible for active surveillance according to the current criteria, were upgraded (that is, progressed to invasive cancers during surveillance), indicating that stricter selection criteria are needed to select patients for active surveillance and avoid the risk of negatively impacting patient outcome.

Jose Vila, Gabriel Farante, Francisco Ripoll-Orts, Germana Lissidini, Luca Nicosia, Matteo Lazzeroni, Samuele Frassoni, Vincenzo Bagnardi, Belén Rodríguez Del Busto, Bernardo Bonanni, Enrico Cassano, Paolo Veronesi.
Eur J Surg Oncol 2025. [PMID: 40101683](#).

prospective clinical trial

Treating recurrent/persistent uterine serous carcinoma (USC). In the frame of the phase IIb ADAGIO trial, the authors showed that in USC relapsing after prior platinum-based chemotherapy, administration of Adavosertib elicited some antitumor efficacy, despite being poorly tolerated at high dosages. Moreover, their exploratory analysis proposes CCNE1/cyclin E1 expression level as a putative biomarker to select potential responders.

Joyce F Liu, Nicoletta Colombo, Amit M Oza, Jean-Sebastien Frenel, Bradley R Corr, Maria M Rubinstein, Nicole S Nevadunsky, Stephanie Lheureux, Lydia Gaba, Lucía González Cortijo, Vanda Salutari, Benoit You, Sarah Chiang, Mark J O'Connor, Lenka Oplustil O'Connor, Didier Meulendijks, Mahmuda Khatun, Dana Ghiorgiu, Ana Oaknin.
J Clin Oncol 2025. [PMID: 40262070](#).

prospective clinical trial

Olaparib maintenance therapy in ovarian cancer patients. In the frame of the OPINION trial, the authors investigated efficacy and safety of olaparib use as maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients without BRCA mutation, showing longer overall survival in case of HRD-positive tumors and no new toxicity signs.

Andrés Poveda, Stéphanie Lheureux, Nicoletta Colombo, David Cibula, Mari Elstrand, Johanne Weberpals, Maria Bjurberg, Ana Oaknin, Magdalena Sikorska, Antonio González-Martín, Radoslaw Madry, María Jesus Rubio Pérez, Jonathan Ledermann, Ignacio Romero, Ozan Özgören, Alan Barnicle, Helen Marshall, Zahid Bashir, Erik Škof.
Gynecol Oncol 2025. [PMID: 40300425](#).

prospective clinical trial

Niraparib treatment for recurrent ovarian cancer – results of the ENGOT-OV16/NOVA trial. Niraparib is a potent and selective PARP inhibitor. Although overall survival was not significantly affected by niraparib administration as maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients as compared to placebo, chemotherapy-free interval, time to first subsequent therapy, progression-free survival, time to second subsequent therapy, along with long term lack of toxicity, support the benefits of niraparib administration in this setting.

Ursula A Matulonis, Jørn Herrstedt, Amit Oza, Sven Mahner, Andrés Redondo, Dominique Berton, Jonathan S Berek, Charlotte A Haslund, Frederik Marmé, Antonio González-Martín, Stéphanie Bécourt, Anna V Tinker, Jonathan A Ledermann, Benedict Benigno, Gabriel Lindahl, Nicoletta Colombo, Izabela A Malinowska, Wenlei Liu, Manjinder Bains, Bradley J Monk, Mansoor R Mirza.
Gynecol Oncol 2025. [PMID: 40139026](#).

prospective clinical trial

Olaparib maintenance treatment in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Results collected within the ORZORA trial indicate that patients with platinum sensitive relapsed ovarian cancer and somatic BRCA1 and/or 2 mutation may benefit from maintenance therapy with Olaparib.

Sandro Pignata, Amit Oza, Geoff Hall, Beatriz Pardo, Radoslaw Madry, David Cibula, Jaroslav Klat, Ana Montes, Rosalind Glasspool, Nicoletta Colombo, Imre Pete, Ana Herrero Ibáñez, Margarita Romeo, Romyana Ilieva, Constanta Timcheva, Massimo Di Maio, Zahid Bashir, Rosie Taylor, Alan Barnicle, Andrew Clamp.
Br J Cancer 2025. [PMID: 40097725](#).

prospective clinical trial

Therapeutic vaccine against the HPV – assessing clinical benefits in recurrent cervical cancer. In the frame of a phase II clinical trial, the authors showed that in patients with HPV-positive cervical cancer in which the disease progressed despite chemotherapy treatment, co-administration of the HPV (peltopimut-S) vaccine along with anti-PD1 immunotherapy (cemiplimab) did not provide greater benefits. However, efficacy may be higher in patients with higher PD-L1 expression levels.

Domenica Lorusso, Ana Oaknin, Giuliano S Borges, Fernanda Damian, Nelleke Ottevanger, Toon Van Gorp, Carlos E Paiva, Judith R Kroep, Yong-Man Kim, Hee-Seung Kim, Jae-Kwan Lee, Hannelore Denys, Roy Lalisang, Andreia Cristina De Melo, Andres Redondo, Anna K L Reyners, Paulo Mora, Celine Closset, Cornelis J M Melief, Leon Hooftman, Shaheda Jamil, Lisa Boersma, Suk-Young Yoo, Frank Seebach, Israel Lowy, Matthew G Fury, Melissa Mathias, Nicoletta Colombo.

Gynecol Oncol 2025. PMID: 40154184.

retrospective clinical study

Validating the model predicting annual risk of cervical cancer recurrence. Within this retrospective study, the authors performed a validation analysis of the ARRM (annual recurrence risk model) model, developed by the Surveillance in Cervical Cancer consortium to predict annual risk of recurrence for cervical cancer patients. The results of the study, including 411 patients, confirmed its validity in defining patient subgroups with different disease-free survival rates.

Luigi A De Vitis, Gabriella Schivardi, Aurora Gaeta, Giuseppe Caruso, Marina Rosanu, Lucia Ribero, Diletta Fumagalli, Jvan Casarin, Ilaria Betella, Giorgio Bogani, Carrie L Langstraat, Giovanni D Aletti, Nicoletta Colombo, Vanna Zanagnolo, Sara Gandini, Francesco Multinu.

Int J Gynecol Cancer 2025. PMID: 40140271.

retrospective clinical study

Combined neoadjuvant and adjuvant (CNAT) vs adjuvant only chemotherapy for the treatment of upper tract urothelial carcinoma (UTUC). In the frame of a large multicenter international retrospective study, the authors analyzed available data regarding the treatment of UTUC in 17 care centers, in Europe, USA and Asia, showing that CNAT does not appear to provide actual benefits as compared to adjuvant therapy only in high risk patients. Prospective trials are needed to assess the actual benefits of CNAT in the management of UTUC patients.

Ahmed Eraky, Reuben Ben-David, Gabriele Bignante, Zhenjie Wu, Linhui Wang, Randall Lee, Andres F Correa, Daniel D Eun, Alessandro Antonelli, Alessandro Vecchia, Francesco Ditunno, Firas Abdollah, Alex Stephens, Shane Tinsley, Daniel Sidhom, Chandru P Sundaram, Sol C Moon, Soroush Rais-Bahrami, Mark L Gonzalgo, Omri Falik Nativ, Francesco Porpiglia, Daniele Amparore, Enrico Checcucci, Antonio Tufano, Sisto Perdonà, Stephan Brönimann, Nirmish Singla, Ottavio De Cobelli, Matteo Ferro, Giuseppe Simone, Gabriele Tuderti, Margaret F Meagher, Ithaar H Derweesh, Takashi Yoshida, Hidefumi Kinoshita, Raj Bhanvadia, Ali H Zahalka, Vitaly Margulis, Farshad S Moghaddam, Hooman Djaladat, Riccardo Autorino, Reza Mehrazin.

World J Urol 2025. PMID: 40251401.

retrospective clinical study

Smoking and BCG-treated bladder cancer patients' outcome. By analyzing 1313 patients across different care centers, the authors found that clinical outcome of patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with BCG –commonly used in the adjuvant setting– is negatively affected by smoking, suggesting that patients' smoking history should be taken into consideration when selecting the best treatment approach, and smoking cessation counseling should be offered.

Roberto Contieri, Francesco Claps, Rodolfo Hurlé, Nicolò Maria Buffi, Giovanni Lughezzani, Massimo Lazzeri, Achille Aveta, Savio Pandolfo, Francesco Porpiglia, Cristian Fiori, Biagio Barone, Felice Crocetto, Pasquale Ditunno, Giuseppe Lucarelli, Francesco Lasorsa, Gian Maria Busetto, Ugo Falagario, Francesco Del Giudice, Martina Maggi, Francesco Cantiello, Marco Borghesi, Carlo Terrone, Pierluigi Bove, Alessandro Antonelli, Alessandro Vecchia, Andrea Mari, Stefano Luzzago, Ciprian Todea-Moga, Andrea Minervini, Gennaro Musi, Giuseppe Fallara, Francesco Alessandro Mistretta, Roberto Bianchi, Marco Tozzi, Francesco Soria, Paolo Gontero, Michele Marchioni, Letizia M I Janello, Daniela Terracciano, Giorgio I Russo, Luigi Schips, Sisto Perdonà, Octavian S Tataru, Mihai D Vartolomei, Riccardo Autorino, Michele Catellani, Chiara Sighinolfi, Emanuele Montanari, Savino M Di Stasi, Bernardo Rocco, Ottavio de Cobelli, Matteo Ferro.

Urol Oncol 2025. PMID: 39672689.

retrospective clinical study

Treatment of invasive bladder cancer (non-organ confined urothelial carcinoma of the urinary bladder, NOC-UCUB). By exploiting a (SEER) patient database, the authors showed an increased cancer-related death in NOC-UCUB patients treated with non-surgical approaches such as bimodal and trimodal therapy (that is, tumor resection with chemotherapy and/or radiotherapy), increasingly used for non-invasive tumors, as compared to radical surgical approaches and chemotherapy.

Mattia Longoni, Natali Rodriguez Peñaranda, Andrea Marmioli, Fabian Falkenbach, Quynh Chi Le, Michele Nicolazzini, Calogero Catanzaro, Zhe Tian, Jordan A Goyal, Stefano Puliatti, Ottavio De Cobelli, Markus Graefen, Felix

K H Chun, Carlotta Palumbo, Riccardo Schiavina, Fred Saad, Shahrokh F Shariat, Marco Moschini, Giorgio Gandaglia, Francesco Montorsi, Alberto Briganti, Pierre I Karakiewicz.
Urology 2025. PMID: 40057122.

review/commentary

Development of cancer therapeutics - how to find the best dosage? Finding the best therapeutic dosage of a new cancer drug within phase I clinical trials prioritizes safety and is commonly done by the 3+3 dose escalation approach, in which a 3-patient group is treated at a starting safe dose estimated from preclinical studies and, if no toxicity is detected, the following 3-patient group is treated with higher doses until toxicity is reported. In this review, the authors discuss innovative, improved yet simplified, patient-centered designs integrating information on biomarkers, drug pharmacokinetic profiling, or patient-reported treatment outcome, to more rapidly deliver effective cancer therapies.

Elvina Almuradova, Davide Izzo, Sara Gandini, Aurora Gaeta, Edoardo Giordano, Carmine Valenza, Gabriele Antonarelli, Dario Trapani, Giuseppe Curigliano.
Cancer Treat Rev 2025. PMID: 40157116.

retrospective clinical study

Chemotherapy for the treatment of locally advanced female primary urethral cancer. In the frame of a retrospective clinical study, the authors showed, in these patients, increased survival associated with chemotherapy treatment.

Quynh Chi Le, Natali Rodriguez Peñaranda, Andrea Marmioli, Francesco di Bello, Mattia Longoni, Fabian Falkenbach, Calogero Catanzaro, Michele Nicolazzini, Zhe Tian, Jordan A Goyal, Carolin Siech, Cristina Cano Garcia, Fred Saad, Riccardo Schiavina, Salvatore Micali, Stefano Puliatti, Ottavio De Cobelli, Alberto Briganti, Markus Graefen, Carlotta Palumbo, Alessandro Volpe, Luis A Kluth, Felix K-H Chun, Pierre I Karakiewicz.
World J Urol 2025. PMID: 40320496.

prospective clinical trial

Second line therapy of hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-negative) advanced breast cancer - the PALMIRA trial. In the frame of this international, randomized, phase II trial, the authors evaluated the antitumor efficacy of palbociclib + (aromatase inhibitor or fulvestrant) endocrine therapy (ET) in patients who progressed after treatment with palbociclib. However, progression-free survival of patients subjected to combination therapy did not appear significantly improved as compared to ET alone.

Antonio Llombart-Cussac, Catherine Harper-Wynne, Antonia Perelló, Audrey Hennequin, Adela Fernández-Ortega, Marco Colleoni, Sara Marín, Vanesa Quiroga, Jacques Medioni, Vega Iranzo, Duncan Wheatley, Sonia Del Barco Berrón, Antonio Antón, Erion Dobi, Manuel Ruiz-Borrego, Daniel Alcalá-López, Jhudit Pérez-Escuredo, Gabriele Antonarelli, Miguel Sampayo-Cordero, José Manuel Pérez-García, Javier Cortés.
J Clin Oncol 2025. PMID: 40294349.

clinical case

When deeper clinical investigations are needed for lung cancer diagnosis - lipoid pneumonia. In this paper, the authors collect the largest existing series of lipoid pneumonia clinical cases -a rare inflammatory conditions that due to the abnormal accumulation of lipids in alveoli may be misinterpreted as lung cancer-, highlighting the need, in these patients, for further confirmatory exams before diagnosis.

Shehab Mohamed, Luca Bertolaccini, Mariano Lombardi, Clementina Di Tonno, Angela Sabalic, Monica Casiraghi, Lorenzo Spaggiari.
Front Oncol 2025. PMID: 40224188.

clinical tools

Predicting tamoxifen efficacy in preventing breast cancer relapse. The authors showed that high levels of IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) before treatment are a prognostic factor of low dose tamoxifen (babytam) efficacy in preventing breast cancer recurrence, representing an effective marker for patient stratification.

Harriet Johansson, Debora Macis, Martino Oliva, Matteo Puntoni, Eva Blondeaux, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Valentina Aristarco, Irene Maria Briata, Tania Buttiron-Webber, Luca Boni, Matteo Lazzeroni, Davide Serrano, Livia Giordano, Maria Digennaro, Laura Cortesi, Francesco Millo, Katia Cagossi, Giuseppe Aprile, Fabio Falcini, Elisa Gallerani, Bernardo Bonanni, Andrea DeCensi.
Clin Cancer Res 2025. PMID: 40293268.

prospective clinical trial

Searching for more effective treatments for advanced TNBC - the TROPION-Breast05 trial. In the frame of this ongoing randomized, multicenter, phase III trial, the authors will evaluate the (potentially superior) efficacy of a novel TROP2 protein-targeted antibody-drug conjugate -Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)- (with or without parallel administration of the anti-PD-L1 antibody durvalumab) for the treatment of recurrent/metastatic TNBC patients.

Peter Schmid, Mafalda Oliveira, Joyce O'Shaughnessy, Massimo Cristofanilli, Stephanie L Graff, Seock-Ah Im, Sherene Loi, Shigehira Saji, Shusen Wang, David W Cescon, Tina Hovey, Agata Nawrot, Karson Tse, Petra Vukovic, Giuseppe Curigliano.

Ther Adv Med Oncol 2025. PMID: 40297626.

prospective clinical trial

New treatment options for neuroendocrine tumors (NET) of the lung and the thymus. In the frame of the LEVEL clinical trial, researchers will evaluate the efficacy of the Targeted Radionuclide Therapy agent ¹⁷⁷Lu-edotreotide for the treatment of advanced NET of the lung and the thymus as compared to everolimus, the current standard treatment for advanced NET patients.

Jaume Capdevila, Virginia Pubul, Urbano Anido, Thomas Walter, Javier Molina-Cerrillo, Teresa Alonso-Gordoa, Rocio Garcia-Carbonero, Maria San-Roman-Gil, Belen Llana, Paula Jimenez-Fonseca, Marta Benavent Viñuales, Catherine Ansquer, Eric Baudin, Come Lepage, Maribel Del Olmo-García, José Carlos Ruffinelli, Amandine Beron, Magalie Haissaguerre, Emmanuel Deshayes, David Taïeb, Sergio Baldari, Maddalena Sansovini, Sara Cingarlini, Angelina Filice, Francesco Panzuto, Rosa Álvarez-Álvarez, Laurence Lousberg, Frank Aboubakar Nana, Jorge Hernando, Alejandro García-Álvarez, Amparo García-Burillo, Guillermo Villacampa, Timon Vandamme, Nicola Fazio, Alice Durand.

BMC Cancer 2025. PMID: 40186126.

prospective clinical trial

Treating achalasia. Achalasia -a clinical disease of the oesophagus in which food movement to the stomach is impaired/obstructed due to a lost relaxation of the lower sphincter- can be surgically treated with two different approaches: *per-oral endoscopic myotomy* -POEM- or *laparoscopic Heller's myotomy* -LHM- *plus Dor fundoplication*). Within this multicentre study, the authors showed that both procedures are equally effective in controlling achalasia symptoms, although gastro-oesophageal reflux appeared slightly (though non-statistically significant) more common after POEM than LHM.

Kristina Hugova, Jan Mares, Bengt Hakanson, Alessandro Repici, Burkhard H A von Rahden, Albert J Bredenoord, Raf Bisschops, Helmut Messmann, Tania Ruppenthal, Oliver Mann, Jakob Izbicki, Tomas Harustiak, Uberto Fumagalli Romario, Riccardo Rosati, Christoph-Thomas Germer, Marlies Schijven, Alice Emmermann, Daniel von Renteln, Sarah Dautel, Paul Fockens, Guy Boeckstaens, Thomas Rösch, Jan Martinek, Yuki B Werner.

Lancet Gastroenterol Hepatol 2025. PMID: 40112837.

clinical tools

Evaluating tools for patient-reported outcome assessing health-related quality of life. Patient-reported clinical outcome represents a key aspect to be considered for the assessment of health-related quality of life. To this end, a number of tools have been developed. However, selecting the most suitable is not straightforward, as many factors need to be considered. A systematic review will be conducted according to the COSMIN guidelines (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments initiative), aimed at evaluating all available tools for patient-reported outcome (on the basis of reliability, validity, responsiveness, interpretability, feasibility), to ultimately obtain recommendations for the selection of the most suitable tool for European cancer patients and survivors.

Laurence Leysen, Karla Marticic Giljevic, Claire Piccinin, Morena Shkodra, Madeline Pe, Morten Petersen, Giovanni Apolone, Cinzia Brunelli, Claudio Lombardo, Galina Velikova, Alexandra Gilbert, Gabriella Pravettoni, Gennaro Ciliberto, Mogens Groenvold, Montserrat Ferrer, Nanne Bos, Ricardo Pietrobon, Norbert Couespel, Augusto Caraceni, Marianne Guren, Aude Sirven, Hugo Vachon; EUonQOL consortium.

BMJ Open 2025. PMID: 40157731.

clinical tools

Improving cancer survivors' quality of life. Improving cancer survivors' quality of life is one of the goals of the Europe's Beating Cancer Plan for 2021–2023 and Mission Cancer. To this aim, researchers have surveyed the existing scientific literature to define the most relevant needs and worries of cancer survivors nowadays, to ultimately develop updated tools for measuring patient-reported outcomes specifically designed for assessing health-related quality of life of cancer survivors in Europe.

Clara Amat-Fernandez, Olatz Garin, Ricardo Luer-Aguila, Yolanda Pardo, Renata Briseño, Catalina Lizano-Barrantes, Leslye Rojas-Concha, Melissa S Y Thong, Giovanni Apolone, Cinzia Brunelli, Augusto Caraceni, Norbert Couespel,

Nanne Bos, Mogens Groenvold, Stein Kaasa, Gennaro Ciliberto, Claudio Lombardo, Ricardo Pietrobon, Gabriella Pravettoni, Aude Sirven, Hugo Vachon, Alexandra Gilbert, Galina Velikova, Montse Ferrer; EUonQoL Working Group. *Qual Life Res* 2025. [PMID: 39847267](#).

review/commentary

Psychosocial factors affecting cancer patients' quality of life. Through the systematic review of existing literature, the authors assessed the main psychological and social factors influencing cancer patients' quality of life, highlighting the main role played by psychological aspect such as depression, coping strategies, anxiety, and distress, as well as social components like perceived social support, social functioning, interactions, and emphasizing how these can be leveraged to design personalized strategies aimed at improving each patient's quality of life.

Chiara Marzorati, Viktorya Voskanyan, Diana Sala, Roberto Grasso, Federico Borgogni, Ricardo Pietrobon, Iris van der Heide, Merel Engelaar, Nanne Bos, Augusto Caraceni, Norbert Couspel, Montse Ferrer, Mogens Groenvold, Stein Kaasa, Claudio Lombardo, Aude Sirven, Hugo Vachon, Alexandra Gilbert, Cinzia Brunelli, Giovanni Apolone, Gabriella Pravettoni; EUonQoL Consortium.

Health Qual Life Outcomes 2025. [PMID: 40188134](#).

review/commentary

The role of personality in self-management of people with a history of cancer. In this commentary the authors discuss how unexplored factors such as people specific personality traits can affect the way cancer patients manage aspects of their disease and care, such as commitment to treatment and decision-making. A better understanding can contribute to promoting better self-management and quality of life despite their chronic condition.

Ilaria Durosini, Dario Monzani, Marianna Masiero, Gabriella Pravettoni.

Support Care Cancer 2025. [PMID: 40111569](#).

prospective clinical study

Enrolling in a clinical study or not? The role of empathy. The researchers investigated how people's empathy may be involved in cancer patients' decision about whether to enroll in a clinical trial. Their study showed that while empathy contributed to driving individuals to participate in a hypothetical clinical trial, it interfered with people's opinion regarding a potential friend or family member joining the study, enhancing their protective behavior.

Mariam Chichua #, Chiara Filipponi #, Davide Mazzoni, Marco Marinucci, Marianna Masiero, Gabriella Pravettoni.

Front Psychol 2025. [PMID: 40177050](#).

mechanism-oriented research

Unveiling molecular mechanisms of Gabriele-de Vries syndrome. By combining large-scale imaging, single-cell multiomics and gene regulatory network reconstruction, in 2D and 3D in vitro patient-derived disease models, the authors showed that the germline mutation of the YY1 gene, causing the Gabriele-de Vries syndrome, alters the transcriptional network, in turn affecting corticogenesis at the level of neural progenitors and terminally differentiated neurons, and propagating to neighboring astrocytes through non-cell autonomous pro-inflammatory effect, which could be therapeutically targeted.

Marlene F Pereira #, Veronica Finazzi #, Ludovico Rizzuti, Davide Aprile, Vittorio Aiello, Luca Mollica, Matteo Riva, Chiara Soriani, Francesco Dossena, Reinald Shyti, Davide Castaldi, Erika Tenderini, Maria Teresa Carminho-Rodrigues, Julien F Bally, Bert B A de Vries, Michele Gabriele, Alessandro Vitriolo, Giuseppe Testa.

Mol Psychiatry 2025. [PMID: 39987231](#).

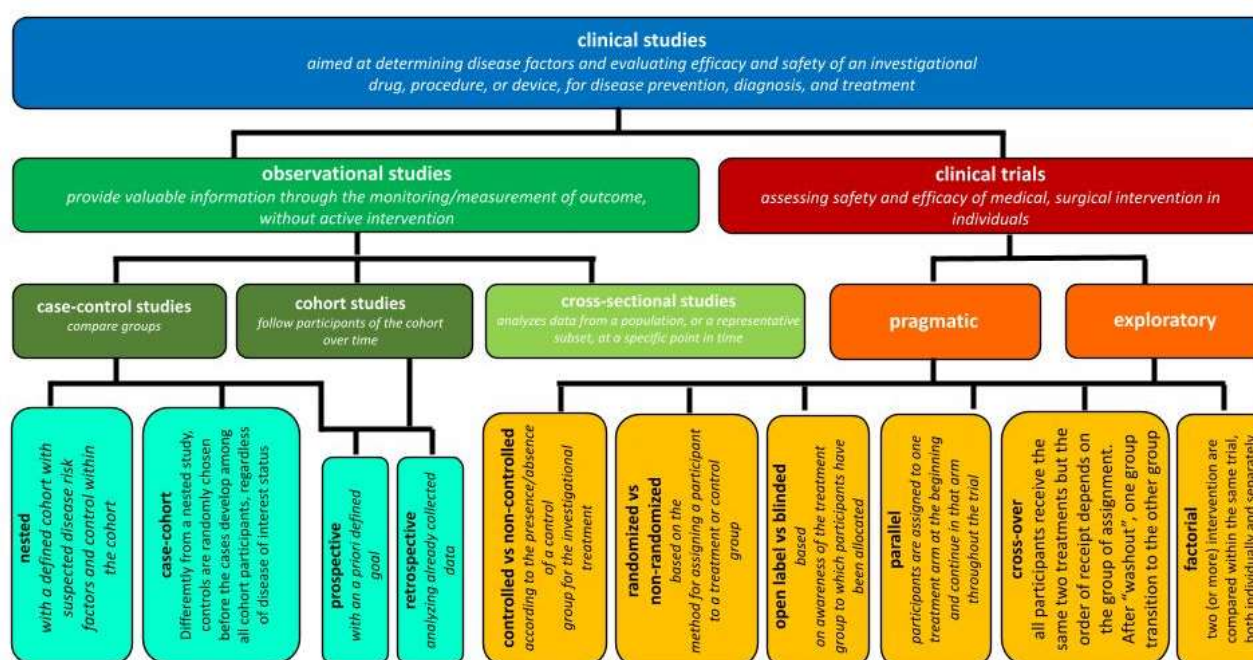
What else is new in science?

Mechanistic understanding of anti-metastatic activity of Aspirin. Metastasizing cells are extremely vulnerable to the activity of the immune system since, when leaving the primary tumor, they suddenly face an environment different from the immunosuppressive tumor site. Researchers showed that this immune vulnerability of metastasizing cancer cells can be therapeutically leveraged by using COX1 inhibitors, such as Aspirin. COX1 enzymes are required for the production of TXA2, a molecule with immunosuppressive activity. Therefore, by inhibiting COX1 activity with aspirin, platelet-derived TXA2 levels are reduced, resulting in enhanced immune activity (that is, reduced TXA2-mediated immune suppression) against metastasizing cells.

Nature 2025. [PMID: 40044852](#).

Aspirin against pancreatic cancer – a retrospective clinical study. Through a retrospective study in almost 400.000 patients with type 2 diabetes, known for being at higher risk of pancreatic cancer, the authors found indications of a protective role of Aspirin in these patients, reducing the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2025. PMID: 39746785.

The value of pragmatic clinical trials. Although crucial in clinical research, aimed at clearly defining a cause(treatment)-effect relationship, conventional “exploratory” clinical trials are not easily translated into clinical routine. In this review, the authors discuss features and perspectives of pragmatic clinical trials which, thanks to their straightforward research question and methodological features (eg non-restricted eligibility criteria, exploitation of usual care to compare trial results, restricted data collection), enable to overcome issues related to exploratory clinical trials, are highly patient-centered, and allow to collect robust clinico-scientific evidence for decision-making. *Lancet Oncol* 2025. PMID: 40318657.



(source: *Clin Exp Emerg Med* 2024;11(1):33-42. <https://doi.org/10.15441/ceem.23.036>)

Neoadjuvant immunotherapy for mismatch repair-deficient (MMRd) tumors - results of a phase II study. In the frame of a prospective clinical trial, patients with MMRd advanced colorectal cancer and patients with MMRd non-rectal solid tumors eligible for surgical resection with curative intent were treated with neoadjuvant anti-PD1 immunotherapy. Patients achieving complete clinical response were then managed without surgery, whereas those with residual disease underwent surgery. Evaluation of recurrence-free survival and safety revealed that a high number of early stage MMRd patients receiving neoadjuvant immunotherapy could avoid surgery, showing that neoadjuvant immunotherapy can be administered to early stage patients, delaying surgical treatment without the risk to compromise the possibility of undergoing surgery with curative intent. Toxicity-related treatment was manageable. *NEJM* 2025. PMID: 40293177.

MANIFEST consortium - a network to advance cancer immunotherapy. The authors describe MANIFEST (manifest-io.org.uk), a consortium bringing together researchers, clinicians and industry collaborators to define multi-omic biomarkers or response and toxicity to immunotherapy, through the longitudinal omic analysis of different biological samples (fresh, FFPE and homogenized tissue, blood and stool) and multi-modal data integration. *Cancer Discov* 2025. PMID: 40313120.

PROMISE - the Swedish national program aimed at integrating omic data in healthcare. The Precision Omics Initiative Sweden (PROMISE) program aims at integrating omic research into healthcare, by integrating existing omic research data to generate extensive multi-omic and healthcare data, by

promoting the use, in a research context, of omic data collected in healthcare, by developing a framework enabling an improved access to such data.

Nature medicine 2025. [PMID: 40186080](#).

Hallmarks of cancer from a different perspective. In this review the authors provide an alternative perspective on the hallmarks of cancer, portraying them within a series of consequential steps resulting from the mutual interaction of adapting cancer cells with changing environmental conditions: A co-evolution acting on variation and selecting the best fitted cells, ultimately sustaining cancer progression.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40170539](#).

The lymphatic system – a road for metastasizing cancer cells. By leveraging a single cell lineage tracing approach, the authors show that metastasizing breast cancer cells primarily travel through the lymphatic system rather than through the bloodstream, supported by cytokine gene expression driving the interplay between the primary tumor cells and the tumor microenvironment.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40075470](#).

Circulating tumor DNA for melanoma management - exploiting droplet digital PCR. In the frame of a randomized phase III trial, assessment of ctDNA positivity in melanoma patients at baseline and at different time points during treatment and at recurrence, measured by BRAFV600E or BRAFV600K mutation-specific droplet digital PCR, revealed that this approach can be exploited for patient stratification and treatment selection, to identify patients at high risk of recurrence.

Lancet Oncol 2025. [PMID: 40250457](#).

Exploiting circulating tumor DNA in the blood for early cancer diagnosis. In the frame of a prospective study, the authors show that circulating tumor DNA in the blood can be exploited to detect cancer more than three years before clinical diagnosis.

Cancer discovery 2025. [PMID: 40402478](#).

Extracellular vesicles in cancer - mechanistic insights. The authors describe the role -and underlying mechanisms- of the LMTK3 protein in the regulation of extracellular vesicle (EV) size, cargo and release by breast cancer cells, and the effect after EV uptake by monocytes, resulting in reduced tumor infiltration and modulation of their activation status. Moreover, they show that LMTK3 inhibition is sufficient to reverse the EV-related pro-tumourigenic and immunomodulatory effects.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40405280](#).

Extracellular vesicles (EVs) in the tumor microenvironment – an overview. In this review the authors offer a comprehensive overview on EVs, including their functional role in cancer, and their significance in a research and clinical context, emphasizing their potential in a diagnostic and therapeutic perspective.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40108630](#).

LSD1 and wnt as therapeutic targets in acute myeloid leukemia (AML). The authors showed that both in vitro and in vivo (PDX) preclinical models of AML, the parallel inhibition of LSD1 (with LSD1i) and wnt (GSK3i) pathway removes the differentiation block and promotes cell differentiation, thus reducing tumor burden and increasing mice survival. They describe the underlying molecular mechanism, which entails the gene expression remodeling of leukemic blasts.

Nature 2025. [PMID: 40240608](#).

Wnt in cell physiology and cancer. In this review the authors provide an overview on the role of Wnt protein in normal cell physiology and cancer, underlining its potential as a therapeutic target.

Mol cancer 2025. [PMID: 40170063](#).

Wnt-related extracellular and intrinsic signals modulating gastric cancer progression. Indolent gastric lesions can progress into aggressive gastric tumors. Through spatial transcriptomic analyses and ensuing functional validation in ex vivo models, the authors found that tumor cell-derived signals and microenvironmental changes sustain Wnt signaling and promote extracellular signals-independent gastric cancer progression.

Gut 2025. [PMID: 40169243](#).

FOXM1 condensates in breast cancer growth and metastasis. The authors showed that by compartmentalizing transcription through FOXM1 protein aggregates inside the cell, FOXM1 supports oncogenic transcription. Moreover, by disrupting such condensates by means of a specific peptide

(targeting a region of FOXM1 protein and carrying the AMPK-phosphorylated residue), oncogenic transcription and tumor immunogenicity is restored.

Nature 2025. [PMID: 39814884](#).

The intricate metabolic landscape of cancer. Cancer onset and progression depends on a number of factors, involving specific features of cancer cells, the tumor microenvironment and the so-called macroenvironment, namely the host-specific features including genetic, immune profile and the individual's metabolic status, which affect tumor development. In this review, the authors discuss the metabolic crosstalk among cancer cells, microenvironment and macroenvironment, influencing disease initiation, progression and response to therapy, whose in-depth understanding can reveal targetable mechanisms of disease to be exploited in a clinico-therapeutic setting.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 39833533](#).

Lipid metabolism in breast cancer – a review. In this review the authors discuss the role of an altered lipid metabolism in breast cancer progression and patient prognosis, the role of lipid signaling in the tumor-microenvironment interaction, the potential and the challenges associated with lipid metabolism-targeted therapeutic approaches.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40025508](#).

The diet-microbiome interplay in cancer. In this review, the authors discuss the scientific literature describing how diet composition and timing influences the microbiome, in turn affecting cancer progression and response to therapy. An in-depth understanding may enable to optimize and personalize microbiome-focused nutritional interventions.

Cancer cell 2025. [PMID: 40185096](#).

From correlative to causative microbiome research. In this Perspective, the authors discuss the issues related to the translation of microbiome studies from the bench to the bedside. They highlight that through the integration of different in silico, in vitro, ex vivo and in vivo approaches, research can move from a correlative to a deeply mechanistic understanding, from preclinical to clinical studies.

Cell 2025. [PMID: 40054445](#).

How to select the best preclinical model for microbiome studies? Through literature review, workshops and a Delphi survey, the Human Microbiome Action Consortium evaluated strengths limitations, and suitability of the currently available preclinical experimental models to explore causal relationships between human gut microbiome and disease pathogenesis.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2025. [PMID: 40033063](#).

Modulating the microbiome in the clinical setting - the state of the art. In this review, the authors provide an overview of the clinical studies of the past 5 years investigating efficacy and strategies for microbiota modulation in the clinical setting, highlighting how research results -leveraging the most advanced technological tools and driven by the numerous studies investigating correlation and mechanisms of action- have been rapidly translated in the healthcare, for diagnostic, therapeutic and preventive purposes.

Nature medicine 2025. [PMID: 40217076](#).

An in vitro culturing system and metagenomic analyses to predict the effect of an emulsifier on each person's gut microbiota. By exploiting a MiniBioReactorArray (MBRA, a tool for in vitro culturing of human-derived microbiota under anaerobic conditions) and metagenomic analyses, the authors set up an approach to predict the effects of emulsifiers on each person individually, based on the analysis of their microbiota at baseline. By this in vitro system, they recapitulated the sensitivity to carboxymethylcellulose (CMC, a dietary emulsifier known to induce chronic intestinal inflammation in mice and negatively impact some human healthy microbiotas) observed in samples from healthy subjects, and found that CMC perturbing effect on the microbiota was associated with a metagenomic signature, at baseline.

Gut 2025. [PMID: 39870396](#).

Investigating microbial genetic roots of microbiota colonization. The authors identified specific genomic features of gut microbiota species influencing colonization of the host. In particular, two proteins (YigZ TrhP) were shown to be needed for E.Coli gut colonization; overexpression of one of them (YigZ) alone was sufficient to enhance intestinal colonization of a typically poorly colonizing E. Coli species.

Cell 2025. [PMID: 40187346](#).

Gut microbiome shaping early in life. Through the longitudinal profiling of the gut microbiome of twins and their mothers, from birth until 8 years of age, the authors provide a picture of microbiome development early in life, describing mother-to-infant transmitted and persistent species. They show that about 27% of microbiome species (taxa) acquired early in life persist during life, and highlight pre-weaning diet (that is breastfeeding vs formula-feeding) as a critical contributor to microbiome shaping.

Nature medicine 2025. [PMID: 40175737](#).

Niche-derived microenvironmental signals in leukemogenesis. Through single cell RNAseq analysis of the molecular signals derived from the bone marrow niche, the authors identified Taurine (a non-essential aminoacid) as a critical player in leukemogenesis: In in vivo preclinical models, Taurine synthesis in the tumor microenvironment increases during myeloid leukemia progression; consistently, inhibiting the taurine synthesizing pathway counters leukemia stem cells proliferation, improving outcome. Moreover, inhibition of the taurine downstream signaling synergizes with venetoclax in arresting leukemia progression.

Nature 2025. [PMID: 40369079](#).

Dissecting cancer-associated fibroblast (CAF) spatial heterogeneity. CAFs modulate the tumor microenvironment and influence response to therapy. Through multi-omic spatial analysis, the authors identified four CAF subtypes conserved across different tumor types, though with varying abundance, spatial organization and different neighbouring/interacting cells and transcriptomic profile.

Cancer Cell 2025. [PMID: 40154487](#).

Cancer-associated fibroblasts (CAFs) and NK cells against the tumor. Using in vivo and ex vivo preclinical models of breast cancer, the authors reveal an interaction between CAFs and NK cells in the tumor microenvironment, resulting in the inhibition of the antitumor activity of NK cells. They describe the underlying mechanism and find clinical correlates of their findings in patient datasets.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40052789](#).

Modulating antitumor activity of tumor-associated macrophages (TAMs). By single cell gene expression analyses and CRISPR-based screenings, the authors identified ZEB2 as the key regulator of antitumor activity of TAMs (modulating gene expression programs associated with antitumor activity such as suppression of type-I interferon response and antigen presentation, and activation of immune suppression). Consistently, in human tumors, high ZEB2 expression is linked to poor patient prognosis, and, in in vivo preclinical models, ZEB2 targeting is sufficient to restore TAM antitumor activity, indicating its therapeutic potential.

Cancer cell 2025. [PMID: 40215981](#).

A review to delve into the leukemia immune microenvironment. In this review the authors discuss the genetic and epigenetic mechanisms underlying the acquired ability of leukemia cells to escape the immune system; an in-depth mechanistic understanding is required for the successful exploitation of immunotherapy for the treatment of leukemia patients.

Nat Immunol 2025. [PMID: 40021898](#).

Epigenetic profile of immune cells in cancer. In this review the authors report the available scientific evidence regarding the epigenetic profile of immune cells within the tumor microenvironment, discussing the potential of therapeutic strategies targeting epigenetic traits of immune cells to improve anticancer immunotherapy.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40038722](#).

Engineering T cells to increase their antitumor activity by fructose supplementation. The authors show that, both in in vitro and in vivo models, the expression of the fructose transporter GLUT5 in CD8 T cells, macrophages and CAR-T cells improves their antitumor efficacy after fructose supplementation, indicating that it may represent an effective strategy to foster antitumor immunity, by exploiting fructose, in a glucose-limited conditions.

Cancer Cell, 2025. [PMID: 40020672](#).

Cell senescence in cancer - a review. In this review the authors discuss the role of senescence -cell cycle arrest induced by external stressors or genomic damage- in cancer, describing the underlying molecular mechanisms and highlighting the potential of its targeting for therapeutic scopes.

Mol cancer 2025. [PMID: 40170077](#).

Neoadjuvant immunotherapy in high risk, early stage ER+/HER2- breast cancer: Results of a phase III clinical trial. In the frame of the KEYNOTE-756 phase III clinical trial, the authors demonstrated that the combination of pembrolizumab-chemotherapy in the neoadjuvant setting significantly improves complete response of patients with high-risk, early-stage ER+/HER2- breast cancer as compared to neoadjuvant chemotherapy only.

Nat Med 2025. PMID: 39838117.

Neoadjuvant nivolumab and chemotherapy for the treatment of triple-negative breast cancer patients - investigating different schedules. The authors investigated the efficacy of the administration of the anti-PD1 immunotherapeutic nivolumab, in the neoadjuvant setting, before or together with chemotherapy (that is, nivolumab before chemotherapy and paclitaxel, or nivolumab along with chemotherapy and paclitaxel) for the treatment of early stage triple-negative breast cancer patients. Results showed no improved clinical outcome upon pre-treatment with nivolumab before chemotherapy, but highlighted benefits of shorter duration of chemoimmunotherapy administration.

Lancet Oncol 2025. PMID: 40049198.

EGFR in head and neck cancer. The authors describe an EGFR-related mechanism modulating invasive properties of head and neck cancer cells, and identify a network of interacting proteins whose targeting synergize with the anti-EGFR antibody cetuximab in inhibiting cancer cell invasion.

Mol Cancer 2025. PMID: 40121428.

Altering translation to foster immune system activity against cancer cells. The authors investigated the role of a deregulated translation in the immune system-mediated control of cancer: By interfering with protein translation in cancer cells (through the disruption of the TYW2 protein), they revealed an increased immunogenicity of these cells induced by the generation of aberrant (out-of-frame) peptides, which, in vivo preclinical models, resulted in sensitivity to anti-PD1 immunotherapy.

Cancer Cell 2025. PMID: 40154482.

Increasing the numbers of long-lived functional T cells by mRNA vaccines in pancreatic cancer. The authors found that in pancreatic cancer patients, treatment with immunotherapy (anti-PD1 antibodies), surgery, chemotherapy and a mRNA-lipoplex vaccine targeting a neoantigen-generating mutation enhances the numbers of long-lived, functional T cells and results in longer recurrence-free survival.

Nature 2025. PMID: 39972124.

Estimating immune cell subset abundance by genome sequencing. The authors describe the development of a tool (ImmuneLENS, immune lymphocyte estimation from nucleotide sequencing) to estimate T and B cell fractions from whole genome sequencing data. By employing this tool, they found sex-based differences in circulating T cells, lower abundance of T cells in cancer patients as compared to healthy subjects, a correlation between low circulating B cell numbers and higher cancer incidence, and the value of circulating T cell abundance as predictor of 5-year cancer survival.

Nat Genet 2025. PMID: 39966644.

Vulnerabilities of DNMT3A-mutated hematopoietic stem/progenitor cells. By CRISPR-based screen, the authors identified several genes linked to mitochondrial metabolism which represented a vulnerability of hematopoietic stem/progenitor cells carrying (R882) mutation in the DNMT3A gene (commonly associated with clonal hematopoiesis and higher risk of AML). Targeting two of these genes (Slc25a1 and complex I component Ndufb11) with their specific pharmacological inhibitors (CTPI2, and IACS-010759 and metformin respectively) selectively arrested in vivo proliferation of mutated cells.

Nature 2025. PMID: 40239706.

Mapping the effect of DNA regulatory elements on gene expression. The authors describe the set-up of a strategy to introduce specific modifications in regulatory regions and analyze the effect on gene expression.

Cell 2025. PMID: 40245860.

How do cancer cells tolerate double-strand breaks (DSB)? The authors describe the molecular mechanisms deployed by cancer cells to inhibit replication of DSB-containing genomic regions within specific restricted domains (TADs) without affecting replication at other genomic sites. Through these mechanisms, cancer cells avoid duplication of damaged DNA regions, which would result in increased damage, becoming capable of tolerating damaged DNA and thus sustain proliferation. Conversely,

disruption of 3D genome structure by dissolving the TADs results in enhanced DNA damage, and reveals a vulnerability of cancer cells to be potentially exploited with therapeutic scopes.

Nature 2025. [PMID: 39972127](#).

Computational tools to identify structural variants in long read genome sequencing data. The authors describe the development of *Severus* - a computational tool able to characterize structural alterations from long read sequencing data. When applied to clinical cases, *Severus* identified clinically relevant alterations missed by gene panels-based characterization.

Nat Biotechnol 2025. [PMID: 40185952](#).

Personalized therapeutic cancer vaccines - an overview. In this review the authors provide basic concepts, an overview on clinical studies investigating efficacy, and future perspectives on personalized cancer vaccines.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40287854](#).

Mass spectrometry-based proteomics: In a review, the state of the art. In this review, the authors discuss the latest technological advances in the mass spectrometry-based proteomics field, including the single cell and spatial proteomic analyses, the technologies enabling increased throughput, the integration of Artificial Intelligence enabling faster analyses, and the application of proteomics from basic research to clinical practice.

Nature 2025. [PMID: 40011722](#).

Electron cryo-microscopy (cryo-EM) and X-ray crystallography for the dynamic analysis of protein transition states. In this review, the authors discuss the latest advances related to the high resolution technical approaches such as Cryo-EM and X-ray crystallography, capturing the dynamics of protein conformational changes.

Nat Methods 2025. [PMID: 40312512](#).

Cellular mechanisms of radiotherapy resistance. The authors reveal the role of cuproptosis induction (cell death triggered by high intracellular copper levels, distinct from apoptosis and ferroptosis) in radiotherapy-induced cancer cell death, and the emergence of radiotherapy resistance following cuproptosis inhibition; they define the underlying mechanisms, and highlight the potential of targeting (that is, eliciting) cuproptosis to re-sensitize resistant cancer cells to radiotherapy.

Cancer cell 2025. [PMID: 40215978](#).

Distant metastasis growth - a (abscopal) side effect of radiotherapy. The authors show that, through the abscopal effect (that is, an effect of radiotherapy beyond the targeted site), radiotherapy increases amphiregulin expression in tumor cells, which in turn contributes, through its interaction with EGFR on myeloid cells, to induce an immunosuppressive environment and ultimately promote metastatic dissemination, both in in vivo preclinical models and patients.

Nature 2025. [PMID: 40369065](#).

An in-depth look at brain metastases features. By single cell gene expression analysis of human brain metastases and matched primary tumor samples, the authors describe the main features of brain metastases across different tumor types, highlighting specific hallmarks such as increased chromosomal instability, proliferative and angiogenic traits, as well as the adoption of a neural-like gene expression program. Moreover, they show that the high intratumoral abundance of immunosuppressive cells correlates with poor prognosis and resistance to immunotherapy.

Cancer Cell 2025. [PMID: 40215980](#).

Hypoxic tumors and genomic instability. In this review the authors discuss the link between hypoxia and genomic instability in tumors, proposing a model in which an hypoxic tumor microenvironment selects genomically unstable tumor subpopulations which survive, proliferate and support metastatic dissemination. The aggressive behavior of these tumor cells may be the reason for therapy failure and poor patient prognosis.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 39875616](#).

Mitochondrial transfer between cells in physiology and oncology. In this review, the authors discuss available scientific evidence and potential impact of mitochondrial transfer, occurring both between healthy and tumoral cells, in cancer onset and progression.

Cancer cell 2025. [PMID: 40118050](#).

An ultrasensitive approach for circulating free RNA (cfRNA) analysis. The authors developed a new highly sensitive approach (RARE-seq) for cfRNA analysis, which overcomes the disturbing contamination of samples with platelets, allowing for tumor-derived cfRNA detection. In clinical samples, RAREseq was more sensitive than ctDNA analysis.

Nature 2025. [PMID: 40240612](#).

Circular RNA in pancreatic cancer. By exploiting both in vitro and in vivo models, the authors found that the EIF4E-generated circular RNA CircPHF14 interacts and stabilizes WNT7A mRNA, resulting in the activation of the Wnt/ β -catenin pathway and the epithelial to mesenchymal transition, ultimately promoting proliferation and metastasis in pancreatic cancer, indicating the potential of this circular RNA as a biomarker and a therapeutic target.

Mol Cancer 2025. [PMID:40001070](#).

RNA editing in macrophages and colorectal cancer cell drug resistance. The authors show that ADAR protein -involved in the post-transcriptional modification of RNA- regulates gene expression and activation status of tumor-associated macrophages, which in turn are responsible for promoting cancer cell drug resistance (through the secretion of SPP1 by macrophages and induction of NF- κ B activation in cancer cells). Pharmacologically suppressing this mechanism by JAK inhibition alters macrophage activation status and reduces drug resistance.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40241135](#).

Nanoparticle-based combination therapy. The authors describe the development of a system for the improved, combined administration of radio- and chemo- therapy, leveraging gold-coated nanoparticles for specific radiation-mediated drug delivery, acting as radiosensitizer and contrast agent for X ray and CT. The system was demonstrated to be safe and effective, both in vitro, in three different tumor types, and in in vivo preclinical models.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40050802](#).

Biological regulators of immune response in pancreatic cancer. In this review, the authors describe the involvement and the features of cancer-associated fibroblasts and tumor-associated macrophages establishing, in pancreatic tumors, an immune “cold” environment that limits immunotherapy efficacy.

Nat Immunol 2025. [PMID: 40263612](#).

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in pancreatic cancer. By using a novel mouse model of pancreatic cancer, the authors showed that EMT is needed for malignant transformation and progression of pancreatic cancer cells as well as for the acquisition of a very aggressive phenotype, characterized by genomic instability.

Nature 2025. [PMID: 40044861](#).

PCSK9 protein in the tropism of pancreatic cancer (PDAC) metastases. PDAC tumors primarily metastasize to lung and liver. In this work, the authors describe the key role of the PCSK9 protein in controlling PDAC metastatic colonization of either the liver or the lung: PCSK9 downregulates the LDL-cholesterol import pathway, so PCSK9-high PDAC cells colonize the LDL-poor lung tissue relying on the regulation of the distal cholesterol synthesis pathway. Conversely, PCSK9-low PDAC cells mainly colonize the LDL-rich liver tissue. Accordingly, modulating PCSK9 expression levels is sufficient to modify cancer cell ability to colonize one organ or the other: PCSK9 deletion redirects metastasizing cancer cells towards the the liver, while PCSK9 overexpression redirects metastasizing cancer cells to the lung.

Nature 2025. [PMID: 40399683](#).

Microbiota and pancreatic cancer. The authors showed that the microbiota-derived circulating metabolite 3-IAA contributed to pancreatic cancer patients' response to standard chemotherapy and, in in vivo preclinical models, administration of 3-IAA along with chemotherapy resulted in improved survival. Mechanistically, in the presence of high 3-IAA levels and high abundance of MPO-expressing tumor-infiltrating neutrophils during chemotherapy treatment, ROS accumulation exacerbates stress, impairs adaptation capability of cancer cells, ultimately reducing proliferation. In patients, data analysis revealed a correlation between 3-IAA levels in the blood and patient survival, indicating a potential therapeutic role of 3-IAA in PDAC patient therapy.

Nature 2025. [PMID: 40360841](#).

Mechanisms of antitumor effect of high protein diet. By employing in vitro and in vivo preclinical models, the authors show that a high protein diet suppresses tumor growth and sensitizes cells to chemotherapy, by acting on the S6K1-AKT-TRAF5 axis and resulting in AKT degradation.

Gut 2025. PMID: 40379466.

Ketogenic diet to enhance efficacy of PI3K inhibitors - mechanistic insights. PI3K pathways play a crucial role in cell proliferation, and PI3K inhibitors have been widely tested in preclinical and clinical studies as anticancer therapies, either alone or in combination with other drugs. In this work, the authors show that the impact of the ketogenic diet on the efficacy of PI3K inhibition is related to the activity of the gut microbiome: In standard diet-fed mice, soyasaponin (a phytochemical derived from soy, which is a main constituent of standard rodent chow) undergoes microbiome-mediated transformation into soyasapogenols which, through their activity on the liver, decrease PI3K inhibitor levels, resulting in poor antitumor efficacy. Conversely, in a ketogenic diet, the absence of soy-derived phytochemicals does not reduce the circulating levels of PI3K inhibitors, ultimately resulting in an improved antitumor efficacy. These results demonstrate that drug efficacy is related to a diet-liver-microbiome interplay.

Cell 2025. PMID: 40393457.

Biofilm and cancer. Microorganisms constituting the human microbiome are commonly organized into so-called “biofilms”, which are microbial communities embedded in molecules secreted to sustain their survival and growth, contributing to their adaptability and interaction with the host, thus playing a key role in microbiome activity in physiological -and pathological- conditions. In this review, the authors provide an overview on the biofilm/cancer crosstalk, their role in disease progression and in microbiota-targeted antitumor therapy.

Mol Cancer 2025. PMID: 40399923.

3D cultures for screening and clinical applications. In this review the authors discuss the benefits of the currently available 3D and organoid models for preclinical studies investigating drug resistance, screening and personalized therapy approaches in cancer.

Mol Cancer 2025. PMID: 40119343.

Seeking new biomarkers of therapy response. The implementation of precision oncology requires the identification of biomarkers for patient stratification, guiding personalized treatment. Along with preclinical studies, in this commentary, the authors discuss the exploitation of clinical data collected in a real world setting to identify new biomarkers of response to therapy.

Cancer Cell 2025. PMID: 40154486.

Small vs large gene panels to guide targeted treatments. The launch of worldwide genomic programs and initiatives has remarkably changed the therapeutic approach to cancer. In the frame of a multicenter randomized clinical study, the authors evaluated the power of small (87) vs large (324) gene panel-based testing to guide targeted treatment choice in advanced/metastatic solid tumor patients. By considering the number of patients for whom, based on the results of the two panels, a targeted treatment was identified, they found a higher percentage of patients eligible to receive an available targeted treatment by using the larger gene panel.

Nature Medicine 2025. PMID: 40195451.

A signature of CART treatment failure in non-Hodgkin lymphoma. The authors describe the development of InflaMix, an inflammatory signature predicting the risk of CART treatment failure in non-Hodgkin lymphoma patients on the basis of 14 blood markers (11 of them routinely assayed in non-Hodgkin lymphoma patients), complementing current biomarkers.

Nat Med 2025. PMID: 40169864.

CART cell treatment for neuroblastoma patients. The authors report the clinical outcome of 5 pediatric patients affected by neuroblastoma who, showing resistance to three previous lines of treatment, were treated with allogeneic transplantation of (disialoganglioside-GD2-targeted) CART cells. Despite the adverse effects, transplanted cells persisted for over 6 weeks; two patients achieved complete response, while one experienced partial response and in one patient the disease remained stable. Furthermore, gene expression analysis of CART cells before and after transplantation provided further insights into the biological behavior. Although preliminary, these studies support further investigation in larger patient cohorts to define safety and efficacy.

Nat Med 2025. [PMID: 39815015](#).

CAR-macrophages therapy in HER2-overexpressing tumors - results of the first in-human phase I clinical trial. The authors report the interim analysis of the first clinical trial testing safety and efficacy of CAR-macrophages-based immunotherapy in 14 advanced stage HER2-overexpressing solid tumor patients, showing no severe toxicity and some response (stable disease in 44% of the patients at 8-week-post-treatment) in tumors strongly overexpressing HER2 protein.

Nat Med 2025. [PMID: 39920391](#).

The mutual interaction between tumor cells and the lung niche sustains metastatic colonization. In this review, the authors describe the mechanistic adaptation of metastasizing cancer cells and the lung niche elicited, during metastatic colonization, by their interaction and mutual regulation. An in-depth understanding of these mechanisms can allow for the design of novel therapeutic strategies.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40241074](#).

Mechanisms of cancer-nervous system crosstalk - a review. In this review the authors summarize the mechanisms underlying the mutual interaction between cancer cells, immune and nervous system, highlighting putative mechanisms to be clinically exploited to arrest tumor progression, ameliorate neurological complications linked to cancer progression, and modulate the antitumor immune activity.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40320550](#).

Tracking and sequencing single neurons innervating healthy and cancerous pancreas. The authors developed a method -Trace-n-seq- for the retrograde tracing of axons from the organ to the soma and ensuing isolation for single cell RNA sequencing. Through this method, they revealed unique features of neurons innervating healthy and inflamed pancreas, pancreatic tumors, and melanoma metastases. Moreover, by integrating their data with those of the tumor microenvironment, they delineated a neuron-cancer-microenvironment interplay, shedding light on the function of the neuron-PDAC interaction.

Nature 2025. [PMID: 39961335](#).

Cell senescence and breast cancer resistance to therapy. By using breast cancer cell lines, the authors show that chemotherapy-induced senescence is actually a reversible state, which is deployed by cells to resist treatment.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40312750](#).

Mechanisms of human papillomavirus (HPV)-induced tumorigenesis. The authors show that upon HPV infection, the integration of HPV genome in host cells induces gene fusions (FGFR3-TACC3) which, along with HPV oncoproteins, is sufficient to drive cancer onset, through the reduced ubiquitination and degradation of HPV E6 and E7 proteins.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40358390](#).

Can DNA methylation be used for lineage tracing without cell engineering? The authors show that DNA methylation at specific (CpG) sites represents genetic marks that can be exploited as native barcodes for lineage tracing. On the basis of DNA methylation measurements, their algorithm -EPI-clone- is able to cluster cells on the basis of their clonal identity.

Nature 2025. [PMID: 40399669](#).

Nanopore-based profiling of central nervous system (CNS) tumors. The authors describe an approach for the accurate and high resolution genetic and epigenetic (methylation and CNV) profiling of clinical CNS tumor samples, leveraging nanopore-based sequencing, along with Rapid-CNS² and MNP-Flex analytical tools. On one side, the platform is sufficiently rapid (30-min) to be employed intraoperatively, thus guiding critical decisions; on the other side, more comprehensive post-operative (24-hour) analyses allow to collect critical CNS tumor information for personalized medicine approaches.

Nature medicine 2025. [PMID: 40133526](#).

Sex and gender in cancer. In this review, the author discusses the impact of sex and gender on human physiology and disease, with a focus on cancer, emphasizing the need to consider sex and gender variables in cancer research to ensure adequate and personalized, sex/gender-weighted treatment.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40389544](#).

An in-depth look at brain metastases features. By single cell gene expression analysis of human brain metastases and matched primary tumor samples, the authors describe the main features of brain metastases across different tumor types, highlighting specific hallmarks such as increased chromosomal

instability, proliferative and angiogenic traits, as well as the adoption of a neural-like gene expression program. Moreover, they show that the high intratumoral abundance of immunosuppressive cells correlates with poor prognosis and resistance to immunotherapy.

Cancer Cell 2025. PMID: 40215980.

PhD students, would you like to contribute to shaping the future PhD programs? Nature has launched a survey to anonymously express your opinion about your PhD program and how it could be improved.

Nature 2025. PMID: 40374906.



DIAMO IL BENVENUTO A

WE WELCOME

Arena Gabriele, Undergraduate Student, Diagnostica Molecolare Avanzata; **Binelli Giulia**, Undergraduate Student, Pelicci G Group; **Chatterjee Oishi**, Post doc, Lanfranccone Group; **D'Aloia Alessia**, Post doc, Experimental Genomic Unit; **Dal Santo Giulia**, Fellow, Pasini Group; **Donato Alice Cristina**, Post doc, Pasini Group; **Ferraris Irene**, Post doc, Pasini Group; **Fossati Paolo**, Temporary, Lanfranccone Group; **Goldoni Francesca**, Undergraduate Student, Pelicci PG group; **Guerri Filippo**, Post doc, Testa Group; **Koutsouli Styliani**, Post doc, Natoli Group; **Magnaldi Ilaria**, Undergraduate Student, Smart Food; **Marenco Carolina**, Fellow, Cavallaro Group; **Musiani Daniele**, Technologist, Proteomics Unit; **Nouri Alavijeh Hossein**, Undergraduate Student, Chiocca Group; **Opiparo Federico**, Temporary, Natoli Group; **Paganoni Sofia**, Fellow, Mitro Group; **Pandolfi Alessandro**, Fellow, Pece Group; **Porazzi Alice**, Temporary, Natoli Group; **Proserpio Rebecca**, Temporary, Natoli Group; **Tanzi Francesco**, Scientist, Gandini Group; **Vahabi Mehrnoosh**, Fellow, Di Fiore Group.

Cover image (by Ugo Cavallaro, Micol Baronio):

Ovarian cancer stem cell-enriched spheroids were treated with an angiocrine, vessel-derived factor. An immunofluorescence co-staining for total STAT3 (green) and active, phosphorylated STAT3 (red) was performed. The treatment induced the activation and nuclear translocation of the transcription factor STAT3 in cancer stem cells, which supported the role of the tumor vasculature as a driver of ovarian cancer stem cell pathophysiology.

Ugo Cavallaro, Micol Baronio:

Ugo Cavallaro (PhD) is Director of the Gynecological Oncology Research Unit at the Department of Experimental Oncology of IEO. His research focuses on the identification and molecular and functional characterization of ovarian cancer stem cells, to ultimately define new therapeutic targets, as well as on the discovery of pharmacologically targetable pathways to deprive ovarian cancer of their vascular support.

Micol Baronio (PhD) is a biomedical engineer and, after her PhD in Molecular Oncology, she is currently working as a post-doctoral fellow in Cavallaro's lab. Her research aims at understanding the interplay between the vascular tumor microenvironment and the stemness traits of ovarian cancer cells.

Curated by:

Stefania Averaimo (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO).

Graphic by:

Greta Mostarda (IEO communication office).

Content writing and revision:

Stefania Averaimo, Susanna Chiocca, Emanuela Colombo, Enrico Derenzini, Luisa Lanfranccone, Gioacchino Natoli, Luigi Nezi, Stefano Santaguida, Nicola Segata (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO), Barbara Alicja Jereczek-Fossa (European Institute of Oncology, IEO), Emanuela Ottolina (IEO communication office).

Consulting Board:

Bruno Amati, Tiziana Bonaldi, Pier Paolo Di Fiore, Gioacchino Natoli, Rosella Visintin (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO).