



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2021 Contributo percepito € 7.663.321,11

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 chemio- e immuno- terapia e metastatizzazione	434.691,25	870.961,76	01/09/2022	36 mesi
2	Analisi fenotipiche ad alta risoluzione (trascrittomica e proteomica) di tessuti tumorali	931.236,47	1.865.856,18	01/09/2022	36 mesi
3	Effetti del (micro)ambiente sulla progressione tumorale	603.318,37	1.208.828,63	01/09/2022	36 mesi
4	Biomarcatori metabolici	198.947,08	398.616,95	01/09/2022	36 mesi
5	Screening Unit	284.460,69	569.954,84	01/09/2022	36 mesi
6	Vaccini antitumorali RNA-based	209.040,74	418.840,94	01/09/2022	36 mesi
7	Diagnostica Molecolare Avanzata	97.101,00	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	625.176,75	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)	205.645,89	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	841.728,07	1.686.514,19	01/01/2022	36 mesi
11	Le alterazioni molecolari come base per la Targeted Therapy e l'immunoterapia	1.102.294,17	2.208.593,06	01/01/2022	36 mesi
12	Integrazione tra chirurgia robotica, imaging multiparametrico e intelligenza artificiale per l'ottimizzazione delle procedure	1.090.639,90	2.185.242,16	01/01/2022	36 mesi
13	L'High-Risk Center: un modello per la prevenzione personalizzata	340.513,46	682.264,02	01/01/2022	36 mesi
14	Radiochirurgia, ipofrazionamento, dosimica e trattamenti recettoriali	698.527,27	1.399.592,32	01/01/2022	36 mesi

Assegnazione risorse 5xmille campagna 2021

Progetti

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

La chemioresistenza e la disseminazione metastatica rappresentano due degli ostacoli maggiori per la cura dei tumori e quindi la sfida principale della ricerca oncologica. Evidenze sperimentali suggeriscono che lo stress a cui le cellule vanno incontro durante la metastatizzazione e lo stress dovuto alla chemioterapia, sebbene diversi, selezionino nelle cellule tumorali gli stessi meccanismi in grado di conferire un vantaggio in termini di sopravvivenza.

1.1 Caratterizzazione clonale delle cellule del tumore primario (PT) e delle metastasi (mets) in seguito a chemioterapia. I nostri studi precedenti mostrano che la chemioterapia induce nelle cellule del tumore al seno l'attivazione di alcuni geni che consentono la sopravvivenza in condizioni di stress indotto dal trattamento, la disseminazione e la colonizzazione di altri organi.

Per caratterizzare gli effetti della chemioterapia sul PT, effettueremo un'analisi clonale del tumore primario/massa metastatica, tramite marcatura con "barcode" (brevi sequenze uniche di DNA che si integrano nel genoma permettendo di seguire il destino della progenie cellulare). Queste analisi consentiranno di definire il modo in cui l'organizzazione del tumore varia durante la metastatizzazione o in seguito/in risposta alla chemioterapia. A questo scopo effettueremo 1) *clonal analysis*, per verificare l'eventuale riduzione del numero di cloni (perdita di eterogeneità tumorale) durante la chemioterapia e la metastatizzazione; 2) *clonal frequency analysis*, per valutare se i cloni nel PT si comportano in maniera analoga in presenza/assenza di chemioterapia. Ciò permetterà di verificare l'effetto del trattamento nel selezionare eventuali sottopopolazioni (cloni) di cellule del PT con determinate caratteristiche, maggiormente in grado di sopravvivere al trattamento; 3) *lineage dependency analysis*, per valutare se alcuni cloni si comportano in maniera simile anche in microambienti (e.g. in animali riceventi) diversi. Ciò permetterà di verificare se la capacità di sopravvivere e metastatizzare di determinati cloni cellulari (ognuno di essi progenie di una stessa cellula iniziale) è più o meno strettamente dipendente dalle caratteristiche intrinseche della cellula tumorale; 4) *analysis of single clones from PT to mets*, per valutare se durante la metastatizzazione i cloni dominanti nel PT restano dominanti anche nella mets. Ciò consentirà di valutare in che modo le caratteristiche di alcune sottopopolazioni cellulari (cloni dominanti) nel PT siano necessarie anche per la metastatizzazione.

1.2 Caratterizzazione molecolare dell'adattamento al checkpoint del danno al DNA (DD). Il DD rappresenta una minaccia per l'integrità genomica. Per garantire la fedele trasmissione delle informazioni genetiche alla progenie, le cellule hanno sviluppato meccanismi che prevedono l'attivazione di un checkpoint, l'arresto del ciclo cellulare, la riparazione delle lesioni e la ripresa del ciclo di divisione. Se però in presenza di DD esteso o irreparabile la maggior parte delle cellule muore, una minoranza elude il checkpoint e continua la mitosi con un DNA difettoso. Questo processo, noto come adattamento, si ritiene contribuisca a generare instabilità e complessità genomica e predisponga le cellule tumorali alla chemioresistenza. Infatti, i chemioterapici spesso introducono DD irreparabile e i tumori chemioresistenti presentano spesso strutture genomiche complesse. Sfruttando *S. cerevisiae* esploreremo 1) l'interazione tra la risposta al DD e la macchina del ciclo cellulare, 2) come la macchina del ciclo cellulare si riconfiguri in risposta all'adattamento al checkpoint del DD, 3) il meccanismo attraverso cui le cellule che si adattano riescono a sopravvivere.

Ciò rivelerà l'origine della complessità genomica e i principali attori, specifici per la risposta di adattamento, da sfruttare come vulnerabilità per eradicare selettivamente le cellule capaci di eludere l'arresto mediato dal checkpoint.

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

Le tecnologie omiche hanno permesso uno studio approfondito senza precedenti dei meccanismi molecolari di tumorigenesi, rivelando vulnerabilità specifiche delle cellule tumorali, sfruttabili in ambito terapeutico.

2.1 Epigenomica - tumori gastrointestinali, rari e pediatrici. Al fine di comprendere i meccanismi funzionali e identificare delle vulnerabilità per lo sviluppo di nuovi farmaci, caratterizzeremo i principali meccanismi molecolari di tumorigenesi, studiando il ruolo delle mutazioni “driver” in regolatori epigenetici della cromatina –che caratterizzano i tumori del colon-retto e dello stomaco– nei sarcomi rari e in tumori pediatrici. Sfruttando approcci di ingegneria genetica in colture tumorali bidimensionali e tridimensionali derivate dal tratto gastrointestinale e modelli genetici murini, effettueremo analisi multi-omiche (epigenomica, trascrittomica, proteomica basata su spettrometria di massa) e biochimico-strutturali dei principali complessi multiproteici coinvolti.

2.2 Proteomica - tumore al seno triplo negativo (TNBC). Con lo scopo di identificare marcatori proteici predittivi di risposta a chemio- e immuno- terapia e nuovi target terapeutici in TNBC, abbiamo ottimizzato approcci di microproteomica basati su spettrometria di massa, sfruttando nuovi metodi di acquisizione che permettono di quantificare in maniera riproducibile >2000 proteine da aree di tessuti microdissezionati contenenti 5000 cellule. Effettueremo quindi in campioni clinici di pazienti TNBC trattati con terapia adiuvante analisi proteomiche del tessuto tumorale e del microambiente tumorale (stroma, linfociti infiltranti -TIL) e dei LDL -linfociti a lunga distanza e confronteremo 1) i proteomi di campioni di pazienti recidivanti e non e 2) quelli di linfociti infiltranti (TIL) e non (LDL).

2.3 Epiroteomica – Carcinoma ovarico sieroso di alto grado (HGSOC). Al fine di identificare biomarcatori in grado di predire la lungo-sopravvivenza (e verosimilmente la maggiore sensibilità al trattamento) effettueremo analisi epi-proteomiche tramite spettrometria di massa nelle lungo- vs corto-sopravviventi, per identificare alterate modificazioni post-traduzionali degli istoni. Il confronto consentirà di a) identificare pathway e marcatori predittivi della sopravvivenza (e della risposta ai farmaci); b) definire meccanismi molecolari responsabili della lungo-sopravvivenza; c) identificare pathway molecolari sfruttabili terapeuticamente per evitare/ridurre la chemioresistenza intrinseca dell'HGSOC.

2.4 Trascrittomica-epigenomica-proteomica - tumori testa collo (HNC). I nostri dati hanno dimostrato che alcune modifiche istoniche (hPTM) sono diversamente presenti in HNC HPV+ e HPV-. Al fine di individuare trattamenti nuovi ed efficaci procederemo a) valutare in biopsie liquide (saliva e plasma/siero) di pazienti affetti da HNC (HPV+ e HPV-) la presenza delle stesse modifiche al tempo zero e nei follow-up; b) analizzeremo hPTM in campioni clinici paraffinati da diversi siti anatomici per individuare hPTM diversamente arricchite a seconda della locoregionalità del tumore; c) per una completa caratterizzazione molecolare, effettueremo una ulteriore caratterizzazione trascrittomica e proteomica; d) studieremo tramite approcci *in vitro* il ruolo dei rispettivi regolatori epigenetici come nuovi target terapeutici per i diversi sottotipi di tumori HNC.

2.5 Caratterizzazione omica delle cellule aneuploidi. Al fine di identificare pathway cellulari critici per la sopravvivenza delle cellule aneuploidi, sfruttabili a scopo terapeutico per eliminare selettivamente le cellule aneuploidi tumorali, utilizzeremo linee cellulari da noi recentemente sviluppate, con vari gradi di aneuploidia, non trasformate, ed effettueremo una caratterizzazione

genomica, trascrittomica e funzionale al fine di identificare i pathway cellulari alterati che, up- o down- regolando l'espressione di determinati geni/proteine e miRNA, permettono alle cellule aneuploidi di sopravvivere.

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

3.1 Segnali intrinseci ed indotti dal microambiente nel tumore al pancreas (PDAC). I nostri risultati precedenti hanno evidenziato la presenza di diversi biotipi nel PDAC, caratterizzati da specifici programmi di espressione genica e profili morfologici e funzionali. Proseguiremo con i) l'identificazione dei segnali locali e ii) dei programmi genici, coinvolti nella generazione e nel mantenimento dei biotipi di PDAC identificati, ognuno associato con caratteristiche funzionali distinte e possibilmente differenti risposte al trattamento. A questo scopo i) tramite trascrittomica spaziale identificheremo i segnali del microambiente tumorale (TME) associati con la generazione dei diversi biotipi e ii) sfruttando colture cellulari e organoidi, definiremo i programmi genici attivati dal TME nei diversi biotipi.

3.2 L'effetto del microambiente peritoneale sulle cellule staminali del tumore ovarico. Al fine di definire le caratteristiche molecolari e funzionali delle cellule staminali del tumore ovarico (OCSC) e l'influenza che il TME esercita su queste cellule, genereremo una piattaforma di modelli organotipici tridimensionali, derivati dalle pazienti, in grado di ricapitolare in vitro il TME peritoneale (tessuto preferenziale per la disseminazione del tumore ovarico, OC); la co-coltura con OCSC primarie offre una rappresentazione fedele della "nicchia peritoneale", critica per la tumorigenicità delle OCSC durante la disseminazione o la recidiva. Implementeremo saggi funzionali per chiarire in che misura il TME contribuisca alle proprietà staminali e tumorigeniche delle OCSC (self-renewal, tumorigenesi, chemioresistenza). In combinazione con la profilazione molecolare (epi-proteoma, trascrittoma, proteoma, fosfoproteoma), forniremo un quadro globale del corredo molecolare delle OCSC derivate da pazienti e dell'effetto che il TME peritoneale esercita sulle OCSC, sia in termini funzionali che molecolari, ed identificheremo potenziali nuovi bersagli terapeutici rivelati dal crosstalk tra OCSC e TME.

3.3 Variazioni molecolari e microambientali graduali influenzano le caratteristiche biologiche e cliniche del tumore. I nostri precedenti risultati hanno mostrato che variazioni morfologiche e molecolari graduali lungo il colon influenzano l'espressione genica dei tumori localizzati in punti diversi lungo il colon. Su questa linea 1) valuteremo se, anche in altri tipi di tumore (e.g. testa-collo, vescica, polmone, pancreas, stomaco, utero, esofago), come nel tumore del colon-retto, i tratti genomici ed epigenomici del tumore variano in base alle variazioni spaziali delle caratteristiche del TME, sfruttando i dati in TCGA. 2) Analizzeremo, nel tumore testa-collo, i fattori microambientali specifici (microbioma, viroma, microbioma e infiltrati immunitari) e la loro associazione con i profili molecolari alterati. Queste analisi permetteranno di identificare i fattori, spazialmente definiti, possibilmente in grado di influenzare la risposta alla terapia.

3.4 Gli effettori di Wnt nelle cripte intestinali in condizioni fisiologiche e patologiche. I nostri studi precedenti hanno permesso di definire i meccanismi di divisione orientata delle cellule staminali intestinali (ISC) mediata da Wnt nelle cripte intestinali in relazione all'attività della proteina NuMA. Proseguiremo con un'approfondita caratterizzazione dei complessi molecolari che si assemblano nelle ISC in risposta ai segnali proliferativi di Wnt. In particolare, evidenze sperimentali suggeriscono che i meccanismi mitotici indotti da Wnt siano disfunzionali nelle cellule staminali tumorali che proliferano senza controllo, e possono pertanto costituire un bersaglio terapeutico per eradicarle in maniera specifica. Sfruttando approcci combinati di biologia cellulare, biochimica, proteomica e

immunocitochimica, definiremo quindi l'esatta composizione dei complessi molecolari che si formano in presenza di stimoli Wnt e che sono necessari per le divisioni orientate asimmetriche.

Progetto 4 - *Biomarcatori metabolici*

Lo sviluppo e la progressione del tumore richiedono una profonda alterazione metabolica delle cellule tumorali, che si adattano al fine di compensare la maggiore domanda energetica, mitigare lo stress associato alla sopravvivenza e alla proliferazione, fronteggiare stress esterni indotti dal microambiente tumorale. L'attivazione di specifici pathway metabolici rappresenta non solo una vulnerabilità cellulare con cui poter interferire farmacologicamente, ma anche un marcatore in grado di evidenziare i pazienti che potenzialmente risponderanno a determinate terapie che interagiscono con il metabolismo della cellula tumorale.

4.1 Il metabolismo delle cellule staminali tumorali nel glioblastoma – marcatore e target farmacologico. Le cellule staminali tumorali (o cellule inizianti il tumore, TIC) svolgono un ruolo fondamentale nel determinare l'eterogeneità cellulare, la recidiva del tumore e la resistenza alla terapia nel glioblastoma (GBM). Utilizzando TIC isolate da pazienti diversi, e modelli ortotopici di xenotrapianto, abbiamo precedentemente dimostrato come DDP_38003, un inibitore selettivo e specifico della proteina LSD1, sia efficace e ben tollerato in modelli preclinici di GBM e abbiamo rivelato il meccanismo molecolare coinvolto. Alcuni pazienti sono però risultati resistenti al trattamento con l'inibitore di LSD1.

Dato che la sensibilità/resistenza delle TIC all'inibitore di LSD1 riflette la sensibilità/resistenza ad agenti farmacologici noti per promuovere stress del reticolo endoplasmatico e stress metabolico, suggerendo fortemente che la plasticità metabolica rappresenti il meccanismo in grado di supportare l'adattamento e la sopravvivenza delle TIC a stress indotti dal trattamento, ci focalizzeremo sullo studio i) delle specifiche dipendenze metaboliche delle TIC isolate da diversi pazienti GBM, ii) della plasticità molecolare delle TIC come meccanismo di resistenza, iii) e del contributo della pathway di mTOR quale regolatore chiave del metabolismo cellulare.

4.2 Carcinoma epatocellulare (CEC) – marcatore e target farmacologico. Il CEC presenta un metabolismo alterato (aumento della glicolisi aerobica e ridotta produzione di energia associata ai mitocondri) che costringe le cellule a sfruttare altri substrati energetici per supportare proliferazione e metastatizzazione. Sebbene sia noto il legame tra il CEC e il metabolismo alterato, il ruolo dei mitocondri e del metabolismo nello sviluppo della resistenza al sorafenib è ancora poco noto. Al fine di individuare vulnerabilità metaboliche per contrastare lo sviluppo della resistenza al sorafenib, condurremo analisi biochimiche (tasso di consumo di ossigeno, morfologia e funzionalità dei mitocondri) e caratterizzazione metabolica e trascrittomica delle cellule del CEC esposte al sorafenib. Ciò permetterà di identificare le vie metaboliche alternative regolate dal farmaco che conferiscono un vantaggio per la sopravvivenza delle cellule tumorali. Inibendo o attivando enzimi chiave nelle vie metaboliche regolate dal sorafenib tramite approcci genetici e/o farmacologici, identificheremo vulnerabilità metaboliche per potenziare l'efficacia del sorafenib e migliorare il trattamento del CEC.

Progetto 5 – *Screening Unit*

In questo progetto, identificheremo nuovi trattamenti e nuove terapie di combinazione (5.1; 5.2a; 5.2b; 5.2c) e definiremo alterazioni in grado di predire la risposta a specifici trattamenti (5.3).

5.1 Identificazione di farmaci senolitici. I nostri precedenti screening hanno identificato, in cellule di melanoma e su neurosfere isolate da un paziente con diagnosi di glioblastoma recidivo, molecole in grado di eliminare senescenti. Tra questi abbiamo selezionato Auranofin (AFN), farmaco in sperimentazione clinica in ambito oncologico. AFN agisce sul sistema antiossidante catalizzato dalla proteina TrxR, sovraespressa in molti tumori come meccanismo adattativo per la proliferazione delle cellule tumorali. Valuteremo se AFN 1) è in grado di indurre apoptosi nelle cellule senescenti e non in quelle proliferanti; 2) è efficace in combinazione con altri farmaci in grado di indurre senescenza (Volasertib, Alisertib, Palbociclib).

5.2 Identificazione di nuove interazioni farmacologiche e definizione dei meccanismi coinvolti. a) Per sviluppare nuove terapie contro linfomi double-hit (DHL), caratterizzati dall'attivazione degli oncogeni MYC e BCL2, abbiamo identificato composti in grado di indurre selettivamente l'apoptosi in cellule con attivazione di MYC e di cooperare con l'inibitore di BCL2 venetoclax nell'eliminare cellule di linfoma DHL. Tra questi abbiamo identificato diversi glucocorticoidi, già in uso in clinica in combinazione con immuno-chemioterapia. Per comprendere i meccanismi attraverso cui MYC sensibilizza le cellule tumorali a queste molecole, caratterizzeremo la risposta genica al farmaco dopo attivazione condizionale dell'oncogene. In parallelo, abbiamo proseguito lo studio di inibitori dell'attività mitocondriale (tigeciclina e IACS-010759) definendone il meccanismo d'azione, attraverso l'induzione di stress ossidativo e conseguente iperattivazione della risposta allo stress (ISR). Proseguiremo con l'analisi dei meccanismi attraverso cui MYC sensibilizza le cellule all'attivazione della ISR, sfruttando modelli genetici di attivazione condizionale di MYC e delle chinasi apicali del pathway ISR, per mappare gli effetti reciproci di questi due pathway sui rispettivi programmi genici. **b)** I nostri risultati precedenti hanno mostrato che Dabrafenib, un inibitore di BRAF, efficace in cellule staminali tumorali di glioblastoma con mutazione rara V600E del gene BRAF, è invece totalmente inefficace in cellule che non presentano questa specifica mutazione. Alla ricerca di nuovi farmaci/combinazioni farmacologiche per il trattamento del glioblastoma, procederemo quindi a 1) valutare la possibilità di amplificare l'efficacia dell'inibitore di LSD1, efficace come agente singolo in un sottogruppo di pazienti, e 2) riprogrammare le cellule staminali tumorali resistenti per renderle maggiormente sensibili all'inibitore di LSD1 piuttosto che al trattamento farmacologico convenzionale.

5.3) Predire la risposta a farmaci epigenetici. Mutazioni in regolatori epigenetici alterano il profilo epigenetico delle cellule tumorali e, anche nei casi in cui non inducono direttamente una condizione patologica, minano la solidità dell'intero network regolatorio della cellula. Quando queste alterazioni a livello epigenetico si verificano in cellule tumorali, già alterate, la sinergia con l'attivazione di signaling oncogeniche conferisce alle cellule un vantaggio proliferativo. Allo stesso tempo, ciò rappresenta un punto debole delle cellule tumorali: interferire farmacologicamente con questi meccanismi è quindi sufficiente a compromettere la capacità di una cellula tumorale di sopravvivere e proliferare; perciò definire questi meccanismi consente di predire la sensibilità delle cellule tumorali a terapie epigenetiche. Sfruttando approcci biologico-sperimentali e computazionali (machine learning) identificheremo le alterazioni che correlano con la sensibilità a farmaci epigenetici, definendo marcatori di risposta sfruttabili a fini terapeutici.

Progetto 6 – Vaccini antitumorali RNA-based

Al fine di mettere a punto una piattaforma tecnologica per il trasferimento di RNA sfruttando esosomi e nanoparticelle, abbiamo condotto i primi esperimenti di validazione in vitro che ci hanno permesso di verificare il grado di internalizzazione di nanoparticelle biocompatibili (NPs), marcate con composti fluorescenti al fine di seguirne la cinetica di internalizzazione da parte delle cellule e il successivo rilascio delle molecole all'interno della cellula. A questo scopo, abbiamo sfruttato le

cellule OCI-AML3, una linea cellulare di leucemia mieloide acuta che esprime la proteina mutante umana NPM1c. I nostri studi preliminari mostrano, in vitro, un buon grado di internalizzazione delle nanoparticelle da parte delle cellule tumorali.

Al fine di ottenere una piattaforma solida, utilizzabile nell'ambito di diversi progetti, proseguiremo con la validazione in vivo, sia in tumori solidi che ematologici. In particolare, valuteremo: 1) l'uptake delle NP da parte delle cellule tumorali e altre cellule nei tessuti in *i.* modelli preclinici di leucemia, ottenuti dall'iniezione di cellule leucemiche OCI-AML3 in animali immunocompromessi, e in *ii.* modelli preclinici di tumore al seno, ottenuti dall'iniezione della linea cellulare MDA-MB-231 in animali immunocompromessi. I modelli preclinici saranno trattati con NP marcate con molecole fluorescenti. Valuteremo 1) l'uptake, tramite microscopia a fluorescenza a 2-fotoni, che permette di ottenere una risoluzione a livello di singola cellula, in organi target (e.g. fegato), nel sangue e nel midollo osseo (per la leucemia), a diversi momenti dopo l'iniezione; 2) efficacia del delivery, caricando le NP con chemioterapici e valutando *i.* la progressione della malattia (ovvero il ritardo nella manifestazione dei sintomi), la recidiva (ovvero la capacità di eradicare la malattia) (per la leucemia); *ii.* la capacità di indurre remissione (prima della rimozione del primario), e di eradicare la malattia (ovvero prevenire la disseminazione metastatica) (per il tumore al seno); 3) la tossicità, *i.* valutando la tossicità diretta tramite monitoraggio del peso corporeo e lo stato di salute degli animali trattati con dosi crescenti di NP; *ii.* negli organi target (valutando proliferazione cellulare, integrità del genoma, attivazione dei checkpoint del ciclo cellulare, in relazione con la presenza delle NP).

Gli esperimenti di validazione in vivo delle NP caricate con marcatori fluorescenti o chemioterapici ci permetterà di verificare l'efficacia delle NP, che potranno quindi essere successivamente sfruttate per il delivery di RNA.

Progetto 7 – Diagnostica Molecolare Avanzata

Lo scopo del DIMA è quello di creare un'infrastruttura di laboratorio per lo sviluppo di un nuovo workflow sperimentale e analitico che consenta di identificare biomarcatori innovativi che permettano di stratificare in modo più efficiente i pazienti oncologici. Lo scopo ultimo è sia quello di garantire un trattamento più specifico, più efficace e meno tossico, sia di cercare di predire il rischio genetico di tumore. In particolare, il laboratorio si propone di effettuare delle analisi multi-omiche di routine, che verranno applicate ad ogni paziente. Queste analisi comprendono: i) whole exome sequencing (WES) sia del DNA tumorale che del DNA da tessuto normale, per la definizione del panorama genomico di ciascun paziente e l'identificazione di varianti "actionable", cioè potenziali bersagli di trattamenti specifici; ii) l'RNA sequencing (RNAseq) per la definizione del panorama di espressione del tumore; l'analisi del microbioma fecale e l'analisi di >50 citochine circolanti tramite multiplex ELISA.

Per implementare questo tipo di analisi e poterle gestire con tempistiche compatibili con una risposta clinica tempestiva e puntuale, è necessario creare un'infrastruttura di laboratorio multilivello che integri l'azione di diverse unità operative specializzate: i) unità logistica, la biobanca IEO, responsabile della raccolta, identificazione e stoccaggio di tutti i campioni prelevati dai pazienti, che garantisca la tracciabilità di tutti i campioni biologici (DNA, RNA, plasma, cellule etc.); ii) unità di laboratorio sperimentale, il laboratorio DIMA, responsabile della gestione, del processamento e dell'esecuzione di tutte le attività sperimentali; iii) unità bioinformatica, la Data Science Unit di IEO, responsabile di tutte le analisi dei dati generati e dello sviluppo di protocolli di analisi innovativi. Ad oggi, siamo riusciti ad organizzare e a completare l'intero workflow dalla raccolta del campione in ospedale all'analisi dei dati delle attività di routine previste per il DIMA. In particolare, tramite la

biobanca, abbiamo implementato tutti i protocolli per il processamento, lo stoccaggio e la tracciabilità di tutti i campioni. Abbiamo messo a punto tutti i protocolli sperimentali per la preparazione delle librerie per WES, RNAseq, whole genome “shotgun” metagenomic sequencing (WGM) del microbioma e analisi delle citochine circolanti tramite tecnologia Luminex. Infine, la Data Science Unit, ha sviluppato tutte le pipeline di analisi che permettono di ottenere i dati multi-omici, che possono essere utilizzati dai clinici per eventuali decisioni terapeutiche e dalla ricerca per l'identificazione di eventuali nuovi biomarcatori. L'annotazione delle varianti sia somatiche che germinali viene fatta tramite l'utilizzo di database pubblici (ad esempio ClinVar, CancerVar, InterVar) che vengono aggiornati regolarmente. Per l'analisi del microbioma e delle citochine circolanti utilizziamo delle pipeline sviluppate ad hoc nel Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO.

Ad oggi, è iniziato attivamente il reclutamento dei pazienti all'interno dello studio POSITIVE e abbiamo raccolto tutti i campioni necessari per le analisi del DIMA da 14 pazienti affetti da diversi tipi di tumori solidi. Ci proponiamo di analizzare fino a circa 300 pazienti totali. In particolare, per rendere la selezione delle mutazioni sia somatiche che germinali più rapida e riproducibile e per stabilirne la priorità per rilevanza clinica svilupperemo una dashboard, cioè uno strumento online accessibile solo alle persone di riferimento del laboratorio che permetta con un'interfaccia molto semplice di visualizzare e selezionare l'output dei dati di WES (centinaia di varianti) e di dare priorità alle mutazioni identificate sulla base della loro patogenicità, del loro significato diagnostico/prognostico e della loro actionability.

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 prosegue su varie linee focalizzate su 1) terapia cellulare con cellule T trasdotte con recettore chimerico (CAR-T) nei linfomi aggressivi B-linfocitari, con esecuzione di studi biologici correlativi; 2) implementazione di strategie che combinino le terapie cellulari adottive con la somministrazione di anticorpi bispecifici nelle sindromi linfoproliferative B-linfocitarie ad elevata aggressività; 3) implementazione della "vaccinazione cellulare", mediante l'impiego di cellule dendritiche autologhe, nei linfomi indolenti o in altre emopatie meno aggressive.

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. 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. Inoltre, nella pratica clinica, vi è ancora una frazione rilevante di pazienti affetti da varie forme di linfoma aggressivo che ha più difficile accesso alla terapia CAR-T primariamente alla luce dei tempi necessari per la preparazione del prodotto cellulare, non sempre adeguati all'aggressività clinica di queste patologie. Infine la terapia CAR-T è caratterizzata da una gestione clinica complessa, essendo gravata da una significativa tossicità, che si manifesta principalmente con sindrome da rilascio di citochine (CRS) e neurotossicità mediata da cellule effettrici (ICANS), la cui gestione può essere garantita solo in centri altamente specializzati. Questi fattori, insieme ai costi elevatissimi per il sistema sanitario, rappresentano potenziali barriere all'impiego su vasta scala della terapia cellulare nel prossimo futuro.

Il progetto si basa quindi sullo sviluppo di strategie per incrementare l'efficacia e l'accessibilità delle terapie cellulari adottive. Le cellule Natural Killer (NK) hanno dimostrato grande efficacia antitumorale con ridotta tossicità rappresentando dunque una sorgente estremamente promettente per l'implementazione di terapie cellulari di nuova generazione.

Un altro compartimento del sistema immune utile alle applicazioni terapeutiche è costituito dalle cellule dendritiche, che sono antigen-presenting.

La progettualità è suddivisa in tre principali linee:

- a. Studio dei meccanismi di resistenza alle terapie con CAR-T nei linfomi non Hodgkin B linfocitari. E' previsto uno studio multicentrico retrospettivo in cui i pazienti con linfomi trattati con CAR-T saranno sottoposti ad una profilazione genomica e trascrittomica sul materiale bioptico pre-trattamento (post-trattamento in caso di recidiva). Lo studio è finalizzato a determinare caratteristiche molecolari, legate ad assetto genomico e al microambiente, predittive di prognosi avversa. Questo studio fornirà 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 NK e combinazione con nuovi approcci immunoterapici. È in corso la messa a punto protocolli di produzione di cellule NK (e CAR-NK), caratterizzati da elevata attività antitumorale e minore incidenza di sindrome da rilascio di citochine. L'obiettivo è ottimizzare la produzione di cellule CAR-NK partendo da cellule del sangue periferico o da cellule staminali CD34+ autologhe o allogeniche. Infine verranno impostati studi preclinici basati sulla combinazione di terapie cellulari adottive con cellule CAR-NK e nuovi approcci di immunoterapia (anticorpi bi- e tri-specifici).
- c. Implementazione di un protocollo "clinical grade" propedeutico alla sperimentazione clinica di un vaccino a cellule dendritiche nelle emopatie a decorso clinico indolente.

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

In IEO è attivo un MTB volto all'individuazione di profili terapeutici personalizzati sulla base di una caratterizzazione molecolare. I MTB sono board multidisciplinari con lo scopo di discutere i casi dei pazienti che possono trarre beneficio dall'esecuzione di test di profilazione molecolare, con l'obiettivo di individuare terapie "cucite" sulle caratteristiche del paziente ed aiutarlo a riceverle.

Il modello molecolare è profondamente diverso da quello istologico. La sua gestione, molto complessa, 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 appare fondamentale per ridurre i rischi che l'uso incontrollato dei test NGS e dei farmaci associati a mutazione possa comprometterne l'adequatezza, rispetto allo standard, e determinare insostenibilità economica. Diventa quindi 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). Il targeting delle vulnerabilità identificate nel genoma del cancro di un paziente richiede un'interpretazione affidabile di un'enorme quantità di alterazioni e biomarcatori eterogenei. La scala ESMO per l'azionabilità clinica dei target molecolari (ESCAT) consente una valutazione basata sull'evidenza dei risultati genomici. Il MTB di IEO è stato uno dei primi in Italia e ha le competenze multidisciplinari necessarie per consentire la valutazione ESCAT e la scelta strategica del trattamento. Ci prefiggiamo di esaminare circa 350 pazienti consecutivi discussi dal 2019 dal nostro MTB entro Dicembre 2023. Il 74,6% dei pazienti presentava almeno un'alterazione bersaglio. Dopo la discussione nel MTB, 76 pazienti hanno ricevuto terapie molecolari abbinate (MMT) mentre 76 pazienti hanno ricevuto cure standard. I pazienti trattati con MMT hanno mostrato un tasso di risposta globale più elevato (37,3% contro 12,9%), sopravvivenza mediana libera da progressione

(mPFS 5,8 mesi, intervallo di confidenza al 95% [CI] 4,1-7,5 contro 3,6 mesi, CI al 95% 2,5-4,8, $p = 0,041$; rapporto di rischio 0,679, CI 95% 0,467-0,987) e sopravvivenza globale mediana (mOS 35,1 mesi, CI 95% non valutabile rispetto a 8,5 mesi, CI 95% 3,8-13,2; rapporto di rischio 0,431, CI 95% 0,250-0,744, $p = 0,002$). La superiorità in OS e PFS persisteva nei modelli multivariabili. Tra i 61 pazienti pretrattati che hanno ricevuto MMT, il 37,5% dei pazienti aveva un rapporto $PFS2/PFS1 \geq 1,3$. I pazienti con obiettivi attuabili più elevati (ESCAT livello I) avevano una migliore OS ($p = 0,001$) e PFS ($p = 0,049$), mentre non è stata osservata alcuna differenza nei livelli di evidenza più bassi. La nostra esperienza dimostra che la discussione dei casi clinici con un approccio mutazionale nei MTB può apportare preziosi benefici clinici. Questi dati saranno completati nel 2023. Un livello ESCAT di azionabilità più elevato sembra essere associato a risultati migliori per i pazienti che ricevono MMT. Valuteremo eterogeneità del rilevamento delle alterazioni attuabili tra gli studi di medicina di precisione che 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. Ciò 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

Nella 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*. Lo sviluppo di un fantoccio antropomorfo con vari inserti disomogenei, capace di riprodurre i segnali caratteristici del tessuto e dei tumori polmonari, ha permesso di identificare le *feature* più robuste per l'elaborazione di modelli. Nel corso della prosecuzione del progetto verrà indagata la stabilità delle *feature* radiomiche durante le diverse fasi del respiro.

Continuerà lo studio su pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con analisi delle alterazioni geniche ai fini di: (i) identificare nuovi biomarker prognostici, in modo da favorire selezione e ottimizzazione del trattamento, e la loro associazione con la sopravvivenza, e (ii) valutare la correlazione fra analisi radiomica e mutazioni geniche derivate da biopsia, allo scopo di favorire trattamenti personalizzati.

Verrà intensificata la ricerca nell'ambito della radiogenomica, in particolare per individuare il carcinoma duttale in situ della mammella (DCIS) tramite mammografia. La procedura diagnostica standard è la biopsia stereotassica Vacuum-Assisted, VABB, che, seppur mini-invasiva, può essere talvolta poco accurata. Utilizzare l'analisi radiomica di immagini mammografiche per discriminare i casi di semplice DCIS da quelli con carcinoma invasivo occulto è di particolare interesse. Continuerà lo studio retrospettivo su immagini mammografiche considerando 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 biotici 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) potenziare un modello per unire le informazioni radiomiche al profilo genetico rispetto al solo modello genomico, e, (iii) applicabilità della radiomica e/o radiogenomica per il miglioramento dell'accuratezza diagnostica e la valutazione dell'iter terapeutico nel DCIS. Verrà

condotto uno studio per il confronto fra modelli di machine learning e deep learning nella predizione di lesioni mammarie maligne mediante ecografia.

Proseguiranno gli studi per la creazione di segmentatori automatici: 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, da analizzare eventualmente sotto il profilo radiomico, si basano su diversi approcci, coinvolgendo anche tecniche di intelligenza artificiale. Nonostante i vantaggi che offrono, richiedono, per le possibili influenze sopra citate, un'elevata contestualizzazione e specifica validazione. Tuttavia, rispetto a CT e RM, le immagini medico nucleari pongono sfide più complesse nella segmentazione automatica, le cui metodiche sono oggetto di grande interesse ma ancora in fase di definizione e confronto. 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. Tale studio ha offerto anche un'importante esperienza per affrontare la segmentazione di immagini PET/CT mirate a varie patologie mediante l'uso di radiofarmaci diversi, con nuove situazioni da analizzare e ulteriori quesiti. In particolare, si valuteranno metodi di segmentazione in immagini diagnostiche PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA di pazienti affetti da tumore prostatico, mirando a modelli predittivi e prognostici per la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA PET/CT.

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

1. Neoplasie polmonari.

a. Valutazione di farmaci immunoterapici sia come singoli agenti che in combinazione. Il programma si focalizzerà nello studio 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 in quello 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. E' iniziato lo studio su efficacia e tollerabilità di farmaci di nuova generazione (immunoterapici o inibitori tirosino-kinasici).

c. Valutazione di agenti biologici target. Per i pazienti con malattia positiva ad alterazioni biomolecolari (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, HER2, NTRK, RET) 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. E' iniziato lo studio su efficacia e tollerabilità di farmaci di nuova generazione (tirosino-kinasici o anticorpi coniugati). L'analisi dei meccanismi di resistenza e delle *signature* predittive di risposta, sarà alla base del programma di sviluppo.

e. Valutazione del profilo di efficacia e tollerabilità, dei nuovi anticorpi drug-coniugati, nella gestione dei pazienti con NSCLC, con o senza alterazioni driver. In particolare, l'utilizzo del patritumab deruxtecan nel setting di resistenza ad EGFR; utilizzo del datopotamab deruxtecan in associazione a chemio e immunoterapia, nei pazienti in assenza di driver biologici in prima linea di terapia; valutazione del trastuzumab deruxtecan nei pazienti con presenza di mutazioni di HER2, sia nel setting pretrattato che naïve al trattamento.

2. Melanomi e tumori cutanei non melanoma

Abbiamo attivato studi di combinazione di terapia target e immunoterapia nel melanoma localmente avanzato 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.

Verranno attivati studi con nuove combinazioni immunoterapiche per superare le resistenze alla sola terapia con anti-PD1. 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.

Per quanto riguarda la terapia target svolgeremo studi spontanei di real world evidence nel melanoma metastatico e adiuvante in pazienti trattati con BRAF inibitori.

Per quanto riguarda l'immunoterapia attiveremo una data collection dei pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche in trattamento con ipilimumab e nivolumab in combinazione. Disponendo anche delle biopsie e campioni ematici potremmo approfondire le caratteristiche biologiche del tumore e dell'ospite per valutare meglio i responders vs non responders. Analizzeremo sia una coorte retrospettiva che prospettica.

Inoltre svilupperemo approcci di terapia neoadiuvante innovativi in studi spontanei nel tumore squamocellulare della cute con cemiplimab (anti PD1).

Un altro punto fondamentale della ricerca sarà quello di stabilire la migliore strategia terapeutica per i pazienti con carcinoma basocellulare che ottengono la risposta completa (RC) e partirà lo studio spontaneo Sonibec proprio per valutare una schedule nuova da applicare a questi pazienti.

Partirà uno studio retrospettivo e prospettico che valuterà il rapporto tra BMI (indice di massa corporea) e risposta alla immunoterapia.

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

La progettualità, incentrata sulla patologia prostatica, sarà suddivisa in due linee:

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 RM, hanno permesso di realizzare modelli olografici da utilizzare al momento della chirurgia. E' 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 espianato per identificare con la massima accuratezza la sede del tumore e poter definire i margini da valutare intra-operatoriamente. La valutazione dei margini chirurgici intraoperatori, all'interno dello studio, verrà inoltre valutata sia attraverso una Frozen section (standard) sia attraverso l'utilizzo della microscopia confocale (scanner tissutale) che permette di ridurre significativamente i tempi di risposta intraoperatoria e massimizzare la superficie di tumore valutabile.

In caso di margini chirurgici positivi, il patologo pianifica di identificare sul modello prostatico in 3D la sede esatta della positività; il modello viene nuovamente ricollocato all'interno del letto operatorio, simulando l'anatomia della prostata, in modo da eseguire una minima e puntuale radicalizzazione del tumore risparmiando il massimo possibile di nervi erigendi sani.

b. Risonanza Magnetica Multiparametrica (RMmp) e ricostruzione virtuale della prostata. Continua la sperimentazione della RMmp come metodo per una precisa riproduzione del volume ghiandolare. 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, che ha dato risultati promettenti.

La RMmp è utile anche in altre situazioni cliniche. Grazie ad essa è 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, che 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, che 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, porteremo avanti una fase di sviluppo di metodiche "whole body" di RM. 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*

L'High-Risk Center (HRC) si occupa di accogliere le richieste di valutazione del rischio di tumore, provvedere al test genetico germinale più opportuno, facendo seguire il percorso di sorveglianza e prevenzione specifico per quel paziente, e se indicato, l'estensione del test e del percorso ai familiari.

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 su cui proseguirà la linea di ricerca:

a. Attività di screening mediante diagnosi omica. È in corso lo studio multicentrico di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon, che prevede l'arruolamento di 4000 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario, ovarico, o del colon-retto. Obiettivo primario sarà 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, prosegue l'arruolamento nello studio ITALYNCH, per identificare i soggetti affetti da un tumore del colon-retto portatori della sindrome di Lynch.

b. Prevenzione farmacologica. 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 valutare la differenza di indice Ki-67 nel tessuto adiacente tra trattamento 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. Livelli ottimali di vitD migliorano la componente batterica e il microbiota a sua volta interferisce con l'effetto della supplementazione.

Lo studio è in corso di completamento 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.

Nella prosecuzione del progetto stiamo attivando studi, tra cui il Tolerant, che permettono di associare interventi farmacologici a stile di vita, in questo caso TamOxifene a basse dosi e cambiamenti nello stile di vita per la prevenzione del cancro al seno: si tratta di uno studio randomizzato di fase II sui biomarcatori in soggetti a rischio aumentato, senza sponsor industriali.

Progetto 14 – Radiochirurgia, ipofrazionamento, dosomica e trattamenti recettoriali

Il progetto si articola in quattro parti:

a. Radiochirurgia e Ipofrazionamento. I trattamenti radiochirurgici stereotassici consentono irradiazioni selettive e mirate. Si somministrano 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.

Sono stati definiti nuovi protocolli per ulteriormente aumentare la precisione del trattamento, riducendone gli effetti negativi, e migliorare anche 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. Il protocollo è attualmente in corso e si prevede di continuare con l'arruolamento dei pazienti e con le analisi per valutare il tasso di risposta patologica completa nelle pazienti trattate.

b. Dosomica. 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 e 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).

c. Radioterapia molecolare.

La terapia con radiofarmaci (Molecular Radiotherapy, MRT), dimostra un incremento esponenziale di applicazioni sistemiche e locoregionali con ottima efficacia e bassa tossicità, specie nel trattamento di malattia metastatica di tumori prostatici, neuroendocrini, epatocarcinomi, metastasi epatiche di varia origine. Inoltre è di vivo interesse la fattibilità di combinazioni di MRT con la radioterapia esterna per possibili boost, sfruttando la complementarietà dei tipi di irraggiamento e la diversità degli organi a rischio. Il programma, nell'ambito di gruppi di lavoro internazionali, si focalizzerà sulla stesura di Linee Guida e in studi per migliorare la quantificazione delle immagini SPECT/CT, l'accuratezza dosimetrica, per standardizzare i protocolli, studiare modelli radiobiologici in MRT, stabilire metodi di validazione per software di treatment planning di MRT e di MRT combinata a Radioterapia esterna.

d) Nell'ambito della teragnostica stiamo conducendo un'analisi parallela in immagini PET/TC di ⁶⁸Ga-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 di 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 aree individuate 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 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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:

Meccanismi di resistenza a chemio- e immuno- terapia e metastatizzazione

Data di inizio progetto: 01/09/2022	Data di fine progetto: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 434.691,25	Di cui: Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 434.691,25
--	--

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)		362.242,71
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		72.448,54
Altro (indicare quali)		
TOTALE		434.691,25



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: €
931.236,47**

Di cui:

Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 931.236,47
--	--

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)		776.030,39
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		155.206,08
Altro (indicare quali)		
TOTALE		931.236,47



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: €
603.318,37**

Di cui:

Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 603.318,37
--	--

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)		502.765,31
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		100.553,06
Altro (indicare quali)		
TOTALE		603.318,37



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: €
198.947,08**

Di cui:

Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 198.947,08
--	--

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)		165.789,23
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		33.157,85
Altro (indicare quali)		
TOTALE		198.947,08



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 284.460,69	Di cui: Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 284.460,69
--	--

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)		237.050,58
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		47.410,11
Altro (indicare quali)		
TOTALE		284.460,69



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 209.040,74	Di cui: Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 209.040,74
--	--

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)		174.200,62
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		34.840,12
Altro (indicare quali)		
TOTALE		209.040,74



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 97.101,00	Di cui: Quota sostenuta:

	€ 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 97.101,00
--	---

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)		80.917,50
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		16.183,50
Altro (indicare quali)		
TOTALE		97.101,00



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 625.176,75	Di cui: Quota sostenuta: € 283.418,11 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 341.758,64
--	--

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)	228.662,64	281.172,43
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.)		
Elaborazione dati	2.817,10	
Spese amministrative	47.236,35	56.959,77
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	4.702,02	3.626,44
TOTALE	283.418,11	341.758,64



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 205.645,89	Di cui: Quota sostenuta: € 88.672,96 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 116.972,93
--	---

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)	71.541,62	96.220,61
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	881,39	
Spese amministrative	14.778,83	19.495,48
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	1.471,12	1.256,84
TOTALE	88.672,96	116.972,93



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 841.728,07	Di cui: Quota sostenuta: € 395.894,25 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 445.833,82
--	--

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)	267.510,95	314.486,02
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.)		
Elaborazione dati	3.935,08	
Spese amministrative	65.982,37	74.305,63
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	6.568,04	5.144,36
TOTALE	395.894,25	445.833,82



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 1.102.294,17	Di cui: Quota sostenuta: € 548.280,33 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 554.013,84
--	--

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)	442.354,33	454.974,86
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	5.449,76	
Spese amministrative	91.380,06	92.335,64
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	9.096,18	6.703,34
TOTALE	548.280,33	554.013,84



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 1.090.639,90	Di cui: Quota sostenuta: € 619.570,10 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 471.069,80

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)	298.287,48	225.920,28
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.)	154.627,17	113.648,93
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	6.158,36	
Spese amministrative	103.261,67	78.511,63
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	10.278,91	6.032,45
TOTALE	619.570,10	471.069,80



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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: € 340.513,46	Di cui: Quota sostenuta: € 198.078,53 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 142.434,93

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)	159.810,39	116.614,67
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	1.968,85	
Spese amministrative	33.013,09	23.739,16
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	3.286,20	2.081,10
TOTALE	198.078,53	142.434,93



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 7.663.321,11 in data 27/09/2022

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, dosimica e trattamenti recettoriali

Data di inizio progetto: 01/01/2022	Data di fine progetto: 31/12/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 698.527,27	Di cui: Quota sostenuta: € 330.542,74 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 367.984,53

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)	266.682,94	302.384,61
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	3.285,51	
Spese amministrative	55.090,46	61.330,75
Altro (biblioteca, viaggi e congressi)	5.483,83	4.269,17
TOTALE	330.542,74	367.984,53

