



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2020 Contributo percepito € 7.691.162,42

Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE: ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	Meccanismi di resistenza a chemo- e immuno- terapia e metastatizzazione	436.270,51	870.961,76	01/09/2022	36 mesi
2	Analisi fenotipiche ad alta risoluzione (trascrittomica e proteomica) di tessuti tumorali	934.619,71	1.865.856,18	01/09/2022	36 mesi
3	Effetti del (micro)ambiente sulla progressione tumorale	605.510,26	1.208.828,63	01/09/2022	36 mesi
4	Biomarcatori metabolici	199.669,87	398.616,95	01/09/2022	36 mesi
5	Screening Unit	285.494,15	569.954,84	01/09/2022	36 mesi
6	Vaccini antitumorali RNA-based	209.800,20	418.840,94	01/09/2022	36 mesi
7	Diagnostica Molecolare Avanzata	97.453,77	194.554,77	01/09/2022	36 mesi
8	Strategie per aumentare l'efficacia delle terapie cellulari basate sulla trasduzione di CAR (Chimeric Antigen Receptor) nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi	627.448,05	1.252.624,80	01/01/2022	36 mesi
9	Analisi osservazionale dell'attività del Molecular Tumor Board (MTB) su pazienti profilati con Next Generation Sequencing (NSG)	206.393,02	412.038,91	01/01/2022	36 mesi
10	Il progetto radiomica: integrazione tra le diverse aree di imaging per analisi di modelli prognostici e predittivi	844.786,12	1.686.514,19	01/01/2022	36 mesi
11	Le alterazioni molecolari come base per la Targeted Therapy e l'immunoterapia	1.106.298,89	2.208.593,06	01/01/2022	36 mesi
12	Integrazione tra chirurgia robotica, imaging multiparametrico e intelligenza artificiale per l'ottimizzazione delle procedure	1.094.602,26	2.185.242,16	01/01/2022	36 mesi
13	L'High-Risk Center: un modello per la prevenzione personalizzata	341.750,56	682.264,02	01/01/2022	36 mesi
14	Radiochirurgia, ipofrazionamento, dosomica e trattamenti recettoriali	701.065,05	1.399.592,32	01/01/2022	36 mesi

Assegnazione risorse 5xmille campagna 2020

Progetti

Progetto 1 - *Meccanismi di resistenza a chemio- e immuno- terapia e metastatizzazione*

Il manifestarsi della resistenza al trattamento chemioterapico e la disseminazione metastatica rappresentano ad oggi due degli ostacoli maggiori per la cura dei tumori e quindi la sfida principale nell'ambito della ricerca oncologica. Studi precedenti hanno evidenziato la stretta correlazione tra questi due fenomeni, evidenziando, ad esempio, un'associazione tra le metastasi al polmone del tumore al seno e la resistenza alla chemioterapia, associazione "coordinata" dalle chemochine CXCL 1 e 2 (Swarnali Acharyya et al., Cell 2012). Ciò supporta l'ipotesi che sia lo stress a cui le cellule vanno incontro durante il processo di metastatizzazione, sia lo stress dovuto al trattamento chemioterapico, sebbene diversi, possano selezionare cellule tumorali caratterizzate dagli stessi meccanismi in grado di conferire un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Nella cascata metastatica, delle cellule che dal tumore primario migrano nei vasi, sono trasportate nel circolo sanguigno e formano metastasi, solo una percentuale bassissima (0.1%) riesce a sopravvivere allo stress meccanico e colonizzare nuovi organi. Allo stesso modo, poche cellule si adattano e sopravvivono allo stress indotto dalla chemioterapia e metastatizzano.

1.1 Caratterizzazione molecolare delle cellule chemioresistenti e delle metastasi. Il progetto prevede analisi molecolari (trascrittomica) volte a valutare a) le caratteristiche molecolari delle cellule tumorali nelle varie fasi della cascata metastatica, sfruttando i modelli preclinici di zebrafish precedentemente messi a punto. Cellule tumorali marcate saranno iniettate in larve di zebrafish e successivamente isolate tramite microdissezione della porzione anteriore (dove si trovano le cellule del tumore primario) e caudale (dove si trovano cellule circolanti e metastasi), a diversi tempi; b) l'adattamento a cui le cellule vanno incontro nel circolo sanguigno, in seguito all'interazione con le cellule dei vasi, e la conseguente acquisizione della capacità di formare nuove metastasi, sfruttando un sofisticato sistema di perfusione che consente di sottoporre le cellule tumorali allo stesso stress meccanico a cui sono sottoposte nel circolo sanguigno; c) l'accensione indotta dalla chemioterapia di specifici programmi di espressione genica, nel tumore primario e nelle metastasi, che consente alle cellule di sopravvivere al trattamento, tramite differential expression analysis di campioni chemio-resistenti rispetto a chemio-naive e successiva validazione bioinformatica e biologica dei geni identificati; d) la caratterizzazione del ruolo nel processo di metastatizzazione di un gene recentemente identificato nel laboratorio.

Progetto 2 - *Analisi fenotipiche ad alta risoluzione (trascrittomica e proteomica) di tessuti tumorali*

2.1. Trascrittomica - tumore al pancreas (PDAC). Il PDAC è caratterizzato da una profonda eterogeneità intratumorale, influenzata principalmente da segnali derivanti dal microambiente tumorale e in minor misura dalle caratteristiche genetiche delle cellule. a) Integrando informazioni genomiche (whole exome sequencing), trascrittomiche (high resolution in situ RNA sequencing) e morfologiche (laser-microdissected tumor sections), definiremo i diversi sottotipi di cellule coesistenti all'interno del PDAC; b) analizzeremo i segnali del microambiente tumorale (ligandi-recettori) eventualmente coinvolti nella definizione dei diversi sottotipi di cellule PDAC (ovvero, diversamente espressi nei diversi sottotipi tumorali) e valideremo il loro coinvolgimento valutando la loro capacità di indurre in vitro i sottotipi tumorali identificati in a; c) valuteremo se i diversi programmi di espressione genica attivi nei diversi sottotipi tumorali possano influenzare la risposta al trattamento con farmaci mirati.

2.2. Epigenomica - tumori gastrointestinali. Al fine di identificare vulnerabilità molecolari sfruttabili per sviluppare nuovi approcci terapeutici di precisione, a) analizzeremo i meccanismi epigenomici che caratterizzano i tumori del colon-retto e dello stomaco, sfruttando colture tridimensionali ex vivo

(organoidi) e modelli in vivo, focalizzandoci in particolare sulle modificazioni epigenetiche (modificazioni post-traduzionali degli istoni e dei fattori che le regolano e metilazione del DNA) che regolano l'identità trascrizionale delle neoplasie attraverso analisi omiche genome-wide (ChIP-seq e WGBS). b) Le informazioni saranno integrate con la caratterizzazione degli elementi regolatori attivi nei genomi tumorali (enhancer) e l'analisi della struttura 3D della cromatina (ATAC-seq, HiC) e c) con i profili trascrizionali (RNA-seq). d) I principali pathway epigenetici coinvolti identificati saranno validati attraverso tecniche di ingegneria genetica.

2.3. Proteomica - tumore al seno triplo negativo (TNBC). Al fine di identificare marcatori predittivi di risposta a chemioterapia e immunoterapia e nuovi target terapeutici, dopo una fase di ulteriore ottimizzazione dell'approccio di microproteomica basato su spettrometria di massa, sfruttando campioni clinici di pazienti TNBC trattati con chemioterapia, effettueremo un'analisi proteomica dei tessuti tumorali, del microambiente tumorale (stroma, linfociti infiltranti -TIL) e dei LDL -linfociti a lunga distanza- per a) confrontare campioni di pazienti recidivanti e non e b) TIL e LDL. c) Potenziali biomarcatori saranno successivamente validati tramite immunistochimica o targeted-mass spectrometry.

2.4. Trascrittomica-epigenomica-proteomica - tumori testa collo (HNC). Un'elevata percentuale di HNC è causata da infezione da papillomavirus (HPV). Questi tumori sono estremamente eterogenei e ciò determina una significativa variabilità in termini di prognosi e risposta al trattamento, indipendentemente dallo stadio clinico. La diagnosi precoce rimane uno degli aspetti principali per un trattamento efficace. In questo contesto, l'identificazione di marcatori adeguati è di fondamentale importanza, al pari della definizione di trattamenti mirati nuovi ed efficaci. A questo scopo, questo progetto si propone di effettuare un'analisi multi-omica dei tumori HNC HPV positivi e negativi per identificare le firme molecolari in grado di distinguere i due sottotipi e nuove pathway coinvolte nella progressione del tumore HNC HPV-indotto. In particolare, effettueremo un'analisi trascrittomica, epigenomica (modifiche post-traduzionali degli istoni) e proteomica (sfruttando approcci di spettrometria di massa), in campioni clinici paraffinati e fluidi. L'integrazione delle informazioni ottenute con i tre approcci consentirà una caratterizzazione senza precedenti dei HNC e offrirà nuovi marcatori e pathway di tumorigenesi.

Progetto 3 – Effetti del (micro)ambiente sulla progressione tumorale

3.1 Aneuploidia, integrità genomica e sistema immunitario. L'aneuploidia determina instabilità genomica (c, d), arresto della proliferazione cellulare ed eliminazione da parte del sistema immunitario (a, b). Abbiamo precedentemente dimostrato che il riconoscimento da parte del sistema immunitario dipende dall'attivazione della pathway di NFκB. Sebbene la pathway di NFκB sia attivata anche nelle cellule tumorali aneuploidi, ciò non è sufficiente ad attivare la rimozione immuno-mediata delle cellule aneuploidi, suggerendo l'esistenza di altri meccanismi. Procederemo studiando i meccanismi attraverso cui le cellule aneuploidi e aneuploidi tumorali inducono la rimozione da parte del sistema immunitario e analizzeremo a) il secretoma e il proteoma della membrana plasmatica delle cellule aneuploidi ed euploidi, per identificare fattori -effettori, modulatori, co-stimolatori- secreti e proteine associate alla membrana che potrebbero attivare l'eliminazione immuno-mediata. b) la presenza in campioni tumorali della firma molecolare di aneuploidia definita dall'insieme di fattori associati alla membrana plasmatica identificati nelle cellule aneuploidi non maligne. Le informazioni saranno correlate con l'esito clinico dei pazienti. c) i meccanismi attraverso cui l'aneuploidia minaccia l'integrità del genoma. d) in che modo il nuovo assetto genomico indotto dall'aneuploidia cooperi con altri fattori oncogenici.

3.2 Variazioni molecolari e microambientali graduali lungo il colon influenzano le caratteristiche biologiche e cliniche del tumore del colon-retto (CRC). Studi precedenti hanno riportato differenze biologiche e cliniche del CRC localizzato nel lato destro o sinistro del colon, che influenzano il trattamento. In questo contesto caratterizzeremo il CRC e il suo microambiente e svilupperemo un workflow per testare quale dei due modelli alternativi proposti per descrivere una variazione repentina lato destro-sinistro (modello dei due colon) o una variazione graduale lungo il colon (modello continuo) spieghi meglio i dati e a) analizzeremo le caratteristiche molecolari (e.g. espressione genica, livelli di metilazione dei promotori, mutazioni) del CRC in diversi punti lungo il colon, sfruttando i database TCGA GDC, ICGC e i progetti COAD e READ; b) valuteremo le

differenze graduali nel microambiente tumorale (infiltrati immunitari e metaboliti) che potrebbero mostrare una diversa abbondanza lungo il colon nel CRC rispetto ai campioni normali, influenzando l'espressione genica nei tumori. A questo scopo svilupperemo un algoritmo per rilevare le interazioni tra fattori microambientali e alterazioni molecolari nel tumore e tramite un approccio di genetica di popolazioni identificheremo la pressione selettiva che agisce sul genoma tumorale in maniera specifica a seconda della sua localizzazione.

3.3 Gli effettori di Wnt nelle cripte intestinali in condizioni fisiologiche e patologiche. Le cellule staminali intestinali (ISC) contribuiscono al continuo rinnovo dell'epitelio intestinale. La corretta architettura delle cripte nell'epitelio intestinale è assicurata dalla divisione delle ISC secondo uno specifico orientamento, assicurato dalla cooperazione di diverse componenti molecolari, tra cui Wnt. Sfruttando organoidi murini, studieremo i meccanismi di divisione orientata delle ISC mediata da Wnt nelle cripte intestinali, in particolare in relazione all'attività della proteina NuMA, che gioca un ruolo chiave nel corretto posizionamento del fuso mitotico. A questo scopo analizzeremo a) la morfogenesi delle cripte intestinali e la proliferazione cellulare in seguito al silenziamento di NuMA; b) le variazioni dell'espressione genica in seguito alla deplezione di NuMA; c) gli effetti del silenziamento di NuMA sull'anomala attivazione della pathway di Wnt nelle cellule tumorali intestinali iper-proliferanti, valutando la possibilità che la modulazione dell'espressione di NuMA consenta di regolare la proliferazione delle cellule tumorali.

Progetto 4 - *Biomarcatori metabolici*

Nel corso del biennio precedente, attraverso l'integrazione di analisi trascrittomiche e metaboliche in sistemi modelli tumorali umani e murini, abbiamo dimostrato che la sovraespressione di CDK12 determina una regolazione patologica del metabolismo cellulare con diversione dell'utilizzo del glucosio verso il ciclo del folato il cui aumento induce, a sua volta, una serie di vie metaboliche a valle che sono alla base di fenotipi tumorali come la proliferazione, la metastasi e la resistenza alle comuni chemioterapie con taxani ed antracicline nel tumore mammario (Filippone et al., Nat Comm, 2022). CDK12 si comporta quindi, come dimostrato in una serie di studi retrospettivi in coorti cliniche adiuvanti e neoadiuvanti, come un biomarcatore di aggressività e prognosi infausta nel tumore della mammella. Al tempo stesso però, l'alterato metabolismo indotto da CDK12 costituisce un punto di vulnerabilità che è possibile sfruttare a fini terapeutici per contrastare con farmaci antimetabolici la crescita tumorale, identificando in CDK12 un marcatore clinico di risposta a trattamenti selettivi con farmaci, come il metotrexato, in grado di interferire con il metabolismo del folato. Intendiamo proseguire i nostri studi per: a) delucidare i meccanismi attraverso i quali CDK12 determina riprogrammazione del metabolismo cellulare, con particolare focus sull'asse mTOR che emerge dalle nostre analisi trascrittomiche come uno dei circuiti molecolari altamente deregolati e che, tramite regolazione della risposta autofagica, ipotizziamo essere alla base della chemiofarmaco-resistenza; b) validazione tramite studi preclinici prospettici con modelli di patient-derived xenograft (PDX) ad elevata espressione di CDK12 di potenziali circuiti di nuova identificazione a monte della deregolazione di mTOR-autofagia come bersagli terapeutici per sensibilizzare le cellule tumorali alla risposta alle terapie standard o per l'implementazione clinica di nuovi farmaci molecolari nella patologia neoplastica mammaria CDK12-dipendente.

Progetto 5 – *Screening Unit*

5.1. Identificazione di farmaci senolitici. Abbiamo recentemente condotto uno screening a media produttività in 2D su cellule estratte da xenotrapianti di melanoma, in cui viene indotta la senescenza mediante silenziamento o inibizione farmacologica di una deubiquitinasi (USP7). Abbiamo infatti precedentemente dimostrato che questo gene è essenziale per lo sviluppo del melanoma e che il suo silenziamento riduce la crescita delle cellule sia in vitro, sia in vivo. Per eliminare le cellule senescenti abbiamo quindi condotto un primo screening con una library di 288 inibitori dei modificatori della cromatina ed un secondo con una library di circa 1000 inibitori oncologici e non. Abbiamo così identificato composti in grado di eliminare le cellule senescenti che abbiamo successivamente validato in uno screening secondario. Abbiamo scelto tre farmaci per studi ulteriori,

in particolare un farmaco anti-infiammatorio (Auranofin), un inibitore del recettore dell'adenosine A1 (CGS15943) e un farmaco anti-GSK3 (LY2090314), evidenziando la loro capacità di indurre citotossicità selettivamente nelle cellule senescenti in maniera dose-dipendente. Ci siamo concentrati su Auranofin, un farmaco dal profilo efficace e sicuro, il cui potenziale anti-tumorale è già stato dimostrato in monoterapia nel carcinoma del polmone, del fegato, della mammella, nei tumori testa/collo e nella leucemia. La sua efficacia è stata dimostrata anche in combinazione con altri farmaci. Nel nostro modello di melanoma abbiamo dimostrato che Auranofin è in grado di indurre apoptosi nelle cellule senescenti e non in quelle proliferanti. Sulla base di questi risultati, a) studieremo il meccanismo attraverso il quale il farmaco Auranofin induce selettivamente l'apoptosi nelle cellule senescenti del melanoma; b) valuteremo la sua efficacia nelle cellule in cui la senescenza viene indotta da farmaci, quali cisplatino e doxorubicina, o terapie mirate, quali inibitori di numerose deacetilasi e chinasi (CDK4/6, AURKA); c) verificheremo l'efficacia di Auranofin in vivo; d) testeremo l'efficacia dei farmaci selezionati nello screening nel promuovere l'apoptosi in altri modelli di tumore, quali ad es. il carcinoma della mammella, in cui verrà indotta la senescenza.

5.2. Sviluppo di screening innovativi: sistemi in 3D. Abbiamo precedentemente effettuato uno screening farmacologico su sferoidi di melanoma coltivati in collagene derivati da tre pazienti diversi. Abbiamo validato alcuni composti che riducono la vitalità nei tre modelli utilizzati e ci proponiamo di proseguire focalizzandoci su quelli a maggiore efficacia in vitro per testarli in vivo.

5.3. Identificazione di nuove interazioni farmacologiche. Nel contesto della piattaforma di drug testing, i nostri recenti screening ci hanno permesso di identificare diversi nuovi composti che, come riportato in precedenza per inibitori dell'attività mitocondriale (tigeciclina o IACS-010759), inducono la morte cellulare in modo preferenziale in cellule con attivazione dell'oncogene MYC. Proseguendo su questa linea, svilupperemo due priorità nell'ambito della screening unit: a. valuteremo quanto gli stessi composti cooperino con l'inibitore di BCL2 venetoclax nell'eliminare cellule di linfoma double-hit (caratterizzata dalla doppia attivazione di MYC e BCL2) oppure con altri composti "BH3-mimetic" mirati ad altre componenti della famiglia BCL2, allargando così le opportunità di intervento mirato per le forme più aggressive del tumore; b. in aggiunta all'identificazione di nuove molecole attive, analizzeremo i meccanismi d'azione di questi composti, a livello sia cellulare che molecolare.

Progetto 6 – Vaccini antitumorali RNA-based

L'immunoterapia ha rivoluzionato l'oncologia e modificato radicalmente la storia naturale di molti tumori. Numerose evidenze scientifiche suggeriscono che l'efficacia dell'immunoterapia tumorale si basi sull'attivazione di linfociti T antigene-specifici con attività antitumorale. Nonostante i notevoli risultati, tuttavia, molti pazienti manifestano effetti avversi gravi o non rispondono al trattamento immunoterapico, a causa di meccanismi cellulari intrinseci esogeni. Un altro potenziale meccanismo di resistenza ad oggi ancora scarsamente studiato è associato all'incapacità di mantenere un compartimento funzionale di linfociti T naive, a causa della proliferazione omeostatica, indotta da interazioni a bassa affinità del recettore naive dei linfociti T con complessi MHC/peptidi self caricati sulle cellule presentanti l'antigene. Il progetto si pone l'obiettivo di identificare i meccanismi che impedisce all'organismo di produrre specifiche cellule T anti-tumorali, così da poter interferire efficacemente con questi meccanismi attraverso l'espressione ectopica di specifiche molecole immuno-associate, che saranno usate per generare vaccini a RNA. A questo scopo sarà messa a punto una piattaforma tecnologica di trasferimento di RNA basata sull'utilizzo di esosomi e nanoparticelle.

Progetto 7 – Diagnostica Molecolare Avanzata

L'identificazione e la validazione di nuovi marcatori tumorali diagnostici e prognostici o che consentano la stratificazione terapeutica dei pazienti oncologici sono di fondamentale importanza per la gestione dei pazienti. Al fine di identificare biomarcatori innovativi utilizzabili in ambito clinico, l'obiettivo di questo progetto è la messa a punto del DIMA, un'infrastruttura di laboratorio per lo sviluppo di un workflow sperimentale e analitico che consenta di identificare -tramite analisi multi omiche avanzate- e analizzare -grazie a pipeline bioinformatiche sviluppate ad hoc- nuovi marcatori

che permettano i. una più efficiente stratificazione dei pazienti, per la scelta del trattamento più adeguato; ii. di predire la tossicità a trattamenti specifici; iii. di predire il rischio genetico di tumore. Le attività del DIMA consentiranno una rapida applicazione delle scoperte scientifiche in ambito clinico, a beneficio dei pazienti IEO. A tal fine, le attività specifiche del DIMA consisteranno in: a) sequenziamento dell'esoma (whole exome sequencing, WES) di campioni tumorali e cellule del sangue periferico, per l'identificazione di alterazioni genetiche actionable; b) Whole-genome "shotgun" metagenomic sequencing (WGM) di campioni fecali per l'identificazione di specie microbiche intestinali "marker", ovvero potenzialmente associate a rischio di malattia; c) analisi trascrittomiche dei campioni tumorali, per la definizione di specifiche firme molecolari (basate sull'espressione di specifici geni) utilizzabili in ambito diagnostico o prognostico; d) Multiplexed ELISA per la quantificazione di citochine circolanti e fattori solubili nel plasma clinicamente rilevanti; e) Creazione di un database clinico-scientifico a disposizione di tutti i ricercatori e clinici dell'Istituto.

Progetto 8 – Strategie per aumentare l'efficacia delle terapie cellulari basate sulla trasduzione di CAR (Chimeric Antigen Receptor) nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi

Il progetto sull'emato-oncologia prosegue su varie linee di indirizzo, sia nel trapianto di cellule ematopoietiche allogeniche che della "vaccinazione cellulare", mediante l'impiego di cellule dendritiche autologhe, nei linfomi indolenti o in altre emopatie meno aggressive (mieloma multiplo "smouldering"). Nel periodo è prevista una ulteriore implementazione delle terapie cellulari, sia proseguendo la collaborazione tra IEO e Centro Biotecnologie Molecolari di Torino, che con il processo di certificazione per uso clinico nella seconda metà del 2022.

La terapia con cellule T trasdotte con CAR (Chimeric Antigen Receptor) sta rivoluzionando il trattamento delle neoplasie ematologiche e rappresenta una strategia promettente anche per i tumori solidi. Nelle neoplasie ematologiche resistenti alle terapie convenzionali (linfomi non Hodgkin B linfocitari) l'approccio con cellule CAR-T sembra offrire le maggior possibilità di cura. Tuttavia vi è ancora una frazione rilevante di pazienti resistenti alla terapia con CAR-T, costituendo dunque un sottogruppo ad altissimo rischio. I meccanismi alla base della resistenza all'azione delle cellule CAR-T non sono ancora del tutto noti.

Il progetto si basa quindi sullo studio dei meccanismi di resistenza alle CAR-T e più in generale sullo sviluppo di strategie per incrementare l'efficacia delle terapie cellulari adottive. I fattori limitanti l'efficacia delle terapie cellulari primariamente legati alle cellule effettrici trasdotte con CAR possono essere di natura intrinseca, legate alla specifica popolazione cellulare utilizzata, o estrinseca (microambiente tumorale sfavorevole) determinando rispettivamente una ridotta persistenza o una ridotta attività delle cellule CAR re-infuse. Infine vi possono essere meccanismi diretti di resistenza, intrinseci alla cellula neoplastica, sull'azione effettrice delle cellule trasdotte con CAR.

La progettualità sarà suddivisa in due principali linee:

a. Studio dei meccanismi di resistenza alle terapie con CAR-T nei linfomi non Hodgkin B linfocitari. Obiettivo è lo studio dei meccanismi intrinseci ed estrinseci di resistenza alla terapia con cellule CAR-T nei linfomi. Allo scopo è prevista la realizzazione di uno studio multicentrico retrospettivo in cui i pazienti con linfomi trattati con CAR-T saranno sottoposti ad una profilazione genomica e trascrittomiche sul materiale biotico pre-trattamento (post-trattamento in caso di recidiva). Lo studio è finalizzato a determinare, in una coorte ampia, caratteristiche molecolari, legate ad assetto genomico e microambiente, predittive di prognosi avversa. Questo studio sarà utile a dare informazioni per la selezione dei pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia con CAR-T, e per l'implementazione di possibili strategie terapeutiche integrate.

b. Implementazione ed utilizzo di cellule CAR-T e CAR-NK e combinazione con nuovi approcci immunoterapici. Obiettivo è di incrementare l'efficacia antitumorale attraverso la messa a punto di protocolli di produzione che arricchiscano le popolazioni T a fenotipo "stem cell memory", caratterizzate da una maggiore persistenza nel ricevente, e dunque da un'azione protratta nel tempo. Per ottenere l'arricchimento di queste sottopopolazioni linfocitarie verificheremo la modulazione di specifici "pathway" cellulari con farmaci che agiscono su bersagli molecolari o con metodiche di "editing" del genoma (tecnologia CRISPR-Cas9). Verranno inoltre messi a punto

protocolli di produzione di cellule CAR-NK, caratterizzate da elevata attività antitumorale e minore incidenza di sindrome da rilascio di citochine. L'obiettivo è quello di ottimizzare la produzione di cellule CAR-NK partendo da cellule staminali CD34+ autologhe o allogeniche. Infine verranno impostati studi preclinici basati sulla combinazione di terapie cellulari adottive con cellule CAR-T e CAR-NK e nuovi approcci di immunoterapia (immuno checkpoint inibitori, anticorpi bi- e tri-specifici).

Progetto 9 – Analisi osservazionale dell'attività del Molecular Tumor Board (MTB) su pazienti profilati con Next Generation Sequencing (NSG)

Da circa 3 anni è attivo in IEO un MTB, una struttura per l'individuazione di profili terapeutici personalizzati sulla base di una caratterizzazione molecolare.

Il modello mutazionale, ancorché preliminare, è profondamente diverso da quello istologico. La sua gestione, molto complicata, incide su diverse variabili riguardanti aspetti scientifici, organizzativi, etici e di privacy. La predisposizione di un board interdisciplinare per il più appropriato processo decisionale e di governo clinico, dotato di capacità di analisi derivata dall'Intelligenza Artificiale, quali "deep-" e "machine-learning", appare fondamentale per ridurre i rischi che l'uso incontrollato dei test NGS e dei farmaci associati a mutazione possa comprometterne l'adeguatezza, rispetto allo standard, e determinare insostenibilità economica. Per superare questi rischi diventa fondamentale un programma di ricerca che documenti tutti i casi clinici e istituisca un sistema di esperti in "governance", in grado di gestire l'integrazione di profili genomici e dati clinici, supportata dalla piattaforma Virtual Consulting System (VCS). Questo aspetto rappresenta la somma dei nostri obiettivi per questa linea.

Il primo passaggio è stata l'analisi osservazionale retrospettiva e prospettica dei processi decisionali multidisciplinari e dei relativi flussi, basata sulla condivisione dei dati attraverso la piattaforma VCS. Sono stati osservati i pazienti affetti da tumore solido in stadio localmente avanzato o metastatico, che erano in progressione dopo un precedente trattamento (secondo le linee guida locali) e non avevano più accesso alla terapia curativa convenzionale, in buono stato di performance (PS<1), proposti dal medico di riferimento per un profilo genomico e per la discussione della MTB.

Il profilo mutazionale del tumore, i dati clinici e le terapie target sono e saranno registrati sulla piattaforma VCS. Nell'ultimo anno abbiamo discusso al MTB circa 300 pazienti con tumori solidi ed ematologici profilati con tecnologia NGS. Il 36% erano pazienti con tumori del tratto gastroenterico o tumori neuroendocrini, il 24% con tumori profilati ai fini di screening per trials clinici, il 16% con sarcomi e tumori rari, il 7% con tumori del tratto urogenitale, il 5% con tumori mammari. Il rimanente 20% erano melanomi e tumori ematologici, o pazienti riferiti all'MTB da strutture esterne. Abbiamo registrato sulla piattaforma 2800 alterazioni genomiche, di cui 1230 alterazioni patogeniche. La percentuale di pazienti allocati a terapia target è stata sinora di circa il 30%.

Nel complesso, la nostra esperienza di MTB evidenzia la difficoltà di stimare quanti pazienti oncologici ricevono realmente la terapia mirata proposta e la percentuale di pazienti che effettivamente beneficiano di un'indicazione terapeutica guidata dalla MTB. Il motivo principale è la mancanza di una raccolta dati strutturata, centralizzata e omogenea che generi dati del mondo reale, necessaria anche per definire, al di fuori delle indicazioni consolidate, quali alterazioni siano realmente attuabili per imparare dalle precedenti esperienze cliniche. Il nostro VCS permetterà anche di registrare l'allocazione al trattamento ed il potenziale beneficio clinico.

L'eterogeneità del rilevamento delle alterazioni attuabili tra gli studi di medicina di precisione si basa su numerosi fattori, come il test genomico eseguito, il numero di geni contenuti nel pannello, la qualità del campione, l'interpretazione delle varianti rilevate in base alle prove disponibili, l'eventuale co-occorrenza di mutazioni di resistenza e i farmaci disponibili. L'obiettivo finale sarà quello di stabilizzare un rapporto strutturato in cui l'abbinamento alterazione-farmaco è esplicitato con il livello di evidenza associato. Questo consentirà un confronto tra i diversi studi, ed aiuterà i clinici a interpretare in modo omogeneo i risultati degli stessi e dei test genomici, aumentando l'appropriatezza.

Progetto 10 – Il progetto radiomica: integrazione tra le diverse aree di imaging per analisi di modelli prognostici e predittivi

La radiomica è basata sulla raccolta e analisi di dati quantitativi, "feature", estratti da immagini medicali, in modo non invasivo. I progetti per il 2022-2023 proseguono per l'ottenimento di modelli predittivi e prognostici mediante studi interni e multicentrici, con l'utilizzo di intelligenza artificiale.

a. Radiomica di immagini TC con mdc in pazienti affetti da Tumori Polmonari Non a Piccole Cellule (NSCLC). Sono state valutate ripetibilità e riproducibilità delle "feature" radiomiche estratte da immagini di pazienti con tumore polmonare. Lo sviluppo di un fantoccio antropomorfo con vari inserti disomogenei e capace di riprodurre i segnali, "texture", caratteristici del tessuto e dei tumori polmonari, ha permesso di identificare le "feature" più adeguate all'elaborazione di modelli robusti. Lo sviluppo della ricerca è l'applicazione clinica dei risultati. Saranno considerati pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato ed effettuati studi di prognosi e di alterazioni geniche ai fini di: (i) identificare nuovi biomarker prognostici, in modo da favorire selezione e ottimizzazione del trattamento in base alle nuove terapie emergenti, e la loro associazione con la sopravvivenza, e (ii) valutare l'associazione fra analisi radiomica e mutazioni geniche derivate da biopsia, allo scopo di favorire trattamenti personalizzati.

b. Radiomica e radiogenomica per la predittività del carcinoma duttale in situ della mammella basato su imaging mammografico. La procedura diagnostica standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è la biopsia stereotassica Vacuum-Assisted, VABB. Tale tecnica, seppur mini-invasiva, può essere affetta da inaccuratezza. Utilizzare l'analisi radiomica di immagini mammografiche per discriminare i casi di semplice DCIS da quelli con carcinoma invasivo occulto è di particolare interesse. Sarà condotto uno studio retrospettivo su immagini mammografiche, basato sull'analisi quantitativa delle "feature" estratte con tecniche di "machine learning". Verranno considerate pazienti con biopsia di DCIS, eleggibili per strategie di sorveglianza attiva. Il modello sarà poi validato considerando pazienti sottoposte a chirurgia. Un ulteriore studio in pazienti affette da DCIS riguarderà l'analisi radiogenomica, per identificare, mediante immunoistochimica, "signature" di diversa espressione immunogenica nei campioni biopsici da VABB. Tale ricerca si propone di: (i) valutare possibili correlazioni fra esito chirurgico e signature di espressione immunogenica alla diagnosi di DCIS mediante VABB, (ii) il potenziamento di un modello che unisca le informazioni derivanti da radiomica al profilo genetico rispetto al solo modello genomico, e, (iii) l'applicabilità della radiomica e/o radiogenomica per il miglioramento dell'accuratezza diagnostica e la valutazione dell'iter terapeutico nel DCIS.

c. Confronto fra metodi di segmentazione di immagini PET/CT per lo sviluppo di modelli predittivi. Nel flusso di lavoro della radiomica, la selezione del volume di interesse per l'estrazione delle "feature" presenta gradi di diversa complessità in relazione a tipo di patologia, sede, presenza di organi critici, endpoint clinici, tossicità, tecniche di imaging ed esigenze dell'utente. I metodi automatici o semiautomatici di segmentazione, cioè di partizione di un'immagine sulla base di caratteristiche quali intensità e "texture", si basano su diversi approcci. Nonostante i vantaggi che offrono in termini di tempo e di buona riproducibilità, essi richiedono, per le possibili influenze sopra citate, un'elevata contestualizzazione e specifica validazione. Il nostro centro ha dedicato alla segmentazione studi approfonditi per immagini CT per lesioni polmonari e immagini RM della prostata. Nell'ambito PET/TC, abbiamo analizzato l'impatto di vari metodi di segmentazione per l'analisi radiomica in uno studio di biomarker prognostici di pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, Diffuse Large B Cell Lymphoma).

Progetto 11 – Le alterazioni molecolari come base per la Targeted Therapy e l'immunoterapia

Nell'ambito del progetto generale dedicato alla Medicina di Precisione e Personalizzata le terapie ad indirizzo molecolare e l'immunoterapia rivestono un ruolo importante, in particolare nei tumori polmonari e nel melanoma. La profilazione del singolo paziente e l'identificazione dei biomarcatori specifici ne rappresentano la base di utilizzo.

1. Neoplasia polmonari. Il progetto si può condensare in quattro punti principali:

a. Valutazione di farmaci immunoterapici sia come singoli agenti che in combinazione. La immunoncologia sfrutta l'attività del sistema immunitario per aggredire le cellule tumorali e rappresenta un approccio innovativo nel campo della ricerca oncologica, ed ancor più nelle neoplasie del torace. A prosecuzione dei risultati ottenuti negli anni precedenti, ora il programma si

focalizzerà nello studio clinico e traslazionale di agenti immunoterapici in monoterapia o in combinazione ad agenti di nuova generazione. Tali combinazioni sono in fase di valutazione nell'adenocarcinoma, nel carcinoma ad istologia squamosa e nel microcitoma. Il ruolo degli agenti immunoterapici sarà valutato all'interno del setting localmente avanzato per il microcitoma e nel setting neoadiuvante per il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

b. Valutazione di farmaci di nuova generazione per il trattamento dei pazienti con resistenza acquisita ad agenti immunoterapici. In questo setting, è iniziato lo studio su efficacia e tollerabilità di farmaci di nuova generazione (immunoterapici o inibitori tirosino-kinasici) in pazienti che hanno sviluppato una resistenza acquisita al trattamento con farmaci immunoterapici. Tra i più importanti si riportano il sitravatinib, il datopotamab déruxtécan ed il cabozatinib.

c. Valutazione di agenti biologici target. Per quanto riguarda i pazienti con malattia positiva ad alterazioni biomolecolari, il programma di ricerca porterà allo sviluppo e studio clinico e traslazionale di farmaci di nuova generazione per il miglioramento degli outcome di efficacia e tollerabilità per la malattia precoce, localmente avanzata e metastatica.

d. Valutazione di farmaci di nuova generazione per il trattamento dei pazienti con resistenza acquisita ad agenti target. In questo setting è iniziato lo studio su efficacia e tollerabilità di farmaci di nuova generazione (tirosino-kinasici o anticorpi coniugati) in pazienti che hanno sviluppato una resistenza acquisita al trattamento con farmaci biologici. L'analisi dei meccanismi di resistenza e delle "signature" predittive di risposta, sarà alla base del programma di sviluppo.

2. Melanomi e tumori cutanei non melanoma

La nostra ricerca continua a mirare allo sviluppo di approcci innovativi che aumentino la sopravvivenza e migliorino la qualità di vita. Nel corso dell'anno abbiamo attivato studi di combinazione di terapia target e immunoterapia nel melanoma localmente avanzato (terapia neoadiuvante) e nei pazienti con metastasi cerebrali e alto carico tumorale con mutazione di BRAF. Sono partiti anche gli studi di immunoterapia sia neoadiuvante che adiuvante con anti-PD1 nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo localmente avanzato. Tali studi concluderanno l'arruolamento nei primi mesi del prossimo anno.

Avremo poi, a partire dall'ultimo trimestre 2022, studi con nuove combinazioni immunoterapiche, con una rilevante parte traslazionale, per superare le resistenze alla sola terapia con anti-PD1. In particolare studieremo la nuova combinazione pembrolizumab più anti tigit (visbostolimab), ceralasertib più durvalumab nella progressione con anti-PD1 in monoterapia e combinazioni di anti CTLA4 più anti PD1 più o meno lenvatinib nei pazienti con metastasi cerebrali in prima e seconda linea. Inizieremo poi uno studio che prevede la somministrazione in adiuvante degli anticorpi monoclonali per via sottocutanea, permettendo ai pazienti la somministrazione degli anti-PD1 a domicilio con l'aiuto e il monitoraggio di infermieri specializzati.

Progetto 12 – Integrazione tra chirurgia robotica, imaging multiparametrico e intelligenza artificiale per l'ottimizzazione delle procedure

Prosegue, opportunamente aggiornato, il progetto sulla chirurgia robot-assistita. La lunga esperienza accumulata in IEO in oltre 15 anni di attività in differenti patologie oncologiche hanno consentito di valutare le sue potenzialità e di ottimizzarne le procedure. Continuerà quindi il confronto tra la chirurgia tradizionale, "open", e l'approccio robotico nelle diverse specialità.

Tra le varie patologie, quella prostatica può essere considerata il paradigma su cui sviluppare queste tematiche. La progettualità sarà suddivisa in due linee di sviluppo:

a. Applicazione intraoperatoria di modelli olografici 3D derivanti da esami di diagnostica per immagini. Le precedenti fasi sulla creazione di modelli 3D a partire da esami di risonanza magnetica (RM), hanno permesso di realizzare modelli olografici da utilizzare al momento della chirurgia. Nello specifico, è stato disegnato uno studio prospettico randomizzato di fase III volto a valutare l'utilizzo di modelli 3D della prostata durante l'intervento di prostatectomia robotica. Grazie a software di realtà aumentata dedicati, il chirurgo può usufruire di un ologramma dell'organo e del tumore, ricavato da immagini RM, al fine di realizzare una attenta dissezione chirurgica. Scopo della metodica è un maggiore risparmio delle strutture vascolo-nervose di controllo dell'erezione, riducendo simultaneamente il tasso di margini chirurgici positivi all'esame istologico definitivo. Al fine di valutare

i margini chirurgici intraoperatori, il chirurgo può inoltre usufruire di Smartglasses di "mixed reality", realizzando una perfetta sovrapposizione dell'ologramma all'organo espiantato.

b. Risonanza Magnetica Multiparametrica (RMmp) e ricostruzione virtuale della prostata. Continua la sperimentazione della RMmp come metodo per una precisa riproduzione del volume ghiandolare. In questo siamo oggi supportati da sistemi di intelligenza artificiale, che permettono una delineazione del volume ghiandolare veloce e affidabile, adatta per l'utilizzo nella clinica. Abbiamo testato i sistemi prodotti dal mercato e sviluppato internamente un sistema nostro, il quale ha dato risultati promettenti. Questi sviluppi si collegano con il precedente, relativo alla "mixed reality".

La RMmp è utile anche in altre situazioni cliniche. Grazie ad essa è stato possibile rendere più mirate le biopsie eseguite ("RM-targeted"), riducendo il numero delle biopsie non conclusive. È in corso la validazione dei sistemi di biopsie RM-target, i quali beneficiano della veloce delineazione tramite AI sia del volume prostatico, che delle lesioni target. La RMmp è ancora gravata da un numero elevato di falsi positivi, se refertata da medici radiologi con poca esperienza e senza una formazione specialistica. Sono in corso studi che ambiscono a ridurre la curva di apprendimento dei medici radiologi grazie a sistemi di AI.

Le principali classificazioni di rischio ed i nomogrammi più diffusi nel tumore prostatico ancora oggi non tengono conto delle informazioni della RMmp. Stiamo sviluppando una nuova classificazione, la quale tenga conto dei parametri qualitativi e quantitativi della RMmp, con l'obiettivo di giungere a una migliore stratificazione del rischio e, quindi, ad una scelta più appropriata del trattamento da proporre al paziente.

Infine, è in corso una fase di sviluppo di metodiche "whole body" di RM. Nello specifico, la RM si propone come esame "all in one" di stadiazione simultanea del tumore prostatico a livello locale (prostata), regionale (linfonodi) e a distanza (ossa e tessuti molli). Uno studio prospettico osservazionale di fase III valuterà l'accuratezza della stadiazione con RM "whole body" nei confronti delle metodiche di imaging tradizionale. Tale studio vuole inoltre valutare la frequenza dei cambi di strategia terapeutica della neoplasia, derivanti dai dati generati dalla RM "whole body".

Progetto 13 – L'High-Risk Center: un modello per la prevenzione personalizzata

Negli ultimi anni in IEO abbiamo perfezionato un progetto poi diventato un servizio specialistico, l'High-Risk Center (HRC), che si occupa di accogliere le richieste di valutazione del rischio, provvedere al test genetico germinale più opportuno (eseguito "in house" dalla Divisione Anatomia Patologica), facendo seguire il percorso di sorveglianza e prevenzione specifico per quel paziente, e se indicato, l'estensione del test e del percorso ai familiari. L'HRC ha visto una richiesta crescente di sorveglianza da parte delle persone, che al momento sono oltre mille, con un contributo dei consulti in telemedicina. Le mutazioni genetiche sono ormai necessarie per la scelta terapeutica, ampliando l'ambito di lavoro dei genetisti dalla prevenzione alle terapie personalizzate. Tutto ciò si accompagna all'uso sempre più diffuso dei pannelli multi-gene.

La prevenzione medica ha l'obiettivo di individuare persone con un rischio superiore alla popolazione generale indagando su stili di vita, fattori endocrini, metabolici e genetico/familiari, per fornire programmi personalizzati. Per questo sviluppiamo studi clinici per identificare e validare biomarcatori sia prognostici che predittivi.

Di seguito i principali progetti della linea di ricerca:

a. Attività di screening mediante diagnosi omica. Ha avuto inizio il reclutamento dello "Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon (studio GerSom)". Lo studio, multicentrico, prevede l'arruolamento di 4000 pazienti. Obiettivo primario sarà di identificare nelle tre popolazioni la prevalenza di mutazioni genetiche germinali nel pannello Gersom, che comprende 172 geni di rischio, 295 geni alterati nei tumori e 196 varianti farmacogenomiche. Sempre a livello nazionale è stato avviato lo studio ITALYNCH, per identificare i soggetti affetti da un tumore del colon-retto portatori della sindrome di Lynch.

b. Prevenzione farmacologica. Entro fine anno sarà avviato lo studio clinico randomizzato "Time restricted Eating And Metformin (TEAM) in invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ". Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che la combinazione di uno stato di ipoglicemia e metformina riduce la crescita del tumore nel modello animale. Lo studio, pre-chirurgico, si propone

di valutare l'effetto della combinazione di digiuno notturno prolungato (16 ore) e di metformina sulla variazione dell'indice di proliferazione Ki-67 nel tessuto tumorale tra biopsia e intervento chirurgico definitivo. Altro obiettivo sarà la differenza di indice ki-67 nel tessuto adiacente tra trattamento attivo e gruppo di controllo.

c. Ruolo della microflora intestinale. Diversi studi hanno individuato un microbiota caratteristico dei tumori del colon-retto (CRC), suggerendo che questo abbia un ruolo nella cancerogenesi. Inoltre i livelli di vitamina D (vitD) sono inversamente correlati al rischio e alla prognosi del CRC. Il nostro interesse è di comprendere meglio il ruolo di questi fattori e la loro interazione, e a tal fine abbiamo condotto uno studio randomizzato. Lo studio ha reclutato 74 pazienti affetti da CRC che, concluse le terapie standard, sono stati randomizzati a vitD 2000 UI/die o a placebo e trattati per un anno. Per ogni paziente, abbiamo raccolto un campione fecale e un campione di sangue pre e post trattamento. Dati preliminari suggeriscono che alti livelli di F.nucleatum nel campione basale erano significativamente associati a una peggiore sopravvivenza libera da malattia ($p=0.02$). Questi risultati depongono per un'interazione tra microbiota e vitD. Livelli ottimali di vitD migliorano la componente batterica e il microbiota a sua volta interferisce con l'effetto della supplementazione. Lo studio sarà completato con l'analisi della componente legata a biomarcatori circolanti di infiammazione in relazione allo stile di vita, in particolare la dieta assunta da questi soggetti.

Progetto 14 – Radiochirurgia, ipofrazionamento, dosomica e trattamenti recettoriali

La radioterapia ha compiuto un enorme balzo in avanti in termini di qualità e precisione dei trattamenti, accompagnati da una sempre più elevata integrazione con le nuove terapie farmacologiche, anche grazie ad una maggiore comprensione dei meccanismi biologici che la regolano. Il progetto prevede lo sviluppo di alcune di queste nuove opportunità.

a. Radiochirurgia e Ipofrazionamento. I trattamenti radiochirurgici stereotassici consentono irradiazioni selettive e mirate, con indubbi vantaggi clinici. Si utilizzano in unica o poche sedute, con minima tossicità acuta e tardiva. L'utilizzo delle tecniche ad intensità modulata (IMRT), soprattutto quando guidate dalle immagini (IGRT), si applicano invece su volumi tumorali più estesi o irregolari. Attenzione è stata posta a programmi di riduzione delle tossicità, dove la nostra ricerca si sta sviluppando sulla validazione di modelli individuali di rischio (Radiogenomica), grazie anche all'applicazione dell'intelligenza artificiale. Sono stati definiti nuovi protocolli per ulteriormente aumentare la precisione del trattamento, riducendone gli effetti negativi, ed anche ad altri aspetti, di carattere logistico e temporale. In molti casi gli schemi di frazionamento della dose in sedute giornaliere per settimane consecutive, sino a 7 od 8, sono oggi superati da programmi con minor numero di sedute, da una a 5, o 15 (ipofrazionamento), a dosi giornaliere più elevate. Un esempio paradigmatico è rappresentato dal nostro protocollo di radiochirurgia in singola dose, con intento ablativo, nel trattamento pre-operatorio del cancro della mammella in stadio iniziale, per ora limitato a valutarne l'effetto in termini di risposta patologica completa, ma successivamente, ad aprire la strada verso un trattamento definitivo, non chirurgico, su pazienti selezionate sulla base di dati clinici e soprattutto genetici e molecolari.

b. Dosomica. La dosomica è da considerarsi un'estensione della radiomica. L'estrazione dei dati quantitativi, "feature" avviene, anziché dalle immagini di imaging digitale, dalla distribuzione di dose in 3D calcolata in base al piano di trattamento radioterapico. Questa ricerca consentirà di introdurre ed uniformare nuovi concetti di valutazione della qualità del piano trattamento, integrandosi con gli attuali istogrammi dose-volume (DVH), e aprendo la possibilità di utilizzare questa metodica per il calcolo, sul singolo paziente, delle probabilità di controllo del tumore (TCP) e di sviluppo delle complicazioni (NTCP). Sono in corso di esame oltre 38.000 diverse "feature" da 30 diversi piani di trattamento relativi a sei regioni topografiche di interesse. Lo studio produrrà dati fondamentali in termini di riproducibilità, stabilità e sensibilità dei parametri utilizzati.

c. Radioterapia recettoriale. Il nostro contributo in termini di dosimetria recettoriale è stato ufficialmente riconosciuto dall'inserimento nel gruppo di lavoro della Società Europea di Medicina Nucleare dedicato alla stesura delle linee guida per la dosimetria del ^{177}Lu (Lutezio). In questo ambito stiamo conducendo un'analisi parallela in immagini PET/TC di ^{68}Ga -PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) in pazienti con metastasi da tumore prostatico resistenti alla castrazione (mCRPC). Tali pazienti presentano tipicamente linfonodi metastatici in varie sedi e

molteplici lesioni ossee, spesso molto diffuse, non visualizzabili alla TC. Questa ricerca costituirà la prima fase di uno studio radiomico PET/CT-68Ga-PSMA nell'ambito per modelli predittivi e prognostici per l'indicazione alla terapia con 177Lu-PSMA. In particolare, mediante l'uso di diversi software, saranno confrontati diversi metodi di segmentazione, a diversa soglia assoluta di SUV e relativa (20%-40%) per alcune lesioni rappresentative e per il Total Metabolic Tumour Volume (TMTV) e il Whole-body Total Lesion Glycolysis (WTLG). Le regioni ottenute verranno confrontate con il gold-standard procurato da medici nucleari altamente qualificati.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Analisi fenotipiche ad alta risoluzione (trascrittomica e proteomica) di tessuti tumorali

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 934.619,71	Di cui: Quota sostenuta: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 934.619,71
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		780.310,48
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		154.309,23
Altro (indicare quali)		
TOTALE		934.619,71



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Effetti del (micro)ambiente sulla progressione tumorale

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 605.510,26	Di cui: Quota sostenuta: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 605.510,26
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		505.538,24
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		99.972,02
Altro (indicare quali)		
TOTALE		605.510,26



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020
Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia
Codice fiscale: 08691440153
Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it
Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:
Biomarcatori metabolici

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 199.669,87	Di cui: Quota sostenuta: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 199.669,87
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		166.703,63
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		32.966,24
Altro (indicare quali)		
TOTALE		199.669,87



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020
Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia
Codice fiscale: 08691440153
Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it
Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:
Screening Unit

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 285.494,15	Di cui: Quota sostenuta: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 285.494,15
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		238.357,99
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		47.136,16
Altro (indicare quali)		
TOTALE		285.494,15



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Vaccini antitumorali RNA-based

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 209.800,20	Di cui: Quota sostenuta: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 209.800,20
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		175.161,40
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		34.638,80
Altro (indicare quali)		
TOTALE		209.800,20



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Diagnostica Molecolare Avanzata

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 97.453,77	Di cui: Quota sostenuta: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 97.453,77
--	--------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		81.363,79
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		16.089,98
Altro (indicare quali)		
TOTALE		97.453,77



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Strategie per aumentare l'efficacia delle terapie cellulari basate sulla trasduzione di CAR (Chimeric Antigen Receptor) nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi

Data di inizio progetto:

01/01/2022

Data di fine progetto:

31/12/2024

Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 627.448,05

Di cui:

Quota sostenuta:

€ 333.131,85

	<p>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</p> <p>€ 294.316,20</p>
--	---

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	268.306,11	242.591,11
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		1.245,61
Elaborazione dati	2.985,36	
Spese amministrative	55.521,97	49.052,70
Altro (biblioteca)	6.318,41	1.426,78
TOTALE	333.131,85	294.316,20



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020
Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia
Codice fiscale: 08691440153
Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it
Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:
Analisi osservazionale dell'attività del Molecular Tumor Board (MTB) su pazienti profilati con Next Generation Sequencing (NSG)

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 206.393,02	Di cui: Quota sostenuta: € 104.390,05

	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 102.002,97
--	--

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	84.076,29	84.076,29
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		431,70
Elaborazione dati	935,49	
Spese amministrative	17.398,34	17.000,49
Altro (biblioteca)	1.979,93	494,49
TOTALE	104.390,05	102.002,97



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020
Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia
Codice fiscale: 08691440153
Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it
Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:
Il progetto radiomica: integrazione tra le diverse aree di imaging per analisi di modelli prognostici e predittivi

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 844.786,12	Di cui: Quota sostenuta: € 427.278,33

	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 417.507,79
--	--

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	292.234,38	292.234,38
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	51.897,81	51.897,81
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		1.766,99
Elaborazione dati	3.829,05	
Spese amministrative	71.213,05	69.584,63
Altro (biblioteca)	8.104,04	2.023,98
TOTALE	427.278,33	417.507,79



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Le alterazioni molecolari come base per la Targeted Therapy e l’immunoterapia

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 1.106.298,89	Di cui: Quota sostenuta: € 562.266,60 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 544.032,29
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	452.852,43	448.420,43
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		2.302,47
Elaborazione dati	5.038,75	
Spese amministrative	93.711,10	90.672,05
Altro (biblioteca)	10.664,32	2.637,34
TOTALE	562.266,60	544.032,29



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Integrazione tra chirurgia robotica, imaging multiparametrico e intelligenza artificiale per l'ottimizzazione delle procedure

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 1.094.602,26	Di cui: Quota sostenuta: € 605.018,39

	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 489.583,87
--	--

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	290.213,75	290.213,75
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	46.956,51	46.956,51
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	150.114,68	66.370,88
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		2.072,03
Elaborazione dati	5.421,87	-
Spese amministrative	100.836,40	81.597,31
Altro (biblioteca)	11.475,18	2.373,39
TOTALE	605.018,39	489.583,87



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

L’High-Risk Center: un modello per la prevenzione personalizzata

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 341.750,56	Di cui: Quota sostenuta: € 172.851,58 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 168.898,98
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	139.215,55	139.215,55
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		714,82
Elaborazione dati	1.549,01	
Spese amministrative	28.808,60	28.149,83
Altro (biblioteca)	3.278,42	818,78
TOTALE	172.851,58	168.898,98



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 7.691.162,42 in data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Europeo di Oncologia

Codice fiscale: 08691440153

Sede legale: Via Filodrammatici, 10 – 20121 Milano

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@ieo.it

Dati del rappresentante legale: Ing. Mauro Melis, Amministratore Delegato

Titolo del progetto:

Radiochirurgia, ipofrazionamento, dosomica e trattamenti recettoriali

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 701.065,05	Di cui: Quota sostenuta: € 354.586,67 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):

	€ 346.478,39
--	---------------------

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	285.585,97	285.585,97
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		1.466,38
Elaborazione dati	3.177,63	
Spese amministrative	59.097,75	57.746,40
Altro (biblioteca)	6.725,32	1.679,65
TOTALE	354.586,67	346.478,39