

IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 8 – September 2025

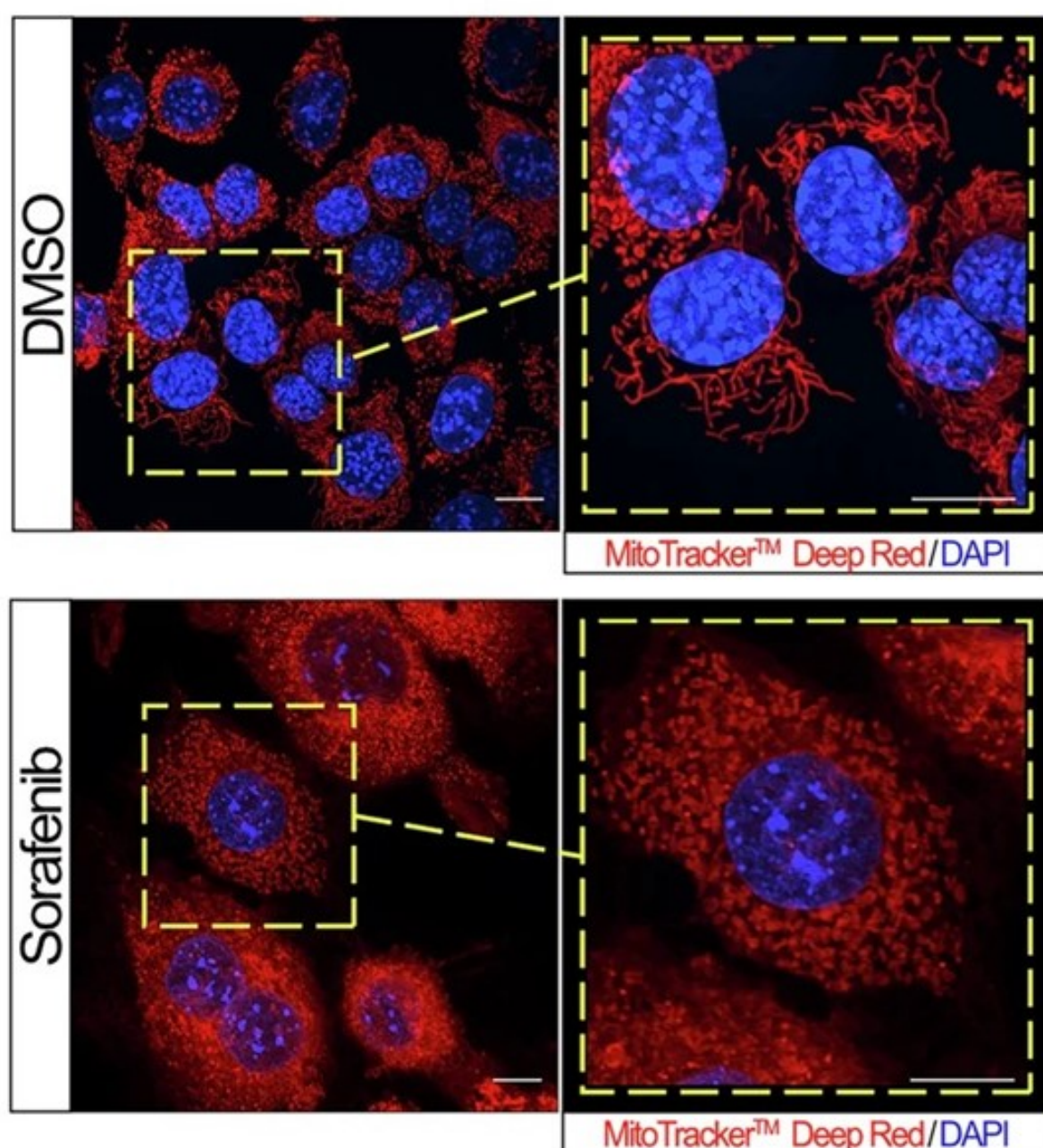


Image by Nico Mitro and Silvia Pedretti (adapted from Pedretti et al., Signal Transduct Target Ther 2025. An open access [article](#) under the [CC BY](#) license. Figure legend on the last page).

Dear all, let me introduce you the new members of the newsletter team: Alexander Irwin (ChatGPT-powered), but you can call him Alex, and Ai Yi (DeepSeek-powered).



Alexander Irwin
(image generated with ChatGPT)



Ai Yi
(image generated with ChatGPT)

Alex is American, Yi is Chinese. They are both quite young but already showing a bright mind. They are still learning (don't worry, I keep an eye on them!), but they are both willing, helpful collaborators! You will see their contribution in the newsletter.

I believe that with the increasing awareness about the importance of work-life balance, these tools may provide us with the valuable help to have the same productivity as we do now (or even more) without jeopardizing our personal life.

Let's embrace the future!
Thanks for your help, Alex and Yi!

IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 8 – September 2025

WHAT'S NEW IN SCIENCE?

Eliminare le disuguaglianze nell'assistenza sanitaria oncologica in Europa – il lavoro del progetto BEACON.	<i>pag 4</i>
<i>Reducing inequalities in cancer care across Europe – the effort of the Europe-funded BEACON project.</i>	<i>page 43</i>
L'approccio di ricerca " <i>bench-to-bedside</i> " – dal bancone al letto del paziente.	<i>pag 7</i>
<i>The bench-to-bedside research approach.</i>	<i>page 46</i>
Le proteine istoniche nella resistenza delle cellule tumorali agli inibitori di PARP.	<i>pag 10</i>
<i>Histone proteins in cancer cell resistance to PARP inhibitors.</i>	<i>page 48</i>

WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

Le mutazioni di APOBEC3 nella resistenza alla terapia del tumore al seno.	<i>pag 12</i>
<i>APOBEC3 mutations in breast cancer resistance to therapy.</i>	<i>page 50</i>
Interazione microbioma intestinale-tumore del colon: tutto pronto per uno screening non-invasivo per il tumore del colon-retto sulla base del microbioma?	<i>pag 14</i>
<i>Delving into gut microbiome-colorectal cancer interaction: Are we ready for a non-invasive microbiome-based colorectal cancer screening?</i>	<i>page 52</i>
Il metabolismo delle cellule tumorali per monitorare la risposta al trattamento con sorafenib nel cancro al fegato.	<i>pag 17</i>
<i>Leveraging cancer cell metabolism to monitor response to sorafenib treatment in liver cancer.</i>	<i>page 55</i>
La metformina contro la recidiva del tumore al seno – uno studio pilota.	<i>pag 20</i>
<i>Metformin administration against breast cancer relapse – a pilot study.</i>	<i>page 57</i>
Firme "proteiche" di staminalità nel tumore ovarico.	<i>pag 22</i>
<i>Protein signatures of ovarian cancer stem cells.</i>	<i>page 59</i>
Utilizzando delle colture organotipiche, identificate nuove potenziali combinazioni terapeutiche nel tumore ovarico.	<i>pag 24</i>
<i>Through the use of organotypic cultures, new drug combinations identified in ovarian cancer.</i>	<i>page 61</i>
Una "rete di sicurezza" per garantire la resilienza – Il network epigenetico che assicura il buon funzionamento della cellula.	<i>pag 26</i>
<i>A "safety net" to ensure resilience – The epigenetic network guaranteeing cell functioning.</i>	<i>page 63</i>
Inibitori di PARP e chemioterapia per il trattamento dei tumori testa-collo – qual è il meccanismo?	<i>pag 29</i>
<i>PARP inhibitors and chemotherapy for the treatment of head and neck cancer – What is the underlying mechanism?</i>	<i>page 65</i>
Attraverso la descrizione dei meccanismi molecolari associati a NUMB, identificato un nuovo potenziale target terapeutico.	<i>pag 31</i>

Through the description of NUMB-related molecular mechanisms, identified a novel potential therapeutic target.	page 67
In IEO, un evento promosso da Motore Sanità. In IEO, an event promoted by Motore Sanità.	pag 34 page 70

NEWS, INITIATIVES AND EVENTS FROM THE IEO WORLD

Grant di Fondazione AIRC per giovani medici ricercatori. AIRC grant for young clinician scientists.	pag 37 page 73
Glioblastoma: nuove terapie più vicine. Glioblastoma: a step forward towards new therapies.	pag 37 page 73
6 ottobre, IV Giornata della Ricerca – “Come coinvolgere il Paziente nella Ricerca Clinica”. October 6 th , IV Research day – “How to involve patients in clinical research”.	pag 38 page 74
Save the date: 3° meeting dell’European Cancer Prevention (ECP) – 3 Ottobre. Save the date: 3rd European Cancer Prevention (ECP) meeting – October 3rd.	pag 39 page 75
Honorary membership award al Prof. Maggioni in occasione dell’evento annuale SERGS. Prof Maggioni receives the Award of honorary membership at the annual SERGS event.	pag 39 page 75
Progetto ReGenera. The ReGenera project.	pag 40 page 76

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

This month Fabio Santoro, Lab manager; Daniela Tosoni, researcher.	pag 41 - page 77 pag 42 - page 78
--	--

THE BRIEFING

What else is new from IEO researchers?	page 79
What else is new in science?	page 87

notes...

	page 98
--	---------

WE WELCOME

Welcome to the new members of the IEO community!	page 99
--	---------

Leggi qui gli altri numeri della IEO Research Newsletter interna!
Read here the other volumes of the internal IEO Research Newsletter!



What's new in science?

Eliminare le disuguaglianze nell'assistenza sanitaria oncologica in Europa – il lavoro del progetto BEACON.

Nonostante i notevoli progressi in ambito oncologico degli ultimi decenni, con lo sviluppo di strumenti avanzati per la diagnosi precoce e terapie più efficaci, che hanno permesso, malgrado la maggiore incidenza dei tumori, di aumentare il numero di pazienti curati, esistono ancora delle notevoli differenze tra e nei diversi paesi Europei. Eliminare queste disuguaglianze rappresenta una priorità e, a questo scopo, sono state lanciate numerose iniziative per poter estendere lo stesso livello di assistenza a tutti i pazienti, indipendentemente dalle differenze geografiche, culturali o socio-economiche. Ad esempio, immunoterapia e terapia molecolare risultano ancora poco diffuse in molti paesi europei e le analisi molecolari dei tessuti tumorali tramite *next-generation sequencing* (NGS), pur essendo piuttosto diffuse in paesi come Danimarca e Olanda, sono ancora poco (se non per nulla) impiegate in paesi dell'Europa orientale come Cechia e Slovacchia.

Il progetto BEACON è un'iniziativa finanziata dall'Unione Europea con lo scopo di affrontare le questioni che impediscono l'accesso egualitario dei pazienti alle cure, sottolineando il concetto che l'uguaglianza in termini di assistenza sanitaria richiede non solo progressi nell'ambito della ricerca e nello sviluppo di farmaci, ma anche

una maggiore efficienza del sistema sanitario. Il progetto BEACON è nato da un accordo di collaborazione tra *European Health and Digital Executive Agency* (HADEA), Istituto Europeo di Oncologia (IEO), *European Alliance for Personalised Medicine* (EAPM), *Sporedata OU*, *Klinicki Bolnicki Centar Sestre Milosrdnice* (SMUHC) e Università di Palermo (UNIPA). L'obiettivo finale del progetto BEACON è quello di creare un network europeo in grado di garantire a tutti i cittadini europei una diagnostica di qualità e i trattamenti più efficaci attualmente disponibili e, allo stesso tempo, promuovere la formazione professionale, la ricerca e gli studi clinici in Europa, tenendo in considerazione il punto di vista di pazienti, operatori sanitari, ricercatori e policymaker. Per poter estendere l'accesso dei pazienti alle cure, devono essere

Il progetto BEACON.

Il progetto BEACON è stato lanciato nel 2021 e finanziato dalla Commissione Europea nel contesto del programma EU4Health, per costruire un network europeo con l'obiettivo di garantire un'assistenza di alto livello –con approcci diagnostici avanzati e le più efficaci terapie disponibili– e allo stesso tempo promuovere formazione, ricerca e trial clinici in Europa, tenendo in considerazione gli aspetti riguardanti i pazienti, gli operatori sanitari, i ricercatori e i policymaker.

Sfruttando la tecnologia digitale, BEACON ha creato una piattaforma per promuovere lo scambio di informazioni, supportando i clinici nelle decisioni terapeutiche basate sui dati; offrendo ai ricercatori un accesso facilitato a strumenti e risorse per sostenere il progresso della ricerca oncologica; fornendo ai policymaker informazioni fondamentali e, soprattutto, offrendo ai pazienti informazioni semplici, in diverse lingue. La piattaforma è progettata in maniera diversa per i vari utilizzatori, a seconda delle loro necessità. Le informazioni riguardanti le risorse disponibili in ogni ospedale, così come la capacità degli ospedali e l'expertise degli specialisti sono raccolte e rese facilmente disponibili ai pazienti, per sostenerli nel prendere delle decisioni informate. Inoltre, sono disponibili informazioni utili e metadati sui database di natura oncologica per gli operatori sanitari, così come informazioni riguardanti la capacità degli ospedali per aiutare i ricercatori ad identificare le strutture adatte per futuri studi clinici. Infine, sono raccolte anche informazioni che possano guidare eventuali interventi da parte dei policy maker.

(beaoncancer.org)

affrontate diverse questioni fondamentali. Sebbene la strada sia ancora lunga, sono stati fatti diversi passi avanti.

Procedure di approvazione da parte degli enti regolatori. Le agenzie regolatorie europee (EMA) hanno modificato le procedure per l'approvazione di nuovi farmaci antitumorali, rendendole più flessibili e di conseguenza riducendo i tempi necessari all'approvazione di un nuovo farmaco – pur mantenendo un'attenzione rigorosa alla sicurezza e all'efficacia e mantenendo un profilo rischio-benefici favorevole. Le modifiche includono l'utilizzo di studi a braccio singolo per i tumori rari e per quegli studi clinici volti a valutare l'efficacia di un nuovo trattamento molecolare sulla base di una data alterazione molecolare, indipendentemente dal tipo di tumore (agnostici al tumore); l'uso di nuovi design di clinical trial (come gli *umbrella*, *basket*, *platform trial*) che riflettono il panorama in evoluzione della ricerca clinica; un processo decisionale accelerato (che comprende la raccolta di dati ulteriori dopo l'approvazione); o attraverso la promozione di iniziative che consentano alle parti coinvolte (e.g. gli sviluppatori di un nuovo farmaco e gli enti regolatori) di iniziare ad interagire sin dalle fasi iniziali dell'iter valutativo, così da accelerare il processo di valutazione e l'eventuale approvazione finale. A questo riguardo, la raccolta di evidenze scientifiche in un contesto reale ("real world") è cruciale per poter stabilire la sicurezza di un nuovo farmaco. I dati raccolti in

Alex, puoi scrivere qualcosa riguardo a *umbrella*, *basket*, *platform trial*?

Umbrella Trials: valutano più terapie mirate all'interno di una sola malattia (es. tumore del polmone); i pazienti sono assegnati in base a sottotipi molecolari dello stesso tumore; ogni braccio tratta una mutazione o via molecolare diversa dello stesso tipo tumorale.

Basket Trials: testano una singola terapia in diverse malattie con una caratteristica molecolare comune; arruolano pazienti con tumori differenti ma con la stessa mutazione o biomarcatore; si concentrano sull'efficacia legata al biomarcatore, indipendentemente dalla sede del tumore.

Platform Trials: valutano più terapie e/o sottotipi in un disegno continuo e adattivo; consentono aggiunta o rimozione di bracci senza iniziare un nuovo studio; usano spesso gruppi di controllo condivisi e randomizzazione adattiva.

un contesto *real world* permettono infatti di affrontare una questione critica come l'inclusione di pazienti spesso esclusi dai criteri di eleggibilità dei clinical trial (ad esempio pazienti anziani, o con comorbidità, o sotto i 18 anni di età). Eppure questi pazienti sono parte della popolazione generale e a loro l'accesso a terapie nuove e potenzialmente più efficaci è quindi solitamente precluso. Gli studi clinici *real world*, insieme agli strumenti che permettono di raccogliere le informazioni cliniche direttamente dai pazienti – *patient-reported outcome measures*, PROMs –, permetterebbero quindi di offrire anche a questi pazienti le cure più innovative, sostenendo così una sanità più inclusiva. In questo contesto, la raccolta dei dati (inclusi i dati *real world* e i PROMs) in maniera standardizzata a livello europeo è indispensabile.

Definire dei modelli economici sostenibili. Le terapie innovative sono spesso costose, per cui per una sanità equa è importante definire dei modelli economicamente sostenibili, che possano aiutare il sistema sanitario nazionale e regionale. A questo scopo, diversi programmi a livello europeo stanno lavorando per trovare la soluzione ottimale per tutte le parti coinvolte.

Superare le disparità socio-economiche. Un'assistenza sanitaria veramente inclusiva deve annullare le disparità socio-economiche esistenti nei diversi paesi europei. Queste disparità sono evidenti, ad esempio, nei ritardi tra l'autorizzazione sul mercato (da parte degli enti regolatori) di un dato farmaco e l'effettivo utilizzo nei diversi paesi europei. Questo intervallo di tempo è di circa 15 giorni, o anche meno, in paesi come Belgio, Danimarca o Norvegia, ma può superare anche i 500 giorni in Grecia e Cipro. Questo impedisce l'accesso equo ai trattamenti. Per questo quei meccanismi che in alcuni paesi facilitano l'accesso ai nuovi farmaci dovrebbero essere applicati in tutti i paesi (e.g. *conditional marketing authorization*).

Promuovere il reclutamento dei pazienti nei clinical trial. Un paziente può accedere ad una terapia innovativa tramite l'arruolamento nei trial clinici. Aumentare il numero di pazienti reclutati in uno studio clinico può essere ottenuto, ad esempio, con una migliore disseminazione delle informazioni sui clinical trial (rendendo le piattaforme di ricerca come clinicaltrials.gov e clinicaltrialsregister.eu più facili da utilizzare e multilingua).

Inoltre, a questo riguardo, un aspetto chiave da affrontare riguarda la legislazione che regola l'arruolamento dei pazienti nei diversi stati europei.

Aumentare il numero di centri di eccellenza. Aumentare il numero di centri di cura dotati dell'expertise richiesta per fornire le cure oncologiche più avanzate (attualmente concentrate principalmente in specifiche aree europee) rappresenta un altro aspetto cruciale. A questo scopo, la Commissione Europea sta lavorando per costruire dei network di centri di cura in grado di assicurare diagnosi e trattamenti di alto livello, indipendentemente dalla posizione geografica e, allo stesso tempo, promuovere la collaborazione per sostenere la formazione professionale, la ricerca e gli studi clinici in Europa.

Promuovere la diagnosi precoce. Una diagnosi precoce è fondamentale per poter offrire un'assistenza tempestiva e massimizzare le probabilità di successo di una terapia. La possibilità di una diagnosi precoce dovrebbe quindi essere estesa a tutti i pazienti, indipendentemente da posizione geografica e stato socio-economico, soprattutto attraverso l'istruzione del paziente.

Conditional marketing authorization (CMA).

CMA è un percorso accelerato per l'approvazione di un nuovo farmaco, concesso (da parte degli enti regolatori) nonostante i dati clinici forniti non siano completi come al solito, sulla base dei potenziali benefici forniti dal nuovo farmaco, che superano i rischi associati con la mancanza di alcuni dei dati tipicamente richiesti. In ogni caso, perché venga concessa, un farmaco deve avere dei requisiti specifici, che includono i benefici che il paziente può ricevere dalla terapia, a fronte dei potenziali rischi ([1](#), [2](#)).

Definire un meccanismo molecolare lavorando al bancone, testarlo in modelli preclinici, ed infine trasformarlo in una terapia, qualcosa che salverà la vita di un paziente –di tutti i pazienti– è un percorso che porta con sé numerose questioni –logistiche, politiche, economiche–; questioni complesse, ma che non possono essere ignorate, perché accedere alle migliori cure disponibili è un diritto, un diritto di tutti.

Referenze. 1) Tearing down inequalities in the healthcare system across Europe: the BEACON project. *Chrysanthi Koukoutzeli, Giulia Ferraris, Veronica Coppini, Maria Vittoria Ferrari, Elisa Fragale, Dario Trapani, Ida Minchella, Roberto Grasso, Giuseppe Curigliano and Gabriella Pravettoni*. *Frontiers in Public Health*, 2025. doi: 10.3389/fpubh.2025.1520772.
2) The Beacon Wiki: Mapping oncological information across the European Union. *Veronica Coppini*, Giulia Ferraris, Maria Vittoria Ferrari, Dario Monzani, Margherita Dahò, Elisa Fragale, Roberto Grasso, Ricardo Pietrobon, Aline Machiavelli, Lucas Teixeira, Victor Galvão and Gabriella Pravettoni*. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2025. doi: 10.1186/s12911-025-03015-6.

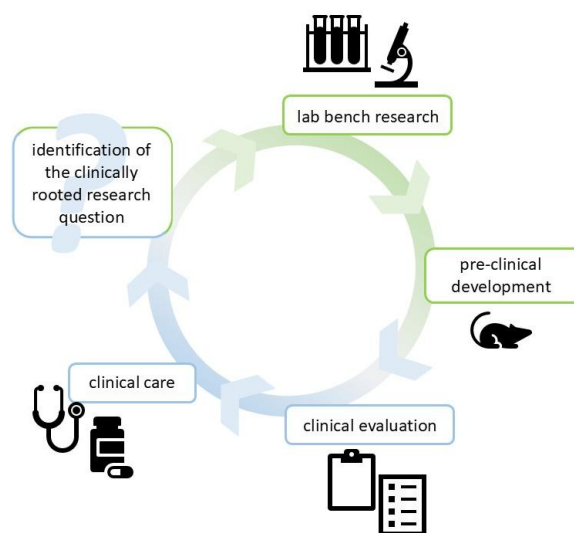
What's new in science?

L'approccio di ricerca “*bench-to-bedside*” – dal bancone al letto del paziente.

Il principio su cui si basa la ricerca IEO è quello di una ricerca *bench-to-bedside*; ovvero, dal bancone al letto del paziente. Questo approccio implica la rapida traduzione dei risultati della ricerca in effettivi benefici per i pazienti. In termini pratici, ciò significa “trasformare” i dati raccolti in un laboratorio di ricerca in nuovi trattamenti, nuovi strumenti diagnostici, prognostici o per il monitoraggio della malattia, nuove strategie per la prevenzione, per ridurre il rischio di malattia. Una delle caratteristiche principali di questo approccio è che i quesiti che guidano le attività di ricerca affondano le proprie radici nelle esigenze cliniche; in altre parole, le necessità dei pazienti guidano clinici e ricercatori nel formulare la giusta domanda scientifica a cui, insieme, cercare una risposta, attraverso la collaborazione, la discussione, la condivisione delle conoscenze. Perché questo avvenga, la comunicazione è un requisito fondamentale. Tipicamente questo tipo di collaborazione si ottiene attraverso l'interazione tra mondo accademico, industria e centri di cura; istituti come IEO semplificano –ed accelerano– il percorso, ospitando sia attività di ricerca che clinica, così da agevolare l'interazione tra ricercatori e clinici. Questo approccio permette alla scienza e alla medicina di procedere mano nella mano.

Il percorso dello sviluppo clinico-traslazionale.

Una volta definite le priorità cliniche e formulata la domanda scientifica, portare i risultati della ricerca –nati per rispondere ai problemi dei pazienti– dal laboratorio alla pratica clinica richiede diverse fasi. Innanzi tutto, il lavoro dei ricercatori in laboratorio permette di identificare, caratterizzare e validare i meccanismi critici che permettono lo sviluppo e la progressione della malattia, con cui interferire farmacologicamente per arrestare la malattia. Lo studio meccanicistico è seguito da una fase di sviluppo preclinico, durante la quale, utilizzando adeguati modelli di malattia, sia *in vitro* che *in vivo*, si prova ad interferire con i meccanismi identificati e si valuta la sicurezza e l'efficacia dell'approccio. Successivamente, gli studi clinici permettono di valutarne la sicurezza e l'efficacia negli esseri umani. Se dopo tutti questi test una terapia o uno strumento diagnostico/prognostico viene reputato sicuro ed efficace, viene richiesta l'approvazione da parte delle agenzie regolatorie (come FDA, EMA, AIFA). Se in seguito al processo di revisione, il nuovo approccio risulta sicuro ed efficace, questo viene approvato per l'utilizzo nella popolazione generale e quindi commercializzato e reso disponibile ai pazienti. Tutte queste fasi richiedono tempo, fondi e la conformità a specifici criteri regolamentari. Modelli adeguati di malattia per la validazione preclinica, se non disponibili, devono essere messi a punto e questo richiede tempo. Gli studi clinici devono essere pianificati, approvati, finanziati. I pazienti devono essere arruolati; i risultati devono essere analizzati. Tutte le fasi necessarie per le richieste di approvazione richiedono una documentazione accurata. Devono essere affrontati aspetti come il prezzo e le questioni legate al rimborso. La scoperta iniziale è solo l'inizio del percorso, eppure la *conditio sine qua non*.



L'approccio *bench-to-bedside* in IEO.

In accordo con questo principio, la collaborazione tra clinici e ricercatori IEO ha dato vita a diversi progetti.

Tra questi, ad esempio, lo studio IOLANTHE, lo studio OVA-PDM, lo studio PRESERVE, lo studio TOLERANT, o lo studio Microstyle.

Come evitare il ritorno della malattia nelle pazienti con tumore ovarico? Nel contesto dello studio *IOLANTHE* – che ha coinvolto il gruppo Cavallaro al Dipartimento di Oncologia Sperimentale (DEO) e la Divisione di ginecologia di IEO guidata da Nicoletta Colombo – viene affrontato un aspetto critico del trattamento delle pazienti con tumore ovarico, ovvero l’elevata percentuale di pazienti che, pur rispondendo inizialmente alla terapia, va infine incontro a recidiva. Spinti dalla necessità di trovare trattamenti più efficaci, in grado di eliminare anche la malattia resistente ed evitare “il ritorno della malattia”, clinici e ricercatori hanno messo a punto uno studio traslazionale che, utilizzando le cellule tumorali isolate durante la resezione chirurgica del tumore, in IEO, svilupperà dei sistemi cellulari in coltura, i “*patient avatar*”. Questi avatar, ricapitolando le caratteristiche molecolari delle pazienti, consentiranno di testare diversi farmaci e combinazioni di farmaci per trovare quelle più efficaci, in grado di uccidere tutte le cellule tumorali.

Come evitare un trattamento –e quindi la tossicità associata– inutile alle pazienti che molto probabilmente non risponderanno? Un’altra questione critica nel trattamento dei tumori ginecologici è l’identificazione, tra le pazienti con tumore ovarico, di quelle che potrebbero beneficiare (*responder*) di trattamenti attualmente disponibili come gli inibitori di PARP. Questi farmaci si sono rivelati efficaci nel trattamento delle pazienti con tumori caratterizzati da un difetto nei meccanismi di riparo del danno al DNA (HRD), causando l’accumulo di DNA danneggiato che infine induce la morte della cellula tumorale. Tuttavia, non tutte le pazienti con queste mutazioni rispondono agli inibitori di PARP, evidenziando quindi il bisogno di trovare dei biomarcatori efficaci che permettano di identificare le *responder*, evitando così il trattamento –e l’eventuale tossicità associata– quando non necessario, ovvero nelle pazienti che invece probabilmente non risponderanno, lasciando che vengano invece sottoposte a terapie più adeguate. Nel contesto del progetto *OVA-PDM*, i clinici IEO e i ricercatori DEO lavoreranno insieme per affrontare questa questione, utilizzando modelli di tumore ovarico derivati dalle pazienti per identificare biomarcatori di risposta.

Come stabilire il trattamento più adeguato delle lesioni del cavo orale? Un altro esempio di approccio di ricerca *bench-to-bedside* è nella collaborazione tra la Divisione cervico-facciale di IEO, guidata da Mohssen Ansarin, e l’unità di ricerca del DEO *Viruses and cancer*, guidata da Susanna Chiocca. Nel contesto di questa collaborazione, clinici e ricercatori si focalizzano su un aspetto importante nel trattamento dei tumori testa-collo, ovvero le lesioni pre-tumorali che potrebbero evolvere –oppure no– in un tumore maligno. Queste lesioni sono caratterizzate da una estrema eterogeneità, richiedendo quindi una caratterizzazione approfondita per poter definire l’approccio terapeutico più adeguato, personalizzato sulla base del rischio effettivo di ogni singolo individuo di sviluppare la malattia, permettendo così di evitare sovra-trattamento e tossicità associata non necessari e migliorare quindi la qualità di vita dei pazienti. Clinici e ricercatori hanno quindi unito le loro forze per caratterizzare i disordini del cavo orale (pre-maligni, che potrebbero evolvere in lesioni neoplastiche), utilizzando gli strumenti tecnologici più avanzati, al fine di standardizzare le procedure per la raccolta dei campioni, caratterizzare i campioni dal punto di vista molecolare ed infine trovare dei biomarcatori per poter raggruppare i pazienti in classi di rischio.

L’identificazione di biomarcatori è importante non solo per il trattamento delle lesioni pre-tumorali, ma anche nel trattamento dei pazienti con tumori localmente avanzati. Infatti, questi pazienti possono essere trattati con un approccio meno aggressivo (ovvero con chemioterapia di induzione seguita da radioterapia) per preservare la laringe e, in caso di risposta parziale al trattamento, sottoposti ad un intervento chirurgico che, essendo più invasivo, danneggia in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti. Nel contesto dello studio *PRESERVE*, clinici e ricercatori IEO –in collaborazione con l’ASST Spedali Civili di Brescia– effettueranno una caratterizzazione multi-omica dei tumori per definire degli strumenti prognostici utili per la scelta del trattamento più adeguato dei pazienti, che consenta di preservare la laringe, con una chirurgia meno estesa, nei pazienti con tumori meno aggressivi.

E’ possibile aumentare l’efficacia e ridurre la tossicità della radioterapia? Il progetto *microstyle*, derivante dalla collaborazione tra la Divisione di radioterapia di IEO e l’unità di ricerca *Molecular and Pharmaco-Epidemiology* guidata da Sara Gandini, si pone l’obiettivo di migliorare l’efficacia e ridurre la tossicità della radioterapia –un approccio ampiamente utilizzato nel trattamento dei tumori– nei pazienti con tumore prostatico, valutando se una specifica dieta, insieme ad un regolare esercizio fisico, possano influenzarne la tossicità e l’efficacia attraverso una modificazione del microbioma intestinale.

E' possibile ridurre l'incidenza di tumore nelle pazienti che, per via di specifiche mutazioni, sono ad elevato rischio di tumore al seno? La collaborazione tra la divisione IEO di Prevenzione e genetica tumorale, guidata da Bernardo Bonanni, e il gruppo di ricerca di Sara Gandini ha anche permesso di ideare un progetto –lo studio **TOLERANT**– per rispondere ad uno specifico quesito clinico, ovvero: esiste un modo per ridurre l'incidenza del tumore al seno in quelle pazienti che, per via di specifiche mutazioni geniche, sono maggiormente a rischio di sviluppare la malattia? Clinici e ricercatori stanno collaborando per rispondere a questa domanda, valutando se la somministrazione di basse dosi di tamoxifen (un farmaco comunemente utilizzato come trattamento di prevenzione per gli individui a rischio di tumore al seno), restrizione calorica intermittente (ovvero, due giorni a settimana) e cambiamenti nello stile di vita (come un'aumentata attività fisica), sia da soli che in combinazione, potrebbero ridurre il rischio di incidenza di tumore al seno, al fine di offrire alle pazienti delle strategie di prevenzione, che potrebbero evitare la malattia.

What's new in science?

Le proteine istoniche nella resistenza delle cellule tumorali agli inibitori di PARP.

Gli inibitori di PARP (PARPi) sono farmaci molecolari che sfruttano i punti deboli delle cellule tumorali che hanno specifiche mutazioni geniche (letalità sintetica). I PARPi causano l'accumulo di DNA danneggiato, che determina la morte della cellula tumorale, aumentando la sopravvivenza dei pazienti. I pazienti, però, spesso sviluppano resistenza ai PARPi.

Scoperta principale

I ricercatori hanno studiato in dettaglio i meccanismi alla base dell'attività dei PARPi e dell'acquisizione della resistenza da parte delle cellule tumorali e hanno scoperto che i PARPi inducono il distacco degli istoni –le proteine coinvolte nell'impacchettamento del DNA all'interno del nucleo della cellula– dal DNA. Nel citoplasma, la proteina NASP protegge gli istoni dalla degradazione, garantendo un *pool* di istoni utilizzabili per rispondere alle necessità delle cellule proliferanti, permettendo così alle cellule tumorali di resistere al trattamento. I ricercatori hanno definito i meccanismi coinvolti e hanno mostrato che la contemporanea inibizione di PARP e NASP aumenta il danno al DNA e la morte della cellula tumorale, proponendo una nuova potenziale terapia di combinazione per superare la resistenza ai PARPi.

Dettagli

Gli autori hanno scoperto che, sebbene la generale struttura della cromatina non fosse influenzata, i PARPi inducevano il distacco degli istoni dal DNA (per permettere la replicazione del DNA e la sopravvivenza della cellula tumorale) e, di conseguenza, aumentava l'abbondanza di istoni nel citoplasma. Il rilascio degli istoni dal DNA al citoplasma indotto dai PARPi era necessario per la sopravvivenza della cellula tumorale. Il complesso proteico INO80 giocava un ruolo chiave nel distacco degli istoni dopo il trattamento con i PARPi; infatti, la perdita di uno dei componenti del complesso INO80 riduceva l'accumulo degli istoni nel citoplasma e, impedendo il meccanismo necessario per la resistenza/sopravvivenza della cellula tumorale trattata con PARPi, sensibilizzava le cellule ai PARPi. L'effetto dei PARPi era specifico per le cellule tumorali (e indipendente dalle mutazioni in BRCA).

Se il complesso proteico INO80 era necessario per il distacco degli istoni dal DNA indotto dai PARPi, la proteina NASP era un fattore chiave per l'accumulo degli istoni nel citoplasma. Mentre la perdita di NASP non aveva alcun effetto nelle cellule non trattate, influenzava in maniera significativa la sopravvivenza della cellula tumorale trattata con i PARPi. Infatti, quando i PARPi inducevano il rilascio degli istoni (in particolare, gli istoni H3 e H4) dal DNA, la loro associazione con NASP li proteggeva dalla degradazione (mediata da lisosomi o proteasoma), determinando il loro accumulo nel citoplasma e la formazione di quel *pool* di istoni critico per la sopravvivenza della cellula tumorale. Quando NASP non c'era, gli istoni, non più protetti, venivano degradati e questo portava alla morte della cellula: le cellule prive di NASP riacquisivano la sensibilità ai PARPi (indipendentemente dal background genetico).

Il legame di NASP agli istoni era cruciale per la stabilizzazione degli istoni, la protezione dalla degradazione e l'accumulo nel citoplasma dopo il trattamento con i PARPi. Infatti, la presenza di mutazioni nei domini coinvolti nel legame di NASP agli istoni, così come nel dominio coinvolto nella dimerizzazione di NASP, impedivano la protezione degli istoni dalla degradazione; di conseguenza gli istoni non si accumulavano più. La perdita di NASP risultava anche nell'aumentata accessibilità della cromatina, nella ridotta velocità di replicazione, e nell'aumento del danno al DNA e della morte cellulare indotta dai PARPi.

In vivo, mentre la perdita di NASP per sé non influenzava la sopravvivenza delle cellule tumorali, causava, alterando il turnover degli istoni, la morte cellulare in seguito al trattamento con i PARPi, rallentando così la crescita del tumore. Gli istoni mutanti resistenti alla degradazione ripristinavano la sensibilità ai PARPi associata

con la perdita di NASP, indicando che l'alterata stabilità degli istoni dovuta alla perdita della chaperonina NASP era il fattore che modulava la sensibilità/resistenza ai PARPi.

Nei pazienti, i livelli di NASP erano elevati nel tumore al seno BRCA-mutato e resistente ai PARPi.

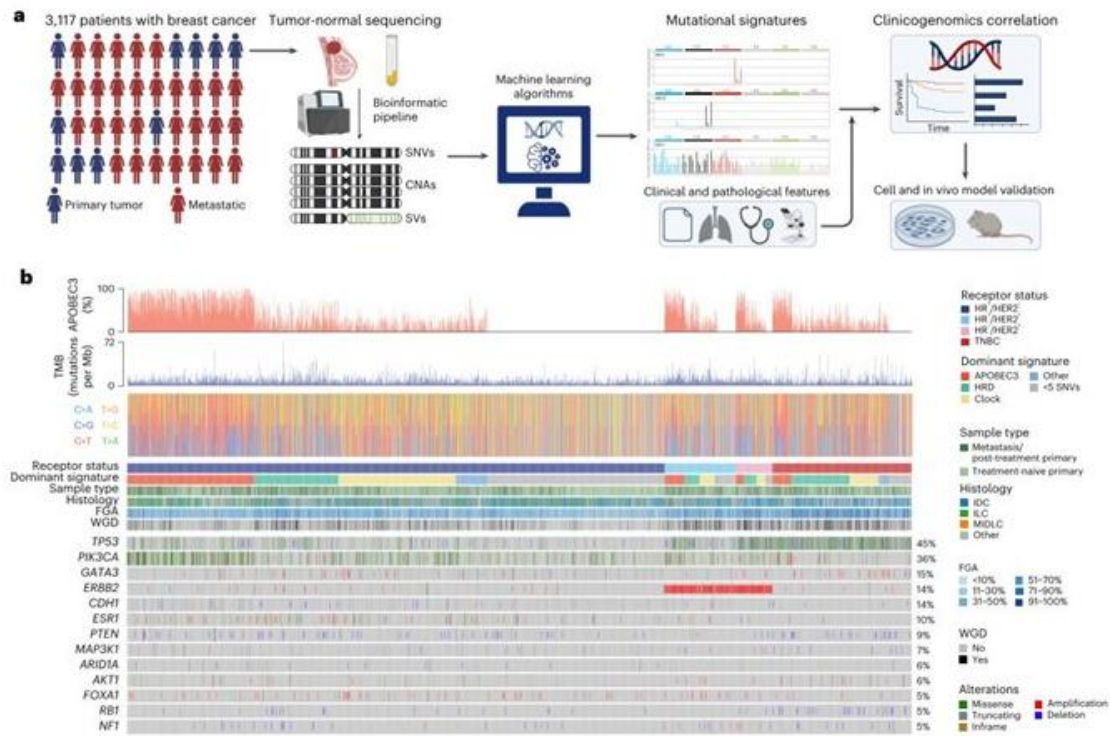
----- Conclusioni -----

I ricercatori hanno svelato un nuovo meccanismo che le cellule tumorali usano per superare l'accumulo di danno al DNA indotto dal trattamento con PARPi, diventando resistenti. Il rilascio degli istoni dal DNA –indotto dal complesso proteico INO80– e il loro accumulo nel citoplasma –grazie alla proteina NASP– conferisce alle cellule tumorali la resistenza alla terapia con PARPi. NASP è quindi essenziale per la sopravvivenza delle cellule tumorali trattate con PARPi ed interferire con questo meccanismo, agendo sull'attività di NASP (e quindi sul turnover degli istoni), potrebbe rappresentare un'innovativa strategia per superare la resistenza ai PARPi così da aumentarne l'efficacia antitumorale, eradicando anche le cellule resistenti al trattamento.

Referenza. NASP modulates histone turnover to drive PARP inhibitor resistance. Sarah C. Moser, Anna Khalizieva, Josef Roehsner, Elisabeth Pottendorfer, Milo L. Kaptein, Giulia Ricci, Vivek Bhardwaj, Onno B. Bleijerveld, Liesbeth Hoekman, Ingrid van der Heijden, Simone di Sanzo, Alexander Fish, Aleksandra Chikunova, Judith H. I. Haarhuis, Roel Oldenkamp, Luisa Robbez-Masson, Justin Sprengers, Daniel J. Vis, Lodewyk F. A. Wessels, Marieke van de Ven, Stephen. Pettitt, Andrew N. J. Tutt, Christopher J. Lord, Benjamin D. Rowland, Moritz Völker-Albert, Francesca Mattioli, Thijn R. Brummelkamp, Abdelghani Mazouzi & Jos Jonkers. Nature 2025. doi.org/10.1038/s41586-025-09414-z.

What's new from IEO researchers?

Le mutazioni di APOBEC3 nella resistenza alla terapia del tumore al seno.



Adapted from Gupta, Gazzo et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

La terapia endocrina e la terapia molecolare (*e.g.* inibitori di CDK4/6, di HER2, di PI3K) sono comunemente impiegati per il trattamento del tumore al seno. La presenza di mutazioni, ad esempio nei geni NF1 o HER2, può però rendere il tumore resistente al trattamento. È quindi necessaria una comprensione approfondita dei meccanismi biomolecolari di resistenza per poter mettere a punto delle strategie terapeutiche nuove ed efficaci contro i tumori resistenti.

In un articolo recente di Gupta, Gazzo et al., gli autori, tra cui Giuseppe Curigliano –responsabile della divisione sviluppo nuovi farmaci per terapie innovative di IEO e vice-direttore scientifico di IEO–, co-supervisionati da Antonio Marra –clinico IEO–, hanno scoperto che le mutazioni indotte da alterazioni del gene APOBEC3 promuovono la resistenza alla terapia del tumore al seno, inducendo instabilità genomica e mutazioni in specifici geni collegati alla resistenza. I loro risultati mostrano APOBEC3 frequentemente mutato già nel tumore primario dei pazienti che successivamente manifestano resistenza, e una serie di altre mutazioni nei tumori metastatici (resistenti). Una volta confermato il ruolo attivo di APOBEC3 nell’indurre la resistenza alla terapia e svelato il meccanismo molecolare coinvolto, hanno valutato la possibilità di sfruttare queste conoscenze per sconfiggere la resistenza alla terapia delle cellule tumorali. Considerando che tra le alterazioni geniche indotte da APOBEC3 ci sono le mutazioni nel gene PI3K e un generale aumento del numero di mutazioni della cellula (il cosiddetto *tumor mutational burden*, TMB, che solitamente rende i tumori sensibili ad immunoterapia) hanno valutato l’effetto dell’immunoterapia anti-PD1 tra i pazienti con tumore al seno e APOBEC3 mutato, confermando l’efficacia di questo trattamento nell’aumentare la sopravvivenza dei pazienti. Questi risultati quindi, da un lato, propongono APOBEC3A come un possibile biomarcatore precoce per identificare, tramite l’analisi del tumore primario, i pazienti con elevata probabilità di sviluppare resistenza alla terapia endocrina e

molecolare; dall'altro, suggeriscono che APOBEC3 potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico contro la resistenza alla terapia, sottolineando ancora una volta l'importanza della caratterizzazione molecolare del tumore per poter fornire ai pazienti il trattamento più adeguato.

TELL ME MORE!

Gli autori hanno caratterizzato il profilo mutazionale di oltre 3000 campioni clinici (HR+/HER2-, HR+/HER+, HR-/HER2+, TNBC), per cui erano disponibili informazioni cliniche dettagliate. Le loro analisi hanno rivelato la prevalenza di mutazioni nel gene APOBEC3 (APOBEC3A e B sono enzimi coinvolti nell'immunità innata contro le infezioni virali), sia nei campioni primari che in quelli metastatici.

Le alterazioni di APOBEC3 causavano instabilità genomica e inducevano mutazioni in geni specifici che promuovevano la resistenza alla terapia. Infatti, quando nelle linee cellulari di tumore al seno prive di APOBEC3 veniva sovra-espressa una forma inducibile, cataliticamente inattiva, degli enzimi APOBEC3A e B, non c'erano le mutazioni geniche associate con le alterazioni di APOBEC3 che, invece, caratterizzavano i campioni clinici e le cellule che sovra-esprimevano APOBEC3 cataliticamente attivo. Queste ultime mostravano anche una maggiore instabilità genomica (con un elevato TMB, CNAs, SNVs, indel). Nei campioni tumorali (HR+/HER2-, metastatici, dopo il trattamento) con alterazioni di APOBEC3A, erano inoltre più frequenti le mutazioni in geni specifici come PIK3CA, CDH1 e KMT2C, così come (sebbene ad una minore frequenza) NF1 e ZFX3, ARID1A e ESR. Analizzando i campioni clinici primari e i metastatici corrispondenti, hanno osservato che mentre le mutazioni di APOBEC3 erano già presenti nei campioni primari, le mutazioni indotte da APOBEC3 erano presenti solo nei campioni metastatici, indicando un ruolo attivo di APOBEC3 nell'indurre queste mutazioni e la resistenza alla terapia. Infatti, i tumori al seno metastatici HR+/HER2- (trattati con terapia endocrina di prima linea) con APOBEC3 mutato avevano una minore *progression-free survival* (PFS), suggerendo che l'instabilità genomica che accompagnava le mutazioni di

APOBEC3 conferisse resistenza alla terapia standard. In coltura, le cellule che sovra-esprimevano APOBEC3 cataliticamente attivo acquisivano resistenza a (diversi tipi di) terapia più rapidamente di quelle prive di APOBEC3 o che esprimevano la forma cataliticamente inattiva, dimostrando la relazione causale –piuttosto che una semplice correlazione– tra l'attività di APOBEC3 e la resistenza alla terapia: l'attività –alterata– di APOBEC3 era sufficiente a promuovere la resistenza alla terapia.

I loro risultati indicano quindi un ruolo attivo di APOBEC3 nella resistenza del tumore al seno alla terapia endocrina. Dato che ad oggi non esistono farmaci in grado di interferire in maniera specifica con APOBEC3, hanno valutato la possibilità di combattere la resistenza alla terapia di queste cellule tumorali utilizzando i trattamenti comunemente impiegati per i tumori con mutazioni come quelle *indotte* da APOBEC3; ovvero, i tumori in cui APOBEC3 aveva indotto mutazioni di PI3K potevano essere trattati con successo con inibitori di PI3K? I tumori in cui APOBEC3 aveva causato un alto TMB, potevano essere trattati in maniera efficace con immunoterapia anti-PD1? Analizzando i dati clinici, hanno osservato che i pazienti con APOBEC3 mutato e un elevato TMB trattati con terapia anti-PD1 avevano una maggiore PFS e alcuni tra i pazienti con APOBEC3 mutato rispondevano al trattamento con inibitori di PI3K.

E' interessante sottolineare che dato che le alterazioni di APOBEC3 erano già presenti nei campioni di tumore primario, *prima* che diventassero resistenti alla terapia (cioè non era una mutazione acquisita), APOBEC3 potrebbe essere sfruttato per identificare i pazienti che, attraverso l'induzione di specifiche mutazioni, sono ad alto rischio di diventare resistenti alla terapia.

Referenza. APOBEC3 mutagenesis drives therapy resistance in breast cancer. Avantika Gupta #, Andrea Gazzo #, Pier Selenica, Anton Safonov, Fresia Pareja, Edaise M da Silva, David N Brown, Hong Shao, Yingjie Zhu, Juber Patel, Juan Blanco-Heredia, Bojana Stefanovska, Michael A Carpenter, Yanjun Chen, Isabella Vegas, Xin Pei, Denise Frosina, Achim A Jungbluth, Marc Ladanyi, Giuseppe Curigliano, Britta Weigelt, Nadeem Riaz, Simon N Powell, Pedram Razavi, Reuben S Harris, Jorge S Reis-Filho, Antonio Marra*, Sarat Chandarlapaty*. Nat Genet 2025. doi: 10.1038/s41588-025-02187-1.

What's new from IEO researchers?

Interazione microbioma intestinale- tumore del colon: tutto pronto per uno screening non-invasivo per il tumore del colon-retto sulla base del microbioma?

Lo sviluppo di un tumore è il risultato dell'interazione tra fattori cellulari intrinseci –come mutazioni geniche, alterazioni cromosomiche o di espressione genica– e fattori esterni alla cellula –ovvero fattori microambientali collegati all'attività del sistema immunitario. Studi recenti indicano che alcune specie del microbioma intestinale sono coinvolte nell'insorgenza e nello sviluppo del tumore del colon-retto (CRC) e la correlazione tra l'abbondanza di alcune specie microbiche intestinali e il CRC sono state sfruttate per definire delle “firme del microbioma” in grado di distinguere i pazienti con CRC dai controlli sani; i ricercatori stanno inoltre esplorando il potenziale di alcune firme del microbioma nella stadiazione del CRC.

In un articolo recente di Gianmarco Piccinno et al., gli autori, supervisionati da Nicola Segata –Group Leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e professore ordinario all'università di Trento–, Curtis Huttenhower, Alessio Naccarati, Eva Budinska, hanno sfruttato approcci di metagenomica per analizzare, con un'elevata risoluzione,

le specie del microbioma coinvolte nel processo di trasformazione di una lesione benigna in un tumore maligno, dimostrando che la presenza nell'intestino di specie tipiche del microbioma orale è associata con il CRC. Gli autori hanno inoltre mostrato che analizzando le specie microbiche intestinali è possibile distinguere non solo i pazienti dai soggetti sani in maniera abbastanza accurata, ma anche i



Photos ©Lucio Tonina

Prof Segata, quanto siamo vicini a portare queste scoperte in ambito clinico?

“Dal punto di vista metodologico e tecnologico, abbiamo adesso tutto il necessario per offrire test metagenomici economicamente vantaggiosi per programmi di screening del tumore del colon-retto; stiamo solo effettuando gli ultimi studi di validazione, in ampie coorti, per confermare l'accuratezza delle predizioni”.

diversi stadi del tumore; hanno infatti identificato, tramite analisi metagenomica di campioni fecali, delle specie/livelli di biomarcatori nell'intestino dei pazienti e hanno dimostrato che strumenti di machine learning applicati a questi dati possono essere utilizzati per rilevare la malattia.

Sebbene lo studio non fosse disegnato per stabilire delle associazioni causa-effetto, che potrebbero in futuro permettere nuovi approcci terapeutici, questi risultati evidenziano che il microbioma intestinale può essere sfruttato con fini predittivi, indicando che uno screening non invasivo basato sull'analisi del microbioma intestinale potrebbe presto essere utilizzato in ambito clinico, per l'identificazione precoce dei pazienti con CRC.

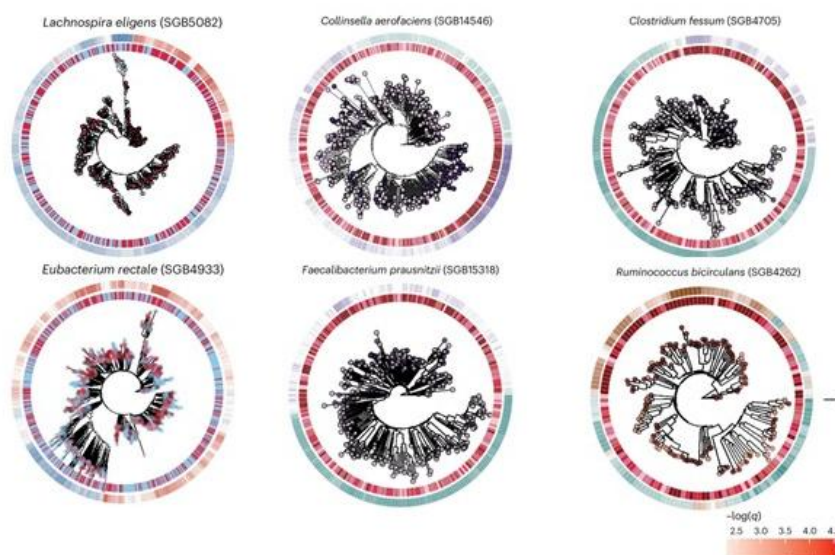
TELL ME MORE!

Integrando dataset esistenti –e nuovi– di sequenziamento metagenomico dei campioni clinici di pazienti con CRC (alcuni erano parte dell’iniziativa ONCOBIOME; newsletter n. 7), con le informazioni sullo stadio del tumore e sulla posizione (colon destro vs sinistro) e di soggetti sani, gli autori hanno assemblato il più grande database esistente sul CRC, permettendo di raccogliere risultati solidi. Utilizzando il loro strumento computazionale precedentemente sviluppato –MetaPhlAn4– i campioni sono stati caratterizzati con una risoluzione elevata, che ha permesso di identificare le singole specie del microbioma.

L’analisi del numero di specie differenti (la cosiddetta “richness”) ha mostrato che solo la frazione di specie tipicamente orali presenti anche nell’intestino –*oral-to-gut introgression score*– appariva differente nei diversi stadi del tumore e nelle diverse posizioni. Infatti, sebbene non fossero state trovate correlazioni significative tra la *richness* delle specie intestinali e i diversi stadi del CRC, hanno osservato differenze nel *oral-to-gut introgression score* nei pazienti con CRC rispetto ai controlli, in stadi iniziali rispetto a stadi avanzati, nel colon destro vs sinistro.

Alcune specie del microbioma intestinale correlano con lo stadio e la posizione del CRC. Analisi dettagliate delle specie del microbioma hanno rivelato delle differenze nei controlli rispetto ai pazienti (confermando, in questa coorte più ampia di pazienti, dati precedenti). Gli autori hanno infatti osservato delle differenze, in termini di *abbondanza* delle specie, nel microbioma intestinale di pazienti con lesioni benigne rispetto a quelle maligne (nello specifico, controllo/adenoma vs carcinoma iniziale/avanzato), evidenziando che il microbioma inizia a differenziarsi già nelle prime fasi della malattia. Inoltre, queste analisi distinguevano i differenti stadi della progressione

tumorale (ovvero dallo stadio I allo stadio IV). Alcune specie batteriche erano abbondanti a tutti gli stadi del tumore; per altre, l’abbondanza aumentava già allo stadio I e continuava a crescere con la progressione del tumore verso lo stadio IV. Hanno anche identificato le specifiche specie diversamente abbondanti nei diversi stadi del



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

tumore: 17 specie erano diversamente abbondanti nel CRC avanzato, solo 4 lo erano negli stadi iniziali. Le loro analisi hanno anche identificato alcune specie diversamente abbondanti nei campioni fecali dei pazienti con CRC localizzato nel colon destro rispetto al lato sinistro, evidenziando che la posizione del tumore influenza in parte la composizione del microbioma intestinale.

L’analisi dei geni microbici maggiormente presenti nell’intestino dei pazienti con CRC rispetto ai controlli sani ha rivelato un’elevata presenza del gene cutC (enzima chiave del pathway responsabile della conversione di colina in trimetilammina); oltre 200 pathway metabolici associati con il CRC; diversi enzimi; pathway associati con la produzione di ammonia. Studi precedenti hanno evidenziato livelli più elevati di ammonia nel microambiente tumorale del CRC, suggerendo che il microbiota intestinale potrebbe essere coinvolto nella regolazione dei livelli di ammonia nel microambiente intestinale. E’ interessante notare che studi precedenti hanno mostrato che l’ammonia può ridurre l’attività dei linfociti T (ovvero, indurre *cell exhaustion*).

E' interessante notare che diverse specie del microbioma intestinale associate con CRC correlavano anche con il rischio cardiometabolico, con la malattia di Crohn e con malattie immuni.

Strumenti di Machine Learning per predire la presenza del CRC. Il loro studio ha anche confermato che gli strumenti di Machine Learning (ML) che utilizzano i dati metagenomici del microbioma intestinale possono essere usati come strumenti predittivi, e quindi potenzialmente utilizzabili per effettuare degli screening non invasivi del CRC. Testando infatti tre diversi strumenti di ML precedentemente sviluppati, hanno mostrato che se "istruiti" su dati adeguatamente numerosi ed eterogenei, questi strumenti sono sufficientemente affidabili. E' interessante sottolineare che il potere predittivo degli strumenti di ML testati dipendeva in gran parte dalla presenza, nel microbioma intestinale, di

specie tipiche del microbioma orale, sottolineando la rilevanza della presenza nell'intestino di specie microbiche tipiche del cavo orale nel predire la presenza di CRC.

Specie-biomarcatore del CRC. Sfruttando il loro enorme dataset, hanno identificato delle specie del microbioma intestinale che rappresentavano dei biomarcatori del CRC. Hanno Infatti osservato che alcune specie (batteriche) erano più abbondanti nel CRC e alcune più abbondanti nei controlli sani (non sono state osservate differenze per quanto riguarda le specie eucariotiche) e una considerevole parte di queste specie-biomarcatore del CRC erano tipiche del microbioma orale, mentre nessuna specie orale era associata con i controlli, evidenziando ulteriormente l'impatto chiave della presenza nell'intestino di batteri del microbioma orale.

Referenza. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. Piccinno G, Thompson KN, Manghi P, Ghazi AR, Thomas AM, Blanco-Míguez A, Asnicar F, Mladenovic K, Pinto F, Armanini F, Punčochář M, Piperni E, Heidrich V, Fackelmann G, Ferrero G, Tarallo S, Nguyen LH, Yan Y, Keles NA, Tuna BG, Vymetalkova V, Trompetto M, Liska V, Hucl T, Vodicka P, Bencsiková B, Čarnogurská M, Popovici V, Marmorino F, Cremolini C, Pardini B, Cordero F, Song M, Chan AT, Derosa L, Zitvogel L, Huttenhower C, Naccarati A, Budinska E, Segata N. Nat Med 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03693-9.

What's new from IEO researchers?

Il metabolismo delle cellule tumorali per monitorare la risposta al trattamento con sorafenib nel cancro al fegato.

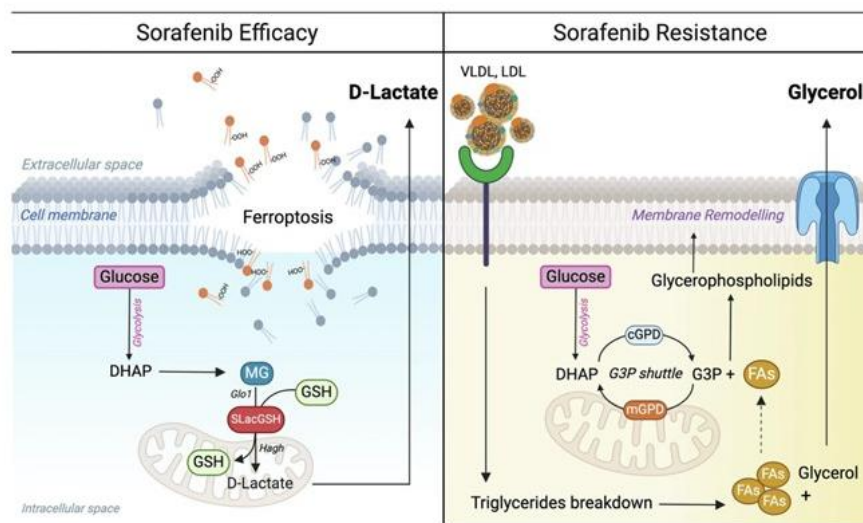


Figure from Pedretti et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

I pazienti con tumore al fegato sono generalmente asintomatici negli stadi iniziali della malattia e per questo il tumore è spesso diagnosticato negli stadi avanzati, rendendo più difficile la cura. Oltre alla chemioterapia, il trattamento sistemico più utilizzato per questa malattia è Sorafenib, un inibitore multi-chinasico. Tuttavia, nonostante l'efficacia antitumorale di Sorafenib, molto spesso le cellule tumorali sviluppano resistenza, con conseguente progressione della malattia. Per questo motivo è fondamentale predire l'efficacia di sorafenib e identificare precocemente l'eventuale emergere della resistenza, così da poter adattare e ottimizzare il trattamento, personalizzando le strategie terapeutiche.

In un articolo recente di Silvia Pedretti et al., gli autori, supervisionati da Nico Mitro –Group leader al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e professore all'Università di Milano–, studiando i meccanismi mitocondriali alla base della risposta delle cellule tumorali a sorafenib e del manifestarsi della resistenza alla terapia, hanno identificato dei biomarcatori che permettono di monitorare la risposta delle cellule tumorali al trattamento con sorafenib, predicendo l'eventuale manifestarsi della resistenza alla terapia.

I loro studi hanno infatti dimostrato che sorafenib svolge la sua azione antitumorale interferendo con la funzione mitocondriale (nello specifico, interferisce con la fosforilazione ossidativa, distruggendo l'assemblaggio della catena di trasporto degli elettroni). La perdita della funzionalità mitocondriale indotta dal trattamento con sorafenib spinge le cellule tumorali ad adattarsi, riprogrammando il loro metabolismo (verso la glicolisi). Questo, però, porta all'accumulo di sottoprodotti del metabolismo, molecole tossiche per la cellula, inducendo così la morte della cellula tumorale (per ferroptosi). Al contrario, le cellule resistenti a sorafenib sono in grado di tollerare l'accumulo di queste molecole tossiche (i sottoprodotti del metabolismo), riprogrammando il metabolismo in maniera diversa, gestendo in maniera efficiente lo stress ossidativo, modulando il metabolismo dei lipidi, permettendo di preservare l'integrità delle membrane cellulari ed evitare

la morte cellulare. Tutte queste modifiche del metabolismo indotte dal trattamento con sorafenib determinano variazioni nei livelli di alcune molecole nel sangue, tra cui D-lattato e glicerolo. Queste molecole rappresentano rispettivamente dei biomarcatori di efficacia e resistenza delle cellule tumorali epatiche a sorafenib.

In un'ottica di medicina di precisione, questi risultati forniscono delle conoscenze che, applicate in un contesto clinico, potrebbero permettere un approccio terapeutico personalizzato dei pazienti con tumore al fegato.

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

Sorafenib interferisce con il funzionamento dei mitocondri. È noto che il funzionamento dei mitocondri è inibito dal trattamento con sorafenib. Utilizzando linee cellulari epatiche resistenti a sorafenib, gli autori hanno mostrato che sorafenib inibiva infatti l'attività della catena di trasporto degli elettroni –ETC–, riducendo così il funzionamento dei mitocondri (nonostante il debole aumento del contenuto di DNA mitocondriale) e danneggiando il network mitocondriale, reindirizzando le cellule dalla fosforilazione ossidativa verso la glicolisi.

Le cellule sorafenib-resistenti modificano il loro metabolismo per evitare la morte per ferroptosi. Le cellule tumorali resistenti a sorafenib riuscivano a sopravvivere alla disfunzione mitocondriale indotta da sorafenib adattandosi e modificando profondamente il loro metabolismo. Infatti, gli autori hanno mostrato che nelle cellule sensibili a sorafenib, il *reprogramming* del metabolismo (da fosforilazione ossidativa a glicolisi) indotto dal trattamento portava all'accumulo di prodotti secondari della glicolisi, che diventavano tossici. Uno dei prodotti della glicolisi è il D-lattato che, normalmente poco presente nelle cellule, aumentava in seguito al trattamento con sorafenib, inducendo la morte cellulare (per ferroptosi). Al contrario, le cellule resistenti a sorafenib erano in grado di gestire la tossicità associata ai livelli elevati di D-lattato, reindirizzando i precursori di questa molecola tossica verso altre strade metaboliche, riducendo così la sua concentrazione intracellulare e suggerendo che i livelli extracellulari più elevati di D-lattato possano rappresentare un biomarcatore di sensibilità a sorafenib.

In linea con questi dati, nei pazienti con tumore del fegato trattati con sorafenib, i livelli di D-lattato nel sangue erano più alti nei responder, indicando che misurare i livelli di D-lattato potrebbe rappresentare una strategia per monitorare la sensibilità a sorafenib.

Le cellule sorafenib-resistenti gestiscono meglio lo stress ossidativo e modificano il metabolismo dei lipidi per evitare la morte cellulare per ferroptosi. Il *reprogramming* metabolico delle cellule sorafenib-resistenti includeva anche un'aumentata attività

anti-ossidante, che contribuiva a ridurre i livelli di stress ossidativo. Bloccare il funzionamento di questi pathway antiossidanti indotti da sorafenib sensibilizzava le cellule sorafenib-resistenti. La maggiore abilità nel gestire lo stress ossidativo, insieme al *reprogramming* del metabolismo dei lipidi, contribuivano alla capacità delle cellule sorafenib-resistenti di evitare la morte cellulare per ferroptosi, sopravvivere e diventare resistenti. Subito dopo il trattamento con sorafenib, le cellule andavano infatti incontro ad un aumento dello stress ossidativo e alla perossidazione dei lipidi di membrana –un marcatore di ferroptosi–, ma con il manifestarsi della resistenza a sorafenib, l'aumento delle difese antiossidanti determinava una riduzione dello stress ossidativo e la sopravvivenza delle cellule tumorali.

Studi approfonditi del ruolo del metabolismo dei lipidi in questo meccanismo hanno mostrato che, quando trattate con sorafenib, per poter sopravvivere e diventare resistenti, le cellule tumorali, interferendo con il metabolismo dei lipidi, modificavano in maniera significativa la composizione dei lipidi di membrana per evitare la morte cellulare per ferroptosi, suggerendo che il metabolismo dei lipidi potrebbe rappresentare una vulnerabilità delle cellule tumorali, da poter sfruttare in chiave terapeutica. È interessante

Alex, puoi scrivere qualcosa riguardo alla ferroptosi?

“La ferroptosi è una forma distinta di morte cellulare regolata, guidata dalla perossidazione dei lipidi dipendente dal ferro. A differenza dell'apoptosi o della necrosi, è caratterizzata dall'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS) nelle membrane cellulari, che provoca danni ossidativi e morte cellulare. La ferroptosi è stata implicata nel cancro, nelle malattie neurodegenerative e nel danno da ischemia-riperfusione, rendendola un importante obiettivo per la ricerca terapeutica.”

sottolineare che le cellule resistenti a sorafenib non erano in grado di produrre i lipidi necessari per la formazione delle membrane, ed avevano quindi bisogno, per poter sopravvivere, di lipidi dall'esterno. In particolare, alcuni specifici lipidi – come i trigliceridi e gli acidi grassi liberi piuttosto che il colesterolo – contribuivano ad aumentare la resistenza delle cellule a sorafenib. Centrale a tutto questo è la capacità delle cellule resistenti a sorafenib di utilizzare i prodotti della glicolisi per generare glicerolo invece che D-lattato, che

rappresenta lo scheletro per la produzione dei fosfolipidi di membrana.

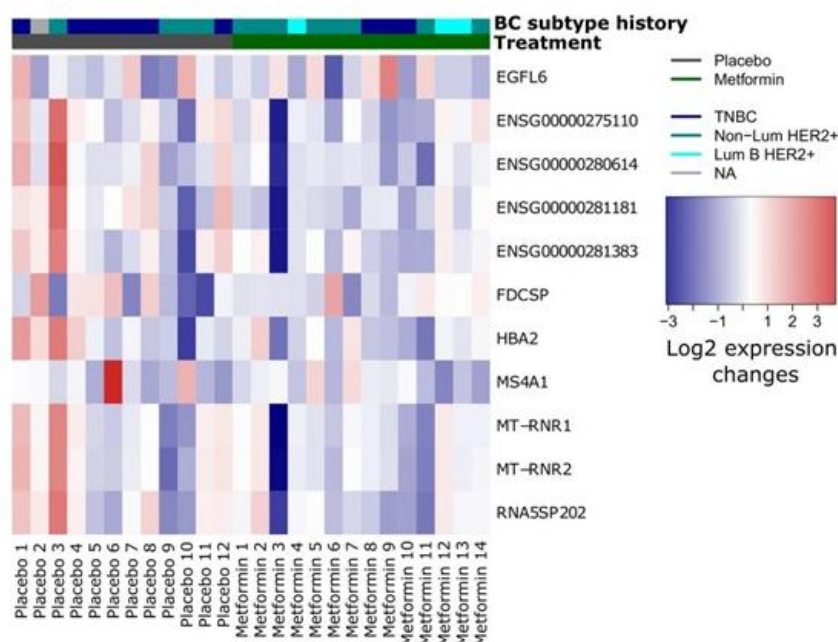
Biomarcatori metabolici di resistenza a sorafenib.

Infine, gli autori hanno osservato livelli più elevati di glicerolo nel mezzo di coltura delle cellule sorafenib-resistenti e livelli più elevati di glicerolo nel sangue dei pazienti trattati con sorafenib che non rispondevano al trattamento, sottolineando il potenziale ruolo del glicerolo come biomcatore di resistenza nel tumore epatico, e il ruolo critico del metabolismo dei lipidi in questo fenotipo.

Referenza. D-lactate and glycerol as potential biomarkers of sorafenib activity in hepatocellular carcinoma. *Pedretti S, Palermo F, Braghin M, Imperato G, Tomaiuolo P, Celikag M, Boccazzi M, Vallelonga V, Da Dalt L, Norata GD, Marisi G, Rapposelli IG, Casadei-Gardini A, Ghisletti S, Crestani M, De Fabiani E, Mitro N.* Signal Transduct Target Ther. 2025. doi: 10.1038/s41392-025-02282-z.

What's new from IEO researchers?

La metformina contro la recidiva del tumore al seno – uno studio pilota.



Adapted from Strømland et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

Le donne sovrappeso e con diabete di tipo 2 che sopravvivono al tumore al seno sono ad elevato rischio di recidiva. L'insulina, i livelli di estrogeni e l'infiammazione sono stati associati alla crescita del tumore. La correlazione tra l'insulina e la crescita del tumore ha portato ad ipotizzare che interferire con la signaling dell'insulina, utilizzando la metformina (un comune farmaco antidiabetico), potrebbe ostacolare la progressione del tumore. Nelle pazienti

sovrappeso e con diabete di tipo 2 sono stati infatti osservati degli effetti antitumorali della metformina.

La metformina è efficace anche nel prevenire la *recidiva* del tumore al seno?

Utilizzando i dati clinici raccolti nel contesto dello studio clinico MetBreCS –in cui i ricercatori hanno effettuato un'analisi trascrizionale dei tessuti mammari di donne (pre- e post- menopausa) sopravvissute al tumore al seno, a cui è stata somministrata metformina– gli autori, tra cui Sara Gandini, Bernardo Bonanni, Harriet Johansson e Federica Bellerba di IEO, hanno valutato se la metformina riduceva la proliferazione cellulare nel tessuto mammario sano nelle pazienti sovrappeso. Attraverso l'analisi del profilo di espressione genica delle pazienti prima e dopo un anno di somministrazione di metformina, e l'integrazione di questi dati con le informazioni riguardanti i livelli nel sangue di metaboliti ed ormoni steroidei, il loro obiettivo finale era l'identificazione dei pathway modulati dal trattamento con metformina.

Con questo lavoro, gli autori hanno investigato, per la prima volta, attraverso

Yi, puoi scrivere qualcosa riguardo alla metformina?

“La metformina è un farmaco orale che agisce migliorando la sensibilità all'insulina e riducendo la produzione epatica di glucosio. Spesso è il trattamento di prima linea per il diabete grazie alla sua efficacia, al buon profilo di sicurezza e ai potenziali benefici cardiovascolari. Oltre al diabete, la metformina è stata studiata per i suoi effetti sulla gestione del peso, sulla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e sul suo possibile ruolo nella prevenzione del cancro. Ricerche recenti continuano a esplorare i meccanismi d'azione della metformina e le sue più ampie applicazioni terapeutiche, compreso l'invecchiamento.”

l'analisi dell'espressione genica, la potenziale efficacia della metformina nel prevenire la recidiva del tumore al seno. I loro risultati suggeriscono che la metformina potrebbe influenzare i livelli di espressione di alcuni geni nel tessuto mammario che controllano la tumorigenesi, evitando così la recidiva, e modulare i livelli sistemici di alcuni metaboliti a loro volta coinvolti nella crescita tumorale.

TELL ME MORE!

Per definire l'effetto della metformina sull'espressione genica del tessuto mammario nelle donne dopo la menopausa, gli autori hanno effettuato RNAseq prima e dopo la somministrazione di metformina. L'analisi dell'espressione genica dopo un anno di trattamento con metformina ha mostrato un diverso livello di espressione –rispetto al placebo– di alcuni geni: MS4A1, MT-RNR1, MT-RNR2, HBA2 erano down-regolati dopo la somministrazione della metformina, mentre EGFL6 e FDCSP erano down-regolati nel gruppo placebo. Il gene EGFL6 è associato con la proliferazione e la migrazione delle cellule tumorali e promuove la transizione epitelio-mesenchimale. Il gene FDCSP è generalmente sovraespresso nel tumore ovarico, prostatico, nel tumore al seno e dell'endometrio, dove contribuisce alla migrazione cellulare e alla disseminazione metastatica.

Successivamente, hanno misurato i livelli di metaboliti nel sangue. Dopo il trattamento con

metformina, hanno osservato una riduzione di arginina e citrullina. L'arginina è sintetizzata dalla citrullina. Pur essendo nota l'associazione tra i livelli elevati di arginina e la maggiore attività antitumorale del sistema immunitario, l'arginina è anche nota regolare diversi processi tumorali. Le loro analisi hanno infatti rivelato una ridotta proliferazione cellulare associata con il minore livello di citrullina rilevato in seguito al trattamento con metformina.

Anche i livelli di estrogeni nel sangue erano ridotti dopo la somministrazione della metformina, così come diversi altri metaboliti, i cui livelli correlavano in maniera specifica con i ridotti livelli di estrogeni. Nel sangue, i metaboliti i cui livelli, alterati dopo metformina, erano associati in maniera specifica con gli estrogeni, correlavano a loro volta con il (maggiore) livello di espressione (indotto da metformina) di geni come CYP11A1 and CYP1B1, che sono noti regolare il metabolismo degli ormoni steroidei.

Referenza. Effect of metformin and lifestyle intervention on adipokines and hormones in breast cancer survivors: a pooled analysis from two randomized controlled trials. *Harriet Johansson, Federica Bellerba, Debora Macis, Bjørn-Erik Bertelsen, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Valentina Aristarco, Kristin Viste, Gunnar Mellgren, Giulia Di Cola, Jemos Costantino, Augustin Scalbert, Dorothy D Sears, Sara Gandini, Andrea DeCensi, Bernardo Bonanni.* Breast Cancer Res Treat 2024. doi: 10.1007/s10549-023-07241-2.

What's new from IEO researchers?

Firme “proteiche” di staminalità nel tumore ovarico.

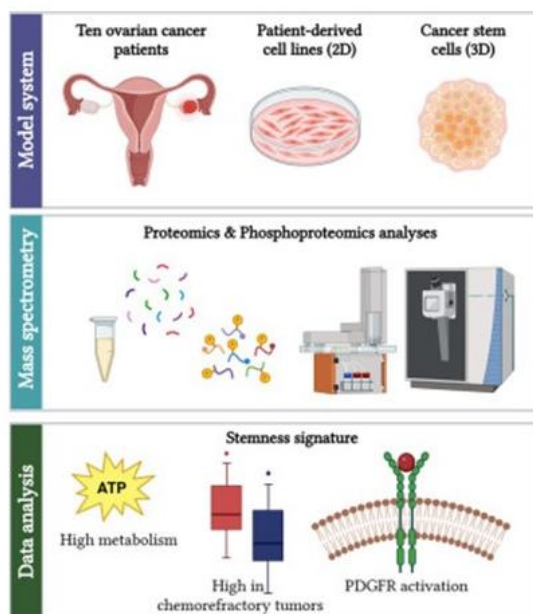


Image from Franciosa et al., an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.

Una terapia efficace richiede una comprensione dettagliata dei meccanismi molecolari associati con l'insorgenza e la progressione del tumore. Le cellule staminali tumorali (*cancer stem cells*, CSC), la sottopopolazione di cellule all'interno della massa tumorale responsabile della progressione del tumore e della resistenza alla terapia, rappresentano il target ideale per eradicare completamente la malattia. Per poter essere studiate, le CSC sono generalmente isolate tramite saggi funzionali, ovvero sfruttando la loro capacità di alimentare la crescita del tumore. Eppure, avere dei biomarcatori affidabili, ovvero delle proteine che permettano di identificare queste cellule in maniera precisa tra tutte le altre cellule all'interno della massa tumorale, da un lato, fornirebbe degli strumenti utili nella ricerca oncologica, permettendone l'isolamento e l'ulteriore caratterizzazione, e, dall'altro, offrirebbe nuovi potenziali target da poter sfruttare a scopo terapeutico. Al fine di identificare delle proteine marcatori/target delle CSC ovariche, in un articolo recente di Franciosa et al., i ricercatori, guidati da Ugo Cavallaro – Direttore dell'Unità di Ricerca di Oncologia Ginecologica al

Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO–, utilizzando delle colture 3D di tumore ovarico, ricche di CSC, hanno effettuato una caratterizzazione proteomica e fosfo-proteomica delle CSC ovariche, identificando dei biomarcatori e dei potenziali nuovi target terapeutici che potrebbero in futuro essere impiegati nel trattamento del tumore ovarico. Dimostrando come le CSC ovariche abbiano delle caratteristiche tipiche e uniche, che le distinguono rispetto alle altre cellule tumorali, “riassunte” in due firme molecolari di staminalità, gli autori forniscono una maggiore conoscenza della biologia delle CSC ovariche e offrono degli utili strumenti nell'ambito della ricerca, potenzialmente utilizzabili in futuro a fini terapeutici. In particolare, questo lavoro ha evidenziato come la presenza e l'attività di una specifica proteina –PDGFR– sia fondamentale per la sopravvivenza delle CSC ovariche e come, *in vitro*, sia possibile inibirla farmacologicamente con due farmaci ampiamente utilizzati in ambito clinico –Axitinib e Imatinib– riuscendo a bloccare la proliferazione delle CSC, proponendo un potenziale riposizionamento di questi farmaci per il trattamento del tumore ovarico.

TELL ME MORE!

I campioni tissutali di pazienti con tumore ovarico sono stati messi in coltura, sottoforma di colture bidimensionali o tridimensionali (sferoidi). Le colture tridimensionali sono maggiormente ricche di CSC, come confermato tramite approcci diversi (ovvero, qPCR per noti marcatori di staminalità, immunohistochimica, saggi funzionali di formazioni di sferoidi, RNAseq). Tramite spettrometria di

massa, gli autori hanno quindi effettuato una caratterizzazione proteomica delle due condizioni –sferoidi tridimensionali ricchi di CSC e colture bidimensionali– e hanno trovato numerose proteine (595) diversamente abbondanti (*differentially abundant proteins*, DAP). In particolare, hanno osservato una maggiore abbondanza delle proteine GPNMB e CHI3L (i cui



Cavallaro Lab

livelli di espressione elevati sono stati precedentemente associati con una peggiore sopravvivenza generale e sopravvivenza in assenza di malattia). Tra tutte le DAP, si sono focalizzati su quelle proteine che erano totalmente assenti in una condizione o in un'altra (ovvero, 11 proteine nelle colture tridimensionali ricche di CSC e 34 nelle colture bidimensionali). Queste proteine rappresentavano delle firme –o *signature*– di staminalità (STEM_UP e STEM_DN); tra queste, in particolare, la proteina MGP –che il gruppo Cavallaro ha recentemente implicato nella capacità delle cellule di indurre staminalità– era presente solo nelle CSC del tumore ovarico. Utilizzando i dati proteomici di cellule che avevano progressivamente perso i loro tratti staminali, hanno osservato una progressiva riduzione dell'abbondanza delle proteine delle *signature*, dimostrando l'affidabilità delle loro *signature* di staminalità. Pur avendo identificato delle *signature* di staminalità comuni per le CSC derivanti da dieci pazienti diverse, gli autori hanno anche osservato delle differenze tra le singole pazienti nel grado di attivazione dei pathway di staminalità, evidenziando la ben nota eterogeneità inter-individuale. Le loro analisi hanno inoltre rivelato una maggiore abbondanza delle proteine delle

“gli autori forniscono una maggiore conoscenza della biologia delle CSC ovariche e offrono degli utili strumenti nell'ambito della ricerca, potenzialmente utilizzabili in futuro a fini terapeutici”

signature di staminalità nei campioni derivanti dalle pazienti resistenti al trattamento, supportando ulteriormente la correlazione tra staminalità e chemioresistenza.

Focalizzandosi in maniera specifica sui pathway cellulari diversamente regolati nelle cellule staminali tumorali –CSC– rispetto alle cellule tumorali non staminali –non-CSC–, hanno evidenziato, nelle CSC, la stimolazione di pathway associati con il rimodellamento della matrice extracellulare e, nelle non-CSC, la ridotta attivazione dei pathway associati con la transizione epitelio-

mesenchimale (EMT). Dato che la EMT è considerata un processo cellulare critico per le cellule staminali tumorali, questi dati supportano ulteriormente la natura staminale di queste cellule. Anche i pathway associati al metabolismo erano diversamente regolati nelle CSC rispetto alle non-CSC, con una sovra-rappresentazione dei processi associati ai carboidrati e ai lipidi e ad oxphos nelle CSC, mentre era la glicolisi ad essere sovra-rappresentata nelle non-CSC, sottolineando come le CSC abbiano un fenotipo metabolico distinto rispetto alle non-CSC.

Al fine di approfondire l'attivazione dei vari pathway cellulari nelle CSC, gli autori si sono focalizzati sul fosfoproteoma (ovvero sull'insieme delle proteine fosforilate all'interno della cellula), rivelando delle differenze nelle CSC ovariche rispetto alle non-CSC: numerose (1500) proteine erano infatti diversamente fosforilate –e attivate– nelle CSC rispetto alle non-CSC. In particolare, la proteina PDGFRA non solo era più espressa, ma anche maggiormente fosforilata –e quindi attivata– nelle CSC rispetto alle non-CSC. L'inibizione della proteina PDGFR con Axitinib o Imatinib danneggiava la capacità delle CSC di sostenere la crescita delle colture tridimensionali, supportando il coinvolgimento di PDGFR nella sopravvivenza e nella proliferazione delle cellule staminali tumorali ovariche.

Referenza. Quantitative Proteomics and Phosphoproteomics Analysis of Patient-Derived Ovarian Cancer Stem Cells. Giulia Franciosa, Valentina Nieddu, Chiara Battistini, Miriam Caffarini, Michela Lupia, Nicoletta Colombo, Nicola Fusco, Jesper V Olsen, Ugo Cavallaro. Mol Cell Proteomics 2025. doi: 10.1016/j.mcpro.2025.100965.

What's new from IEO researchers?

Utilizzando delle colture organotipiche, identificate nuove potenziali combinazioni terapeutiche nel tumore ovarico.

La prognosi delle pazienti con tumore ovarico è strettamente legata alla presenza di metastasi, alla recidiva e alla chemioresistenza del tumore, che sono la conseguenza di specifici meccanismi intrinseci delle cellule tumorali e di fattori del microambiente tumorale.

In un articolo recente, nell'ambito di una collaborazione internazionale che ha coinvolto anche Ugo Cavallaro –direttore dell'Unità di Ricerca di Ginecologia Oncologica del Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO– e Chiara Battistini –ricercatrice nel gruppo Cavallaro– gli autori hanno utilizzato un sistema di coltura tridimensionale comprendente cellule tumorali ovariche derivanti dalla pazienti e componenti del microambiente tumorale come le cellule stromali e la matrice extracellulare, per effettuare lo screening di numerosi composti approvati da FDA. Il loro

screening, e la successiva validazione in modelli preclinici *in vivo*, ha rivelato alcune specifiche combinazioni di farmaci –navitoclax e omipalisib; navitoclax e YM155; omipalisib e YM155– che, quando somministrate insieme a carboplatino, inibiscono la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule tumorali, così come l'adesione e la capacità di invadere i tessuti circostanti, e quindi di migrare e formare metastasi, senza alcuna tossicità sulle cellule stromali sane. Questo determina una riduzione delle metastasi e un aumento della sopravvivenza dei modelli *in vivo*.

L'identificazione di sistemi modello adeguati che permettano di accelerare le attività sperimentali e ridurre al minimo l'utilizzo degli animali in laboratorio è un argomento molto discusso in ambito scientifico. Questo sistema *in vitro* include alcune componenti critiche del microambiente del tumore ovarico e potrebbe essere utilizzato in principio per lo screening di composti in diversi tipi di tumore, con costi contenuti. In questo lavoro, utilizzando questo sistema, gli autori hanno identificato tre potenziali nuove combinazioni terapeutiche, sostenendo da un lato la solidità e l'affidabilità del sistema, dall'altro proponendo dei nuovi potenziali trattamenti per il tumore ovarico, in combinazione con carboplatino, in grado di eliminare sia la componente non staminale sia quella staminale, e quindi potenzialmente in grado di eradicare completamente la malattia, pur non risultando tossici per la componente sana del microambiente ed efficaci *in vivo* anche nel ridurre

Navitoclax è un inibitore di Bcl-xL che utilizzato in un contesto clinico si è mostrato efficace nel ridurre la progressione del tumore sia quando somministrato da solo che in combinazione con altri farmaci.

Omipalisib è un inibitore del pathway PI3K/mTOR, potente e selettivo. Studi precedenti in colture cellulari hanno dimostrato l'efficacia di omipalisib nel colpire in maniera specifica la sottopopolazione staminale del tumore ovarico (ovvero, ALDH-high).

YM155 è un farmaco che induce danno al DNA e morte cellulare, che è già stato testato in ambito clinico per il trattamento della malattia metastatica, sia da solo che insieme a farmaci come docetaxel, paclitaxel e carboplatino. Nel tumore ovarico, YM155 è stato dimostrato sensibilizzare le cellule tumorali a terapie a base di platino o taxolo, agendo sul sistema del riparo del danno al DNA e il successivo aumento dell'apoptosi, pur non risultando tossico sugli epatociti sani, in combinazione con navitoclax.

“gli autori hanno identificato tre potenziali nuove combinazioni terapeutiche, sostenendo da un lato la solidità e l'affidabilità del sistema, dall'altro proponendo dei nuovi potenziali trattamenti per il tumore ovarico, in combinazione con carboplatino, in grado di eliminare sia la componente non staminale sia quella staminale, e quindi potenzialmente in grado di eradicare completamente la malattia”

le metastasi. Sebbene siano necessari studi ulteriori prima di affermare l'effettivo impatto in ambito terapeutico di questo lavoro, i dati raccolti sono certamente promettenti.

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

Le colture organotipiche comprendevano cellule tumorali ovariche di origine umana, sia ADLH-high –ovvero cellule tumorali caratterizzate da livelli elevati della proteina ALDH, precedentemente indicata come marcatore e potenziale target terapeutico della sottopopolazione staminale di cellule tumorali ovariche– che ALDH-low, cellule stromali, e la matrice extracellulare.

Utilizzando questo sistema, gli autori hanno effettuato lo screening di 2000 farmaci approvati da FDA, identificandone 140 che inibivano l'adesione e la capacità di invadere i tessuti circostanti sia delle cellule ALDH-high che delle cellule ALDH-low – ovvero, sia la componente staminale che la componente non staminale.

Cinque farmaci –omipalisib, saracatinib, verteporfin, mitoxantrone, YM155– tra questi 140 composti, ed altri cinque –rapamycin, bosutinib, CA3, navitoclax, venetoclax– avevano un'azione dose-dipendente sulle cellule tumorali (sia staminali che non staminali), senza uccidere le cellule stromali. Hanno quindi testato l'efficacia di questi farmaci nell'inibire l'adesione cellulare e la capacità invasiva delle cellule tumorali e il loro effetto sulla sopravvivenza dello stroma in

combinazione: navitoclax+omipalisib e navitoclax+YM155 danneggiavano la capacità di adesione/invasione delle cellule tumorali senza uccidere lo stroma; M155+omipalisib e navitoclax+omipalisib uccidevano le cellule tumorali, ma non uccidevano le cellule stromali.

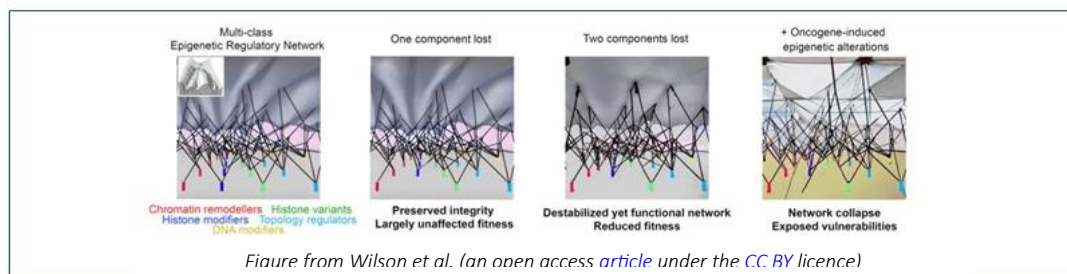
Quando combinate con carboplatino, navitoclax+omipalisib riduceva la proliferazione/sopravvivenza delle cellule tumorali; navitoclax+YM155 e omipalisib+YM155 inibivano la sopravvivenza/proliferazione delle cellule tumorali in maniera più efficace rispetto al carboplatino da solo.

In modelli preclinici *in vivo*, quando somministrati insieme a carboplatino, navitoclax+YM155 o omipalisib+YM155 non influenzavano la crescita del tumore, ma aumentavano la sopravvivenza degli animali; navitoclax+YM155 riducevano anche la crescita del tumore e il numero di metastasi rispetto al carboplatino soltanto. Inoltre, Omipalisib+YM155 e navitoclax+YM155 in combinazione con carboplatino aumentavano la sopravvivenza degli animali anche di più rispetto al carboplatino da solo.

Referenza. Navitoclax, a Bcl-2/xL Inhibitor, and YM155, a Survivin Inhibitor, in Combination with Carboplatin, Effectively Inhibit Ovarian Cancer Tumor Growth. Hilary A. Kenny, Carman Ka Man Ip, Lucy Kelliher, Tejas Samantaray, Kasjusz Kordylewicz, Rachael Hoffmann, Sarah Rauch, Beatrice Malacrida, Sophie L.P. Skingsley, Frances R. Balkwill, Chiara Battistini, Ugo Cavallaro, Wolf R. Wiedemeyer, and Ernst Lengyel. *Molecular Cancer Therapeutics* 2025. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0863.

What's new from IEO researchers?

Una “rete di sicurezza” per garantire la resilienza – Il network epigenetico che assicura il buon funzionamento della cellula.



Le modificazioni epigenetiche –come la metilazione– del DNA e delle proteine associate al DNA –gli istoni– giocano un ruolo chiave nel regolare l’espressione genica. I fattori coinvolti sono parte di un network (il cosiddetto network regolatorio epigenetico), la cui attività coordinata fa sì che geni specifici siano espressi in un dato momento, assicurando così il funzionamento della cellula. Per garantire che, anche nel caso in cui l’integrità di questo network sia minacciata, la cellula sia comunque in grado di portare a termine con successo dei processi critici, differenti componenti spesso funzionano in parallelo per modulare lo stesso processo cellulare, esistono cioè diversi meccanismi di compensazione pronti a “svolgere il lavoro” nel caso in cui uno di essi smetta di funzionare. La presenza di meccanismi di compensazione rende il network resiliente, ovvero fornisce una “rete di sicurezza” per consentire alla cellula di resistere agli attacchi.

Nel cancro, le mutazioni delle componenti del network epigenetico sono frequenti e l’accumulo di mutazioni può finire per compromettere anche l’integrità di un network “solido” (in cui cioè sono presenti diversi meccanismi di compensazione), generando delle vulnerabilità cellulari, ovvero esponendo dei punti deboli della cellula tumorale che potrebbero essere colpiti in chiave terapeutica. La “soglia” di vulnerabilità, ovvero “il numero e il tipo di mutazioni” che se accumulate diventano deleterie portando al collasso del network è

diversa da cellula a cellula e di conseguenza alcune terapie epigenetiche risultano efficaci in alcuni contesti e non in altri. Questa “soglia” dipende da vari fattori.

In un articolo recente, di Wilson et al., gli autori guidati da Paola Scaffidi –PI del dipartimento di Oncologia sperimentale di IEO– hanno studiato la soglia che porta al collasso del network e hanno identificato alcune mutazioni a livello del network che rendono le cellule tumorali altamente vulnerabili e che potrebbero quindi essere sfruttate in chiave

terapeutica. In particolare, hanno osservato che in presenza di alterazioni oncogeniche, come mutazioni nel gene p53 o KRAS, la cellula tumorale riesce a gestire anche la perdita di diverse componenti del network finché la proteina ARID1A è presente e funzionante, ma quando delle mutazioni rendono ARID1A inattivo, si perde l'integrità del network, la cellula tumorale non riesce più a tollerare l'anomalia in altri fattori epigenetici del network e il funzionamento e la sopravvivenza stessa della cellula vengono gravemente compromesse.

Alcuni meccanismi di compensazione sono alterati nei tumori e questo indebolisce l'integrità del network, rendendo le cellule tumorali meno resilienti. Meno in grado di compensare la perdita di funzione di alcuni geni, e quindi incapaci di portare a termine dei processi fondamentali per la sopravvivenza, le cellule tumorali diventano quindi più vulnerabili e queste debolezze possono essere sfruttate con terapie mirate. Molti regolatori epigenetici possono infatti essere inibiti con la terapia molecolare. In particolare, il gene ARID1A è frequentemente mutato nei tumori, offrendo un'opportunità di colpire in maniera specifica le cellule tumorali, risparmiando le cellule normali, non mutate, sottolineando ulteriormente la rilevanza clinica di questi risultati. Studi precedenti, che hanno coinvolto ricercatori IEO (newsletter n.3), hanno ad esempio rivelato il ruolo di ARID1A nella tumorigenesi epatica, associato al danno al DNA e all'infiammazione cronica, e la sensibilità delle cellule prive di ARID1A al trattamento con inibitori di ATR, attualmente in sviluppo clinico.

“alcuni meccanismi di compensazione sono alterati nei tumori e questo indebolisce l'integrità del network, rendendo le cellule tumorali meno resilienti. Meno in grado di compensare la perdita di funzione di alcuni geni, e quindi incapaci di portare a termine dei processi fondamentali per la sopravvivenza, le cellule tumorali diventano quindi più vulnerabili e queste debolezze possono essere sfruttate con terapie mirate”

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

Per definire i fattori responsabili dell'integrità del network regolatorio epigenetico –ERN–, gli autori hanno sistematicamente introdotto delle mutazioni che inattivavano l'attività di 200 regolatori epigenetici e hanno valutato gli effetti sul funzionamento della cellula (misurando la sopravvivenza della cellula, ovvero la capacità delle cellule mutate di continuare a proliferare ad un ritmo costante). Lo screening ha mostrato che nel complesso la maggioranza dei geni non era essenziale, dato che le cellule erano in grado di gestire la loro perdita di funzione, confermando la resilienza del network.

Si sono quindi focalizzati in maniera specifica su due geni identificati attraverso il loro screening, la cui inattivazione era completamente (CREBBP) o parzialmente (ARID1A) tollerata dalle cellule. Le mutazioni in questi geni sono associate con diverse condizioni patologiche, tra cui il cancro. Gli autori non hanno osservato delle alterazioni significative (a livello di marcatori istonici, analizzati tramite spettrometria di massa) quando l'attività di questi geni veniva alterata, indicando che, nonostante le

mutazioni introdotte, l'esistenza di meccanismi compensatori conferiva solidità all'ERN, che riusciva quindi a gestire lo stress che ne derivava. Sebbene in condizioni fisiologiche altri regolatori epigenetici fossero in grado di compensare la perdita di funzione del gene CREBBP, preservando l'integrità dell'ERN, quando si accumulavano altre mutazioni l'ERN iniziava ad essere destabilizzato. E' interessante sottolineare che in alcuni casi, nel lungo termine, le cellule alla fine si adattavano, venivano attivati altri meccanismi di compensazione e mutazioni che all'inizio erano deleterie, con il tempo risultavano nel complesso tollerabili. Rispetto a CREBBP, le mutazioni in ARID1A influenzavano più profondamente la stabilità dell'ERN e sebbene altre proteine (non necessariamente interattori diretti di ARID1A, ma parte di altri pathway) fossero in grado di compensare in parte la perdita di funzione di ARID1A, molte mutazioni influenzavano fortemente la sopravvivenza della cellula, indicando che in qualche modo l'integrità di ERN era compromessa: queste mutazioni mostravano

quindi una letalità sintetica con la perdita di ARID1A, determinando il collasso del sistema. Quando la perdita di funzione dei regolatori epigenetici avveniva nelle cellule che presentavano mutazioni in proteine come KRAS o p53 ed erano prive di ARID1A attivo, il sistema collassava e l'ERN non era più in grado di gestire queste alterazioni, dimostrando che mentre le cellule tumorali con

mutazioni chiave per il processo di tumorigenesi possono tollerare alterazioni in altri regolatori epigenetici, la contemporanea perdita di funzione di ARID1A rende queste cellule estremamente vulnerabili e che alcuni geni, non essenziali in alcune condizioni, possono diventare indispensabili in altre condizioni (ad esempio, in caso di perdita di funzione di ARID1A).

Referenza. Systematic genetic perturbation reveals principles underpinning robustness of the epigenetic regulatory network. *Thomas Stuart Wilson, Roberta Noberini, Eirini Moysidou, Ifeyinwa Ojukwu, Marta Milan, Ming Jiang, Gavin Kelly, Michael Howell, Tiziana Bonaldi, Paola Scaffidi.* Nucleic Acids Research 2025. doi: 10.1093/nar/gkaf297.

What's new from IEO researchers?

Inibitori di PARP e chemioterapia per il trattamento dei tumori testa-collo – qual è il meccanismo?

L'approccio standard per il trattamento del tumore testa-collo (HNC), indotto (HPV+) oppure no (HPV-) dall'infezione da parte del papillomavirus umano (HPV), include radioterapia, chemioterapia a base di platino e chirurgia. Questa terapia combinata può però provocare effetti collaterali anche gravi, sia acuti che cronici, sottolineando la necessità di valutare delle opzioni terapeutiche alternative. Ridurre il dosaggio della chemioterapia potrebbe essere un'opzione valida. Su questa linea, studi clinici precedenti, come lo studio di fase II OPHELIA, hanno dimostrato la sicurezza della somministrazione combinata di chemioterapia a base di platino (cisplatino) insieme all'inibitore di PARP olaparib prima della chirurgia. Gli inibitori di PARP sono dei promettenti farmaci di nuova generazione; agendo attraverso l'inibizione del sistema di riparo del DNA, che risulta nell'accumulo di DNA non riparato, rendono le cellule più sensibili ai farmaci che danneggiano il DNA, aumentando quindi l'efficacia di chemio- e radio- terapia. Gli inibitori di PARP sono infatti ampiamente utilizzati, con successo, nel trattamento del tumore ovarico caratterizzato da difetti nei sistemi di riparo del DNA.

In un articolo recente di Citro et al., gli autori guidati da Susanna Chiocca –PI del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– hanno sfruttato modelli preclinici di HNC HPV+ e HPV- per valutare l'efficacia dell'inibitore di PARP (PARPi) olaparib in combinazione con la chemioterapia –esacerbando lo stress associato al danno al DNA indotto da chemioterapia e non riparato– e per definire il meccanismo molecolare coinvolto.

Il loro lavoro suggerisce che i due farmaci possono essere somministrati contemporaneamente in maniera sicura e raggiungendo un'efficacia paragonabile al chemioterapico somministrato da solo, ad alte dosi, con minori effetti collaterali – confermando i risultati di precedenti studi clinici che indicano la sicurezza della somministrazione combinata di olaparib e chemioterapia– e rivelano i meccanismi molecolari alla base. Pur avendo osservato una maggiore efficacia nelle cellule HPV+, la terapia di

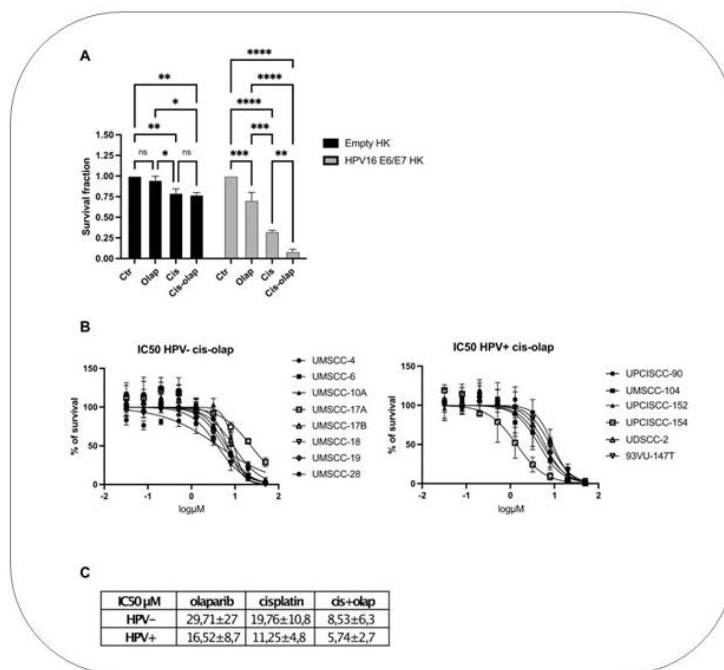


Image from Citro et al. (an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.)

“Il loro lavoro suggerisce che olaparib e chemioterapia possono essere somministrati contemporaneamente in maniera sicura e raggiungendo un'efficacia paragonabile al chemioterapico somministrato da solo, ad alte dosi, con minori effetti collaterali – confermando i risultati di precedenti studi clinici che indicano la sicurezza della somministrazione combinata di olaparib e chemioterapia– e rivelano i meccanismi molecolari alla base”

combinazione è risultata efficace anche nelle cellule HPV-, proponendo l'inclusione degli inibitori di PARP nella chemioterapia a base di platino per un trattamento dei pazienti con HNC più efficace e più sicuro.

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

Prima di tutto, gli autori si sono focalizzati sulle cellule HNC HPV+; queste cellule mostrano infatti una migliore risposta a radio- e chemio- terapia, probabilmente a causa dei difetti a livello del meccanismo di riparo del DNA danneggiato nei tumori HPV+, associato alle proteine E6 e E7 di HPV che interferiscono con il riparo del danno al DNA. I livelli (sia a livello di RNA che di proteine) e l'attività di PARP1 erano infatti più elevati nelle cellule HNC HPV+ che HPV-, così come nelle cellule HPV+ rispetto ai tessuti sani circostanti. L'aumento dei livelli di RNA/proteine/attività di PARP1 era dovuto alla presenza delle proteine E6 e E7: aumentava quando le cellule erano trasdotte con le proteine E6 e E7 soltanto.

“pur avendo osservato una maggiore efficacia nelle cellule HPV+, la terapia di combinazione è risultata efficace anche nelle cellule HPV-, proponendo l'inclusione degli inibitori di PARP nella chemioterapia a base di platino per un trattamento dei pazienti con HNC più efficace e più sicuro”

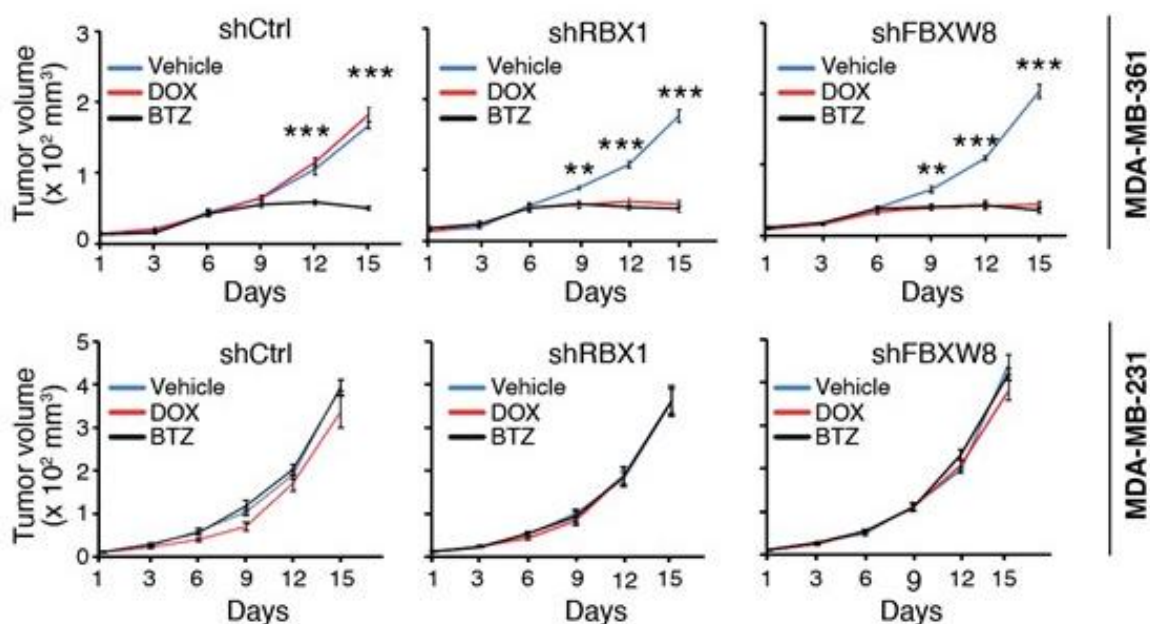
Mentre le cellule HNC HPV- sono generalmente insensibili a olaparib, l'infezione con HPV conferiva sensibilità all'inibizione di PARP. La somministrazione di cisplatino aumentava l'efficacia di olaparib inducendo danno al DNA. Sia le cellule HNC HPV+ che le HPV- erano sensibili al trattamento combinato; tuttavia, cheratinociti umani trasdotti con le proteine E6/E7 di HPV ad alto rischio esibivano una maggiore sensibilità.

E' importante sottolineare che i due farmaci agivano in sinergia, indicando che la concentrazione di ognuno dei due farmaci può essere ridotta in maniera significativa quando somministrati insieme, conservando la stessa efficacia.

Referenza. HPV-mediated PARP1 regulation and drug sensitization in head and neck cancer. *Simona Citro, Lavinia Ghiani, Mirko Doni, Claudia Miccolo, Marta Tagliabue, Mohssen Ansarin, Susanna Chiocca*. Oral Oncol 2025. doi: 10.1016/j.oraloncology.2025.107307.

What's new from IEO researchers?

Attraverso la descrizione dei meccanismi molecolari associati a NUMB, identificato un nuovo potenziale target terapeutico.



Adapted from Sabbioni et al. 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

La proteina NUMB è un oncosoppressore e la sua perdita di funzione è coinvolta nella trasformazione maligna in diversi tipi di tumore. Il suo ruolo è stato analizzato in dettaglio nella mammella, dove è coinvolta nella fisiologia delle cellule staminali. La perdita di NUMB –che può avvenire attraverso meccanismi differenti–, alterando la divisione delle cellule staminali (da asimmetrica a simmetrica), induce un’alterazione della proliferazione, un aspetto tipico delle cellule staminali tumorali, contribuendo quindi allo sviluppo del tumore al seno. In un articolo recente di Sabbioni, Filippone et al, gli autori, guidati da Daniela Tosoni –ricercatrice del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e dell’università di Milano–, Pier Paolo Di Fiore e Salvatore Pece, hanno rivelato una nuova vulnerabilità delle cellule del tumore al seno, dimostrando che il complesso proteico CRL7FBXW8 controlla la proliferazione delle cellule staminali tumorali attraverso la regolazione di NUMB: nello specifico, CRL7FBXW8 è coinvolto nella degradazione anomala di NUMB nel tumore al seno. L’inibizione dell’attività di CRL7FBXW8 è sufficiente a ripristinare i livelli normali di NUMB e quindi contrastare la crescita del tumore, proponendo CRL7FBXW8 come un potenziale nuovo target terapeutico nel tumore al seno.

Lo stesso gruppo di ricerca ha precedentemente dimostrato, in studi preclinici, che interferire con i livelli di NUMB permette di bloccare la crescita del tumore. Quando però questi approcci sono stati valutati nell’ambito di studi clinici, i ricercatori si sono scontrati con un’efficacia limitata a fronte di un’elevata tossicità. I risultati di questo studio propongono una strategia diversa per interferire con l’attività di NUMB, possibilmente più precisa, che agendo su un fattore a monte, che regola i livelli di NUMB –il complesso proteico CRL7FBXW8–, potrebbe permettere di ottenere una maggiore efficacia e una minore tossicità. Una possibilità di interferire con l’attività di CRL7FBXW8 è rappresentata dal farmaco Pevonedistat, attualmente in clinical trial per il trattamento di tumori ematologici e tumori solidi. La possibilità di trattare con Pevonedistat alcuni sottotipi di

tumore al seno, selezionati sulla base della presenza/assenza di NUMB come biomarcatore, è un approccio che merita sicuramente studi ulteriori.

“Sebbene le strategie di ripristino di NUMB non siano ancora state introdotte nella pratica clinica –commenta Daniela Tosoni–, questo studio fornisce solide evidenze precliniche a supporto dell’ipotesi che l’inibizione del proteasoma, ad esempio tramite bortezomib, possa stabilizzare efficacemente NUMB e limitare l’espansione delle cellule staminali tumorali. Sebbene bortezomib sia attualmente approvato per il trattamento di neoplasie ematologiche, il suo potenziale riutilizzo in sottotipi molecolari di carcinoma mammario definiti da specifici biomarcatori meriterebbe ulteriori approfondimenti”.

“Noi proponiamo un approccio terapeutico più mirato, basato sulla modulazione dei fattori a monte della degradazione di NUMB –aggiungere Maria Grazie Filippone– potenzialmente in grado di offrire una maggiore specificità e un migliore margine terapeutico. In particolare, Pevonedistat (MLN4924), un inibitore della neddilazione attualmente in fase di sperimentazione clinica per tumori ematologici e solidi, potrebbe inibire efficacemente l’attività di CRL7^{FBXW8}. L’uso di Pevonedistat in tumori mammari caratterizzati da deficit di NUMB, stratificati attraverso l’identificazione della perdita di Numb come biomarcatore, rappresenta un’interessante prospettiva per futuri sviluppi clinici”.

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

Se da un lato NUMB ha un ruolo fisiologico nella regolazione della proliferazione delle cellule staminali, la sua perdita di funzione è associata con la tumorigenesi. Infatti, pur essendo abbondante nel tessuto mammario sano, gli autori hanno osservato che la sua espressione nei tessuti tumorali delle pazienti era molto variabile e in alcuni casi completamente assente. L’assenza di NUMB nei tessuti tumorali correlava con un’aumentata mortalità. La differenza significativa nei livelli di proteina NUMB nel tessuto sano rispetto a quello tumorale a fronte di una differenza minima in termini di RNA indicava una regolazione post-trascrizionale o post-traduzionale, in linea con dati preliminari precedenti che suggerivano una regolazione dei livelli di NUMB dovuta alla degradazione mediata da ubiquitina.

Il meccanismo. Le analisi dei meccanismi molecolari alla base della degradazione di NUMB suggerivano il coinvolgimento del complesso proteico CRL7^{FBXW8}. Infatti, innanzi tutto, nelle cellule prive di NUMB, l’espressione di NUMB poteva essere ripristinata sia inibendo la degradazione mediata dal proteasoma, con bortezomib, sia inibendo i complessi proteici CRL, con MLN; inoltre, screening con siRNA hanno rivelato il coinvolgimento di due componenti (RBX1 and FBXW8) del complesso proteico CRL7 nella degradazione

mediata da ubiquitina (nello specifico, nel legame dell’ubiquitina alla proteina target da degradare). Infatti, il silenziamento di queste due componenti del complesso CRL7^{FBXW8} determinava la ridotta degradazione mediata da ubiquitina di NUMB; i risultanti livelli di NUMB, più elevati, avevano un impatto funzionale sui pathway associati a NUMB. Il complesso proteico CRL7^{FBXW8} agiva interagendo fisicamente con NUMB e inducendo l’iper-degradazione di NUMB.

Impatto funzionale dell’iper-degradazione di NUMB. Una volta definito il meccanismo molecolare che regolava la degradazione –e quindi i livelli– di NUMB, ne hanno valutato le conseguenze biologiche. Hanno scoperto che

NUMB nella *self-renewal* delle cellule staminali.

In condizioni fisiologiche, la divisione delle cellule staminali mammarie genera due cellule figlie con due “destini” diversi: una rimane cellula staminale, rimanendo quiescente e conservando la sua capacità di *self-renewal*, mentre l’altra diventa una cellula progenitrice, va incontro a diversi cicli di replicazione e infine differenzia. La proteina NUMB ha un ruolo chiave in questo processo: la sua distribuzione asimmetrica nelle due cellule figlie determina infatti se la cellula figlia diventerà progenitore o resterà staminale. La cellula che erediterà la maggior parte di NUMB resterà staminale. In assenza di NUMB, la divisione delle cellule staminali nelle due cellule figlie è alterata (non è asimmetrica) e produce cellule progenitrici immature, caratterizzate da un’elevata plasticità e *self-renewal*, proprietà tipiche delle cellule che vanno incontro a transizione epitelio-mesenchimale. Queste cellule sono cellule staminali tumorali.

l'inibizione farmacologica (con bortezomib o MLN) o il silenziamento delle due componenti del complesso CRL7^{FBXW8}, prevenendo la degradazione di NUMB, con conseguente aumento dei livelli di NUMB, danneggiava la capacità di self-renewal delle cellule staminali tumorali, danneggiando quindi la crescita del tumore, *in vitro* e *in vivo*, indicando che bortezomib e MLN erano in grado di ridurre selettivamente il potenziale tumorigenico e il numero di cellule staminali tumorali prive di NUMB. Hanno anche dimostrato (attraverso il silenziamento delle componenti del complesso CRL7^{FBXW8} e la misurazione della crescita tumorale) che le cellule prive di NUMB avevano un elevato potenziale tumorigenico a causa dell'iper-attività di CRL7^{FBXW8} e la successiva iper-degradazione di NUMB.

Implicazioni cliniche. Infine, gli autori hanno valutato la rilevanza clinica della correlazione

identificata tra la degradazione di NUMB mediata da CRL7^{FBXW8} e la tumorigenicità. Hanno messo a punto dei modelli tumorali preclinici *in vivo*, con o senza NUMB, derivanti da pazienti (PDX). I tumori privi di NUMB erano sensibili sia al trattamento con bortezomib che al silenziamento di CRL7^{FBXW8}, che determinavano la ridotta degradazione di NUMB, ripristinandone i livelli con conseguente riduzione della crescita tumorale.

Nel compartimento staminale tumorale, la perdita di entrambe le componenti del complesso CRL7^{FBXW8}, causando la mancata degradazione di NUMB, riduceva il numero di cellule staminali tumorali.

Dimostrando che l'iper-degradazione di NUMB da parte del complesso CRL7^{FBXW8} induce la tumorigenesi, questi risultati propongono un nuovo potenziale target terapeutico nel tumore al seno.

Referenza. The CRL7FBXW8 Complex Controls the Mammary Stem Cell Compartment through Regulation of NUMB Levels. Simone Sabbioni, Maria Grazia Filippone, Letizia Amadori, Stefano Confalonieri, Roberta Bonfanti, Stefano Capoano, Ivan Nicola Colaluca, Stefano Freddi, Giovanni Bertalot, Giovanni Fagà, Elisa Zagarrí, Mario Varasi, Rosalind Helen Gunby, Ciro Mercurio, Salvatore Pece, Pier Paolo Di Fiore, Daniela Tosoni. Adv Sci (Weinh) 2025. doi: 10.1002/advs.202405812.

What's new from IEO researchers?

In IEO, l'evento promosso da Motore Sanità.



Alleanza-Contro-il-Cancro artificial-intelligence cancer-chronicization cancer-prevention CAR-T care cell-therapy CtDNA data-platform digitalization financial-sustainability health-big-data IEO imaging inclusive-healthcare-system innovation IRCCS liquid-biopsy mini-invasive-surgery Motore-Sanita networks patient-management PNRR prevention proton-therapy quality-of-life radiotherapy research roundtable technological-innovation theranostics Umberto-Veronesi

Image generated by TagCrowd.com

Il 10 e 11 Luglio, IEO ha ospitato due dei tre giorni della *Midsummer School 2025* promossa da Motore Sanità. L'obiettivo dell'evento era quello di raccogliere i massimi esperti in ambito oncologico al fine di analizzare i nodi critici nel futuro dell'oncologia e proporre delle soluzioni concrete.

Il primo giorno, introdotto dal Direttore Scientifico IEO Roberto Orecchia, è stato dedicato ad alcuni dei massimi esperti del nostro istituto –*Bernardo Bonanni, Cristina Zanzottera, Davide Serrano, Giuseppe Curigliano, Filippo de Marinis, Elisabetta Munzone, Antonio Passaro, Maria Giulia Zampino, Giuseppe Petralia, Enrico Cassano, Francesco Ceci, Franco Orsi, Barbara Jerezczek, Silvio Capizzi, Silvio Pozzi, Luigi Orlando Molendini, Massimo Monturano, Emanuele La Gatta, Giovanni Aletti, Paolo Veronesi, Lorenzo Spaggiari, Ottavio de Cobelli, Gabriella Pravettoni, Ketti Mazzocco, Enrico Derenzini*– insieme ad alcuni ospiti esterni –*Sergio Bracarda (Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni); Nashiely Pineda Alonso, Patrizia Palazzi (Siemens Healthineers); Sonia Viale (Motore Sanità); Riccardo Caccialanza (Policlinico San Matteo); Davide La Torre (SKEMA Business School-France and University of Milan-Italy)*–.

Numerosi argomenti importanti sono emersi dalle presentazioni: il ruolo chiave della **biopsia liquida** (basata sull'analisi del DNA tumorale circolante, ctDNA), che rappresenta già una realtà clinica piuttosto che una prospettiva futura, per il tumore del colon-retto e presto anche per il tumore al seno; il valore del ctDNA nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio di recidiva sta infatti diventando sempre più evidente. Un altro aspetto importante discusso è stato il notevole successo della terapia con **cellule CAR-T** nel trattamento dei pazienti con linfoma, senza dimenticare le sfide future legate al lungo e complesso processo di manifattura delle CAR-T.

Il ruolo chiave della **prevenzione** tumorale, volta a modificare i fattori modificabili, per una prevenzione primaria (per ridurre il rischio di incidenza del tumore) e secondaria (per ridurre il rischio di recidiva), con strategie di prevenzione generali, "di popolazione", che includono cambiamenti significativi nello stile di vita, e strategie di prevenzione individuale, disegnate in maniera specifica sulla base delle caratteristiche genetiche del tumore e del paziente e sul rischio individuale di malattia. Il concetto di **cronicizzazione del cancro**, reso possibile dai

progressi degli ultimi decenni, che hanno permesso a molti pazienti di sopravvivere al tumore e mantenere la malattia sotto controllo, permettendo così di aumentare la sopravvivenza dei pazienti anche per tumori molto aggressivi. La cronicizzazione del cancro rappresenta una vittoria enorme per i pazienti e i loro medici, evidenziando il più elevato numero di pazienti vivi nonostante il tumore: una malattia una volta considerata incurabile sta diventando sempre più gestibile. Argomenti come *l'imaging e l'intelligenza artificiale* per la diagnosi dei pazienti, la stadiazione accurata del tumore e il monitoraggio della malattia, la sempre più importante *teranostica* in ambito oncologico, i più recenti progressi nell'ambito della *radioterapia*, con la *protonterapia* e l'ipo-frazionamento, evidenziando "la differenza" che il Proton Center IEO ha fatto per tantissimi pazienti sin dalla sua apertura meno di due anni fa e che farà ancora in futuro, grazie alla precisione, la capacità di risparmiare i tessuti sani e l'efficacia nel trattamento dei tumori difficili. I più recenti progressi in ambito chirurgico –con un focus principale sul tumore al seno, al polmone e alla prostata– con l'utilizzo dei più avanzati strumenti robotici disponibili –e dell'expertise– e integrando l'imaging nel setting chirurgico, per guidare le procedure di *chirurgia mini-invasiva*, che hanno contribuito a ridurre in maniera significativa le complicazioni associate all'intervento, permettendo una resezione più precisa delle masse tumorali, senza compromettere strutture critiche. I successi e le sfide riguardanti gli aspetti logistici associati alla *gestione dei pazienti*, con l'integrazione degli strumenti digitali, così come strumenti e flussi di lavoro innovativi sviluppati in IEO per la gestione degli effetti collaterali dei pazienti ai trattamenti antitumorali, e l'enorme valore dei dati raccolti, che possono essere sfruttati per migliorare l'assistenza ai pazienti. Concetti come l'attenzione ai bisogni del paziente, evidenziando l'importanza della *qualità di vita* dei pazienti, da perseguire sia clinicamente che psicologicamente, sfruttando strumenti digitali e coinvolgendo i pazienti nel loro stesso percorso di cura. L'estensione delle cure a tutti i pazienti, sottolineando ulteriormente l'importanza di migliorare la medicina del territorio per una *sanità inclusiva*, in grado di garantire equità di accesso alle cure a tutti i pazienti, indipendentemente da fattori geografici, economici e sociali.

Numerosi anche gli interventi esterni, che hanno arricchito ulteriormente l'evento, come quelli del *Presidente Regione Lombardia, Attilio Fontana*; il *Presidente Commissione speciale PNRR, Giulio Gallera*; la *Vice Presidente X Commissione Permanente Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale Senato della Repubblica, Maria Cristina Cantù*; il *Membro Camera dei Deputati, Silvia Roggiani*; il *Consulente Ministero Sanità PNRR, Andrea Costa*; l'*Europarlamentare, Lara Magoni*; *Rossana Boldi e Angela Ianaro, di Motore Sanità*; il *Presidente Intergruppo Prevenzione e Riduzione del Rischio, Gian Antonio Girelli*; il *Sottosegretario all'innovazione tecnologica, Alessio Butti*; il *Capo Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della Salute, Maria Rosaria Campitiello*. I loro contributi hanno aiutato a delineare il contesto politico/legislativo, Italiano ed Europeo, evidenziando le priorità e i principali obiettivi per migliorare e rafforzare il sistema sanitario italiano.

La *tavola rotonda*, con *Giovanni Apolone (Istituto Nazionale Tumori di Milano)*, *Giovanni Blandino (IFO)*, *Alfredo Budillon (Istituto Nazionale Tumori di Napoli)*, *Massimo De Fino (CROB)*, *Lucia Del Mastro (Policlinico San Martino)*, *Silvia Franceschi (CRO di Aviano)*, *Vanesa Gregorc (IRCCS di Candiolo)*, *Raffaella Massafra (IRCCS di Bari)*, *Giuseppe Melone (Università degli Studi Unitelma Sapienza, Roma)*, *Nicola Normanno (IRST Dino Amadori)*, *Pier Giuseppe Pelicci (Vicepresidente Alleanza Contro il Cancro)*, *Antonio Rosato (Istituto Oncologico Veneto)*, *Anna Sapino (IRCCS Candiolo)*, si è focalizzata sullo stato dell'arte della ricerca e della cura negli istituti *IRCCS*: i 53 centri di ricerca e cura (53 in tutta Italia –23 pubblici e 30 privati– 19 dei quali in Lombardia). La tavola rotonda ha esplorato i concetti basilari che guidano l'operato degli *IRCCS*, come l'attenzione alla prevenzione, il focus forte sulla *cura, l'innovazione e la ricerca*, e la necessità di una *visione* delle implicazioni a lungo termine, in grado di guidare le decisioni scientifiche; l'importanza della creazione di *network*, la valorizzazione del *capitale umano*, con particolare attenzione ai giovani ricercatori. L'importanza dell'*innovazione tecnologica*, con l'impiego di strumentazione avanzata per la cura e la ricerca, e la *digitalizzazione*, esemplificati nello sforzo di IEO nella creazione di una *data platform clinica*, ovvero una piattaforma centralizzata che raccoglie e standardizza tutti i dati istituzionali clinici (anonimizzati in maniera reversibile, istologici e *real world*), di ricerca (omici) e amministrativi, al fine di offrire ai ricercatori l'enorme quantità di dati raccolti in 25 anni di attività di IEO, in una singola piattaforma. L'attenzione alla *sostenibilità finanziaria* e la condivisione di protocolli e procedure operative, perché la complessità del cancro richiede

condivisione e non competizione, e solo il **coordinamento, l'integrazione e la sinergia** –insieme ad una rigorosa valutazione interna– possono permettere un effettivo progresso della scienza. Evidenziando l'identità unica degli IRCCS in Europa, gli ospiti hanno riconosciuto, da un lato, l'impatto dei finanziamenti **PNRR** sulla riduzione delle differenze nord-sud nella ricerca e nell'assistenza Italiana; dall'altro, le criticità da affrontare, come la necessità di sviluppare approcci per valutare in maniera specifica la ricerca accademica/no-profit –spesso trascurata nella valutazione degli IRCCS– e adattare gli indicatori ad istituti più piccoli, così

come una semplificazione burocratica –ad esempio nell'assunzione del personale–, la necessità di un'adeguata pianificazione, ed investimenti. Hanno anche sottolineato lo sforzo congiunto degli IRCCS, supportati da **Alleanza Contro il Cancro** (ACC), nella creazione di un database federato/condiviso, nel contesto del progetto, promosso da ACC, *Health Big Data*, volto a fornire a clinici e ricercatori tutte le informazioni disponibili, necessarie a migliorare l'assistenza ai pazienti.

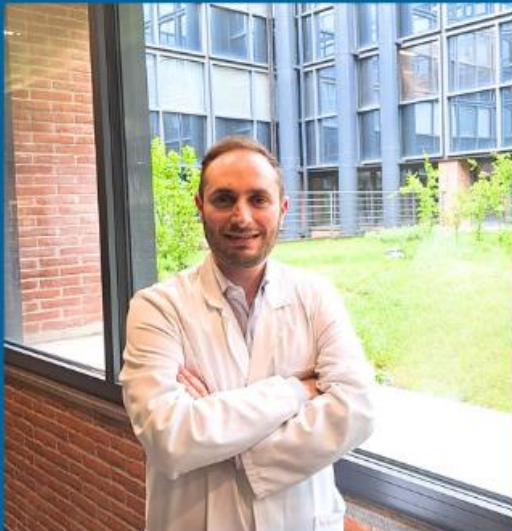
Gli argomenti discussi sono stati tutti interessanti e attuali e hanno lasciato emergere le sfide odierne e future per gli IRCCS nel sostenere il progresso della ricerca e della medicina. Un punto chiave, per i professionisti in ambito oncologico e, soprattutto, per i pazienti, che ha permeato la discussione, è la generale realizzazione che il cancro non è più la malattia incurabile di una volta. I numeri e gli esempi effettivi di persone che, grazie ai significativi progressi in ambito terapeutico degli ultimi decenni, hanno combattuto e vinto questa battaglia, comunicano un potente messaggio di ottimismo. C'è ancora tanto da fare per aumentare il numero di persone che possono definirsi guarite, perché ogni individuo è una persona e non parte di una statistica, ma la strada percorsa mostra che quando la scienza e la clinica procedono insieme, la strada da percorrere fa meno paura.

Alex, puoi scrivere qualcosa sul PNRR?

“Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) è il programma con cui l'Italia intende utilizzare i fondi europei del Next Generation EU. Il piano ha l'obiettivo di rilanciare l'economia dopo la crisi causata dalla pandemia di COVID-19, promuovendo una crescita sostenibile e inclusiva. Il PNRR prevede investimenti e riforme, da attuare entro il 2026, in sei missioni principali: digitalizzazione, transizione ecologica, infrastrutture, istruzione, inclusione sociale e salute. Tra le priorità ci sono la digitalizzazione della pubblica amministrazione, la transizione energetica, e il rafforzamento del sistema sanitario. Il PNRR include anche misure per promuovere l'occupazione giovanile e femminile.”

News, initiatives and events from the IEO world!

Grant di Fondazione AIRC per giovani ricercatori medici.



AD ANTONIO MARRA IL GRANT DI FONDAZIONE AIRC PER GIOVANI MEDICI RICERCATORI



Antonio Marra, oncologo medico della Divisione Nuovi Farmaci per Terapie Innovative IEO, è stato selezionato tra i vincitori del Next Gen Clinician Scientist Grant, il bando promosso da Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, pensato per sostenere giovani medici ricercatori nella realizzazione di progetti di ricerca clinica indipendente, con l'obiettivo di migliorare la pratica delle cure oncologiche.

Il progetto di Antonio Marra, di durata quinquennale, è focalizzato sul tumore al seno HR+/HER2-, la forma più diffusa della malattia, che rappresenta circa il 70% di tutti i casi. L'obiettivo è sviluppare nuovi strumenti per offrire a ogni paziente il trattamento più preciso e mirato per la sua malattia, aumentando la probabilità di successo terapeutico e la sopravvivenza.

Al [link](#) il comunicato stampa.

News, initiatives and events from the IEO world!

Glioblastoma: nuove terapie più vicine.

I ricercatori dell'Istituto Europeo di Oncologia hanno scoperto, nei modelli preclinici di glioblastoma, una nuova via per eludere la resistenza ai farmaci delle cellule tumorali e rendere le cure più efficaci. La ricerca è stata interamente sostenuta dalla Fondazione AIRC e coordinata da Giuliana Pelicci –Direttrice di un'unità di ricerca presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale e professoressa di Biologia molecolare presso il Dipartimento di Medicina traslazionale dell'Università del Piemonte

Orientale. I [risultati](#) sono stati pubblicati su *Science Advances*.

“Il glioblastoma è uno dei tumori più difficili da trattare –spiega Daniela Osti, co-autrice del lavoro e ricercatrice nel laboratorio di Giuliana Pelicci– in parte perché contiene cellule immature responsabili dell'insorgenza e del mantenimento del tumore, altamente adattabili, le TIC (*tumor-initiating cells*), capaci di sfuggire alle terapie e provocare la ricrescita del tumore”.



Giuliana Pelicci

Lo studio attuale rappresenta la continuazione di una ricerca precedente, in cui lo stesso gruppo di ricercatori ha dimostrato che l'inibizione dell'enzima LSD1 (Lysine-specific demethylase 1A), tramite l'impiego del composto sperimentale DDP_38003 (LSD1i), può avere un impatto significativo sul trattamento del glioblastoma, colpendo proprio le TIC.

"I nostri nuovi risultati –spiega Giuliana Pelicci– dimostrano che non tutte le TIC di glioblastoma risultano sensibili a LSD1i: alcune riescono comunque ad adattarsi e sopravvivere. Come? Abbiamo indagato le cause di questa immortalità e

abbiamo osservato che le TIC che mostrano resistenza al trattamento attivano specifici processi metabolici che eludono l'azione di LSD1i. Abbiamo allora identificato i geni coinvolti in vie metaboliche fondamentali (come il metabolismo della glutammina, dei lipidi e la biosintesi dei nucleotidi), che potrebbero rappresentare bersagli terapeutici alternativi o complementari a LSD1i. Alcuni di questi geni sono già oggetto di sperimentazioni cliniche. I nostri risultati suggeriscono quindi che combinare LSD1i con altri farmaci che agiscono sul metabolismo potrebbe rappresentare una strategia promettente per limitare la plasticità metabolica delle TIC e prevenire meccanismi di compensazione che permetterebbero di superare la resistenza alle terapie tradizionali. Se confermati da ulteriori studi sperimentali e clinici, questi approcci potrebbero significativamente ridurre la progressione del tumore, portando a nuovi trattamenti più mirati".

"La nostra prossima sfida –conclude Giuliana Pelicci– sarà quella di testare combinazioni terapeutiche: unire LSD1i con farmaci che interferiscono con il metabolismo energetico delle cellule tumorali, ad esempio inibitori della glicolisi o dei mitocondri. Lo scopo è bloccare le vie alternative che le cellule tumorali usano per adattarsi e sopravvivere, riducendo così la loro capacità di resistere ai trattamenti. Anche se siamo ancora in una fase iniziale preclinica, i nostri risultati indicano un possibile percorso per sviluppare terapie combinate più efficaci, mirate a colpire le vulnerabilità metaboliche del tumore. Questo potrebbe rappresentare un passo avanti significativo nella lotta al cancro".

Giuliana Pelicci (DEO PI), Donata Francese (Ufficio Stampa IEO)

News, initiatives and events from the IEO world!

6 ottobre, IV Giornata della Ricerca – “Come coinvolgere il Paziente nella Ricerca Clinica”.

La IV Giornata che il Clinical Trial Office (CTO) IEO dedica alla Ricerca Clinica si terrà il prossimo 6 ottobre presso l'Aula Magna IEO e avrà come focus il coinvolgimento attivo del Paziente come partner e stakeholder nei processi di ricerca.

Durante la giornata si alterneranno tavole rotonde e momenti di confronto tra esperti del mondo accademico, istituzionale, aziendale e – soprattutto – pazienti e associazioni di pazienti. Per saperne di più e iscriversi clicca [qui](#)!



News, initiatives and events from the IEO world!

Save the date: 3° meeting dell'European Cancer Prevention (ECP) – 3 ottobre.

Il 3 ottobre si terrà in IEO il 3° meeting dell'European Cancer Prevention (ECP). Questo incontro rappresenta un'importante occasione di confronto e aggiornamento, volto a promuovere una cultura della prevenzione oncologica fondata su evidenze scientifiche e sull'integrazione tra

discipline. Durante la giornata interverranno esperti provenienti da diverse aree tra cui: chirurghi, genetisti, patologi, epidemiologi, oncologi, radiologi e ricercatori. L'evento è patrocinato da IEO. Per saperne di più clicca [qui](#).

News, initiatives and events from the IEO world!

Honorary membership award al Prof. Maggioni in occasione dell'evento annuale SERGS.



Congratulazioni al Prof. Angelo Maggioni per il riconoscimento ricevuto in occasione dell'evento annuale della *European Robotic Gynaecological Surgery* (SERGS): l'onorificenza di membro onorario conferita dal Consiglio per il suo straordinario contributo alla società scientifica e allo sviluppo della chirurgia ginecologica robotica.

News, initiatives and events from the IEO world!

Progetto ReGenera.

IEO sancisce una nuova alleanza per migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici: con Etichub, capofila del progetto ReGenera.

Un'iniziativa innovativa, dove la Farmacia Ospedaliera per la prima volta gioca un ruolo chiave nel supportare i pazienti nel loro benessere, attraverso lo sviluppo di soluzioni cosmetiche e nutraceutiche personalizzate dei pazienti oncologici durante e dopo i trattamenti di cura.

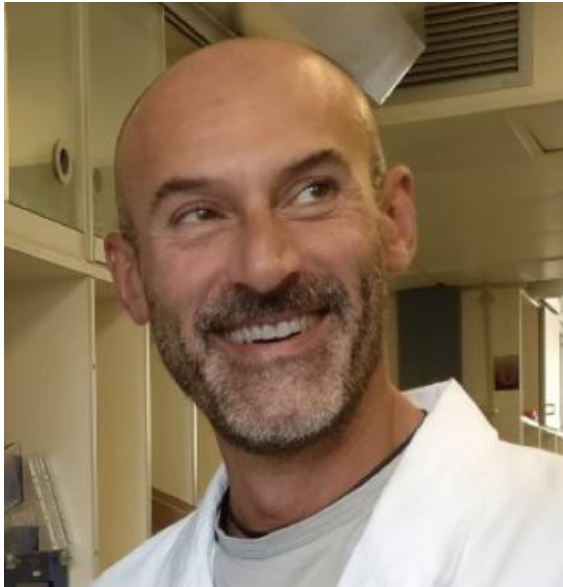
Il progetto prevede la collaborazione di un partenariato altamente qualificato composto da ETICHUB S.r.l., spin-off dell'Università di Pavia, esperta in ricerca avanzata, sviluppo e testing di ingredienti e prodotti cosmetici; URAI S.p.A., attiva nella produzione industriale di prodotti cosmetici e nella sostenibilità; Pink Frogs Cosmetics S.r.l., azienda cosmetica con competenze avanzate nella formulazione e produzione.

L'obiettivo è sviluppare formulazioni sicure, sostenibili ed efficaci, basate su dati clinici e biofisici, e implementare una piattaforma tecnologica in grado di offrire un supporto personalizzato, sia in ambito ospedaliero che a domicilio. Un approccio integrato che combina medicina, tecnologia, sostenibilità e cura della persona. ReGenera nasce con l'intento di promuovere innovazione, digitalizzazione e salute personalizzata, nel rispetto dei principi di sostenibilità ambientale e inclusione sociale.



IEO members – let's get to know them better.

Fabio Santoro, Lab manager.



Da ragazzo avevo la passione per il volo: ho frequentato l'Istituto Tecnico Aeronautico Lindbergh Flying School, proprio qui vicino in via Curtatone. A 17 anni ho ottenuto il mio primo brevetto di volo, e a 18 il secondo, alla Pegasus Flight School a Fort Worth, in Texas.

Dopo il servizio militare in aeronautica — che ricordo come l'ultimo anno di vera vacanza — ho capito che fare il pilota non mi importava affatto, volevo fare ricerca, così mi sono iscritto a Scienze Biologiche. Era la prima metà degli anni '90, la virologia era in pieno fermento per l'HIV, affascinato dai virus, dopo la laurea ho iniziato a lavorare al San Raffaele, nell'Unità di Virologia Umana. Ho trascorso lì dieci anni intensi e bellissimi durante i quali ho conseguito il PhD e trascorso un anno a Bethesda, al NIHID, per una collaborazione con ricercatori come E. Berger, che ha identificato CXCR4 come co-recettore per l'HIV, P. Lusso, che ha scoperto RANTES come inibitore naturale

dell'HIV, e R. Gallo.

Nel 2007, con il progressivo calo dei fondi per la ricerca sull'AIDS, ho deciso di cambiare area scientifica e ho iniziato come postdoc allo IEO nel gruppo di Saverio Minucci. Ci sono rimasto fino alla fine del 2022. Anche quelli sono stati anni ricchi, con persone straordinarie... si rimane sempre un po' "SM". Così arriviamo a gennaio 2023, un altro nuovo inizio: divento Lab Manager! Il resto lo sapete.

Alla domanda "Com'è fare il Lab Manager?", rispondo: "Molto dinamico." Racchiude bene l'essenza del mio lavoro, che, tra alti e bassi, può sembrare complicato, caotico, impegnativo... ma nella maggior parte dei casi, mi rende felice, anche grazie voi.

IEO members – let's get to know them better.

Daniela Tosoni, ricercatrice.



Sono originaria di Roma, dove ho completato i miei studi universitari prima di trasferirmi all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), che ha rappresentato il centro della mia formazione professionale. Ho iniziato la mia carriera scientifica allo IEO come dottoranda, per poi proseguire come postdoc e successivamente come Staff Scientist nel gruppo di ricerca del Prof. Pier Paolo Di Fiore. Più recentemente, sono entrata a far parte del laboratorio di Tumori Ormono-Correlati e Biologia delle Cellule Staminali, guidato dal Prof. Salvatore Pece. Sono una biologa del cancro con un forte coinvolgimento nella scoperta e validazione clinica di biomarcatori nel tumore della mammella e della vescica. Il mio interesse per la ricerca traslazionale si è sviluppato nel corso degli anni, grazie alla stretta collaborazione con la clinica dello IEO, esperienza che mi ha mostrato concretamente quanto sia cruciale l'integrazione tra la ricerca e la pratica clinica. Il mio lavoro si concentra su due regolatori chiave: NUMB, un oncosoppressore coinvolto nella determinazione del destino cellulare, e CDK12, un oncogene con ruoli metabolici ed epigenetici. Nel tumore della mammella, la perdita di NUMB, mediata degradazione della proteina (attraverso il complesso CRL7FBXW8) o inattivazione dovuta a fosforilazione, altera i segnali p53/Notch, espandendo le cellule staminali tumorali e promuovendo la chemioresistenza. Nel tumore della vescica, la perdita di NUMB guida la progressione dalla malattia non muscolo-invasiva a quella muscolo-invasiva (NMIBC a MIBC), come conseguenza dell'attivazione trascrizionale del signaling di YAP via RHOA/ROCK, posizionando NUMB come

biomarcatore di malattia aggressiva e possibile target per terapie mirate anti-RHOA/ROCK/YAP. Parallelamente, studio come CDK12 riprogramma il metabolismo e controlla epigeneticamente i geni biosintetici, creando una dipendenza dalla via del folato/nucleotidi che rende i tumori sensibili a terapie con antimetaboliti, anche in contesti chemioresistenti. Attraverso lo studio di NUMB, CDK12 e le reti regolatorie ad essi correlate, il mio obiettivo è identificare vulnerabilità tumorali che siano al tempo stesso biologicamente rilevanti e clinicamente sfruttabili.

What's new in science?

Reducing inequalities in cancer care across Europe – the effort of the Europe-funded BEACON project.

Despite the remarkable advances in oncology of the past decades, with the development of advanced tools for early diagnosis and more effective therapies which enabled, in spite of the higher cancer incidence, to increase the number of cancer survivors, inequalities still exist across and within the different European countries. Reducing such disparities in healthcare is thus a priority, and several initiatives have been launched aimed at extending the same high-quality care to all patients, independently from geographic, cultural or socio-economic differences. For instance, immunotherapies and targeted therapies are poorly employed in several European countries, and next-generation sequencing (NGS)-based molecular analyses of tumor tissues, while being rather widespread in countries such as Denmark and Netherlands, are still poorly (if at all) employed in eastern countries such as Czechia and Slovakia.

The BEACON project is a EU-funded initiative ultimately aimed at addressing issues preventing the equal access of patients to care, emphasizing the notion that not only does equal cancer care require advances in research and drug development, but a more efficient healthcare system is also crucial. The BEACON project was established through a partnership involving the European Health and Digital Executive Agency (HADEA), Istituto Europeo di Oncologia (IEO), the European Alliance for Personalised Medicine (EAPM), Sporedata OU, Klinicki Bolnicki Centar Sestre Milosrdnice (SMUHC), and the University of Palermo (UNIPA). The ultimate goal of the BEACON project is to build a European network to ensure high quality diagnosis and the most effective treatments available, and at the same time promoting professional training, research, and clinical trials in Europe, by taking into consideration patients', healthcare providers', researchers' and policymakers' perspectives. In order to expand patients' access to care, several critical issues need to be addressed. There is still much to be done, but considerable progress has been made.

Regulatory approval procedure. The European regulatory agencies (EMA) modified the procedure for the

The Beacon project.

The Beacon project has been launched in 2021, funded by the European commission under the EU4Health programme, to build a European network aimed at guaranteeing high level healthcare –with advanced diagnostic approaches and the most effective treatments available– and at the same time promoting training, research, and clinical trials across Europe, by taking into consideration patients', healthcare providers', researchers' and policymakers' perspectives.

By leveraging digital technology, BEACON created a platform to foster the exchange of information, supporting clinicians in evidence-based treatment decisions, offering to researchers easy access to tools and resources to advance cancer research, and providing policymakers with key information. Most importantly, the platform offers straightforward multilingual information to patients. The platform is specifically designed for the different end-users, according to their needs. Information regarding healthcare facilities available at each hospital, as well as regarding hospital capacity and specialist expertise are collected and made easily available to patients, to support patients in taking informed decisions. Additionally, useful information and metadata on cancer databases are available for healthcare providers as well as hospital capacity information to aid researchers in identifying suitable healthcare facilities for conducting future clinical trials. Finally, key information for guiding policymakers' intervention is also collected.

(beaconcancer.org)

regulatory approval of new anticancer drugs, making it more flexible, to ultimately shorten the time needed for new drug approval – while keeping rigorous attention to safety and efficacy and maintaining a favorable benefit–risk profile. Changes include the use of single arm studies for rare cancers, and for clinical studies aimed at investigating efficacy of a new targeted treatment on the basis of a given molecular alteration, independently from the tumor type (tumor-agnostic); the use of new trial designs (such as umbrella, basket, platform trials) reflecting the evolving landscape in clinical research; accelerated regulatory decision (leveraging post-approval data collection); or by promoting initiatives supporting the early interaction among stakeholders (e.g. developers of new promising drugs and regulatory bodies) to speed up the evaluation and potential final approval. In this frame, collecting real world scientific evidence is crucial to be able to quickly establish potential safety of a new drug. Indeed, real world data address a critical issue, such as the inclusion of patients often excluded by clinical trial eligibility criteria (e.g. patients with comorbidities, elderly, or under the age of 18). Nonetheless, these patients are part of the “real world” population, and for them the access to new potentially effective drugs is often precluded. Therefore, real world clinical trials, together with patient-reported outcome tools –patient-reported outcome measures, PROMs–, may offer also to these patients the most innovative therapies, thus sustaining a more inclusive healthcare. In this context, the standardized collection of data (including both real world data and patient-reported outcome reports) at the European level is mandatory.

Finding sustainable financial models. Innovative drugs are often expensive; therefore, for an equal healthcare, finding financially sustainable models, which can help the national and regional healthcare systems, is important. To this aim, several European programs have been working to find the optimal solution for all stakeholders.

Overcoming socio-economic disparities. An actual inclusive healthcare must overcome the existing socio-economic disparities in the different European countries. Such disparities are evident, for instance, in the delay between market authorization (by regulatory bodies) of a given drug and the actual use in the different European countries. This delay is about 15 days or less in countries such as Denmark, Norway or Belgium, but it can reach over 500 days in Greece and Cyprus, *de facto* preventing equal access to therapies. Therefore, mechanisms in place in some countries that actually facilitate access to new drugs should be applied to all countries (e.g. conditional marketing authorization).

Promoting patient recruitment in clinical trials. Patients can access new therapies through the enrollment in clinical trials. Increasing the number of patients recruited in a clinical study can be achieved, for instance, by improving the dissemination of information about clinical trials (making search platforms such as clinicaltrials.gov or clinicaltrialsregister.eu, more user-friendly, and multi-language). Moreover, in this regard, a key aspect to be handled is related to the legislation regulating patient enrollment across European borders.

Expanding the number of excellence care centers. Increasing the number of care centers equipped with the required

Alex, can you write few words about umbrella, basket, platform trials?

Umbrella Trials: Evaluate multiple targeted therapies within one disease (e.g., lung cancer); patients are assigned based on molecular subtypes of the same cancer; each arm targets a different mutation/pathway in the same tumor type.

Basket Trials: Test a single therapy across multiple diseases sharing a common molecular feature; enroll patients with different tumor types but a shared biomarker or mutation; focus is on biomarker-driven efficacy regardless of cancer location.

Platform Trials: evaluate multiple therapies and/or disease subtypes in a continuous, adaptive design; allow for addition/removal of treatment arms over time without starting a new trial; often use shared controls and adaptive randomization to improve efficiency.

Conditional marketing authorization (CMA).

CMA is a fast approval for a new drug which is granted (by the regulatory body), despite the clinical data provided are not comprehensive as usual, due to the potential benefits provided, which outweigh the risks associated with the lack of some of the data typically required. Nonetheless, to be granted, a drug must meet specific criteria, which include the positive benefit-risk balance ([1](#), [2](#)).

expertise to deliver the most advanced cancer care (currently mostly concentrated in specific European areas) is also crucial. To this aim, the European Commission has been working to establish networks of care centers able to ensure high level diagnostics and therapy, independently from geographic location, and at the same time promoting collaboration for professional training, research, and clinical trials in Europe.

Promoting early diagnosis. An early cancer diagnosis is fundamental to deliver a timely care and maximize the chances of therapy success. Early diagnosis should thus be extended to all patients, regardless of geographic location and socioeconomic status, primarily focusing on patient education.

Defining a molecular mechanism through the bench work, testing the identified mechanism in preclinical models, and finally transforming such a knowledge into therapy, something that will save patient life –all patients’ life– is a path counting several logistic, political, financial issues; complex issues that, however, cannot be ignored, because access to the best therapies available is everyone’s right.

References. 1) Tearing down inequalities in the healthcare system across Europe: the BEACON project. *Chrysanthi Koukoutzeli, Giulia Ferraris, Veronica Coppini, Maria Vittoria Ferrari, Elisa Fragale, Dario Trapani, Ida Minchella, Roberto Grasso, Giuseppe Curigliano and Gabriella Pravettoni.* *Frontiers in Public Health*, 2025. doi: 10.3389/fpubh.2025.1520772. 2) The Beacon Wiki: Mapping oncological information across the European Union. *Veronica Coppini*, Giulia Ferraris, Maria Vittoria Ferrari, Dario Monzani, Margherita Dahò, Elisa Fragale, Roberto Grasso, Ricardo Pietrobon, Aline Machiavelli, Lucas Teixeira, Victor Galvão and Gabriella Pravettoni.* *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2025. doi: 10.1186/s12911-025-03015-6.

What's new in science?

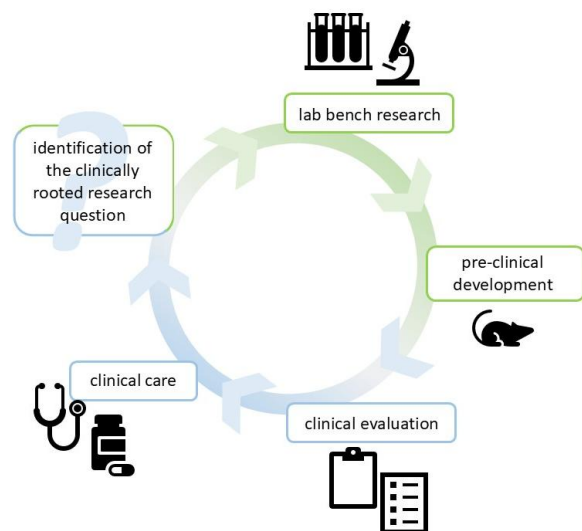
The bench-to-bedside research approach.

IEO founding principle lies in its bench-to-bedside approach to research. This approach implies the rapid translation of research results into actual patients' benefits, which practically means "transforming" data collected in a research lab into new treatments, new tools for disease diagnosis, prognosis, or monitoring, new strategies for disease prevention, to reduce the risk of disease. A key feature of this approach is that research questions are rooted in clinical needs; in other words, patients' needs guide clinicians and researchers into identifying and posing the right, key scientific question, and together find the solution, through collaboration, discussion, knowledge sharing. Communication is a fundamental requirement. Typically achieved through the interaction among academia, industry and care centers, institutes such as IEO simplify –and accelerate– the path, hosting both research and care, thus facilitating the interaction among researchers and clinicians. This approach allows science and medicine to proceed hand in hand.

The clinical-translational development path.

Once defined the clinical priorities and asked the scientific question, moving research results –arising from patients' needs– from the lab to the clinics requires a series of steps. First, researchers' work in the lab allows to identify, characterize and validate critical mechanisms enabling disease development and progression which, if therapeutically targeted, can arrest the disease. The mechanistic understanding is followed by a phase of preclinical development, during which, leveraging proper in vitro and in vivo disease models, efficacy and safety of pharmacological interference with the defined mechanisms is assessed. Then, clinical trials allow to assess safety and efficacy in human subjects. If, after the multiple testing phases, a therapy is deemed safe, regulatory approval (by agencies such as FDA, EMA, AIFA) is sought. If the regulatory review deems the new approach safe and effective, it is approved for the use in the general population, thus commercialized and made available to patients.

All these phases require time and funding, as well as compliance with specific regulatory criteria. Adequate disease models for preclinical validation, if not existing, must be set up, and it takes time. Clinical trials must be designed, approved, funded. Patients must be enrolled; results must be analyzed. All the steps needed for approval require accurate applications. Pricing and reimbursement issues must be dealt with. The initial discovery is just the beginning of the journey, yet the *conditio sine qua non*.



The bench-to-bedside approach in IEO.

According to this principle, collaboration among IEO clinicians and researchers has fueled several projects; among them, for instance, the IOLANTHE, OVA-PDM, PRESERVE, TOLERANT, microstyle studies.

How can ovarian cancer relapse be avoided? The **IOLANTHE** study –involving Cavallaro's group at the department of experimental oncology (DEO) and the IEO Gynecology Division headed by Nicoletta Colombo– designed a study aimed at addressing a current clinical need in the treatment of ovarian cancer patients, which is the high percentage of patients that, despite initially responding to treatment, eventually relapse. Driven by the need to find more effective treatments, capable of eradicating even the resistant disease and prevent relapse, clinicians and researchers set up a translational study that will exploit patient-derived cancer cells, isolated during surgery at IEO, to develop a cell culture system, the "patient avatars". These avatars, by

recapitulating the molecular features of patients' tumors, will allow to test different drugs and drug combination to find those able to kill all cancer cells.

How to avoid unnecessary treatment –and related toxicity– in likely non-responding patients? Another pressing need in gynecological cancer care is the identification of ovarian cancer patients that can benefit (responders) from currently available drugs such as PARP inhibitors. These drugs proved effective in treating patients carrying tumors characterized by a deficiency in the DNA damage repair mechanisms (HRD), thus causing the accumulation of unrepaired DNA damage, ultimately leading to cancer cell death. However, not all patients carrying this mutation respond to PARP inhibitors, calling for the identification of effective biomarkers allowing to identify the responders, thus avoiding unnecessary treatment –and potential related toxicity– in patients that, instead, will probably not respond, to find for them better treatment options. In the frame of the **OVA-PDM** project, IEO clinicians and DEO researchers will work together to address this issue, by using patient-derived ovarian cancer models to identify biomarkers of response.

How to define the most adequate treatment of oral lesions? Another example of the bench-to-bedside approach is in the collaboration between the IEO Head and neck division, headed by Mohssen Ansarin, and the Viruses and cancer research unit at the DEO, led by Susanna Chiocca. In the frame of this collaboration, clinicians and researchers have been focusing on a critical aspect of the treatment of head and neck cancer, such as pre-cancerous lesions which may or may not evolve into a malignant disease. These lesions are characterized by extreme heterogeneity, requiring in-depth characterization to define the most adequate treatment approach, tailored on the actual individual risk to develop the disease, thus allowing to avoid unnecessary overtreatment and improve patient quality of life. Therefore, clinicians and researchers joined forces to characterize oral disorders (pre-malignant, possibly evolving into neoplastic, lesions) by means of the most advanced technological tools, in order to standardize the procedure for sample collection, molecularly characterize the samples, and ultimately find biomarkers to categorize patients in risk classes.

The identification of biomarkers is critical for pre-malignant lesions as well as for the treatment of locally advanced tumors. Indeed, these patients can be treated with less aggressive approaches (such as induction chemotherapy followed by radiotherapy) to preserve the larynx and, in case of incomplete response, treated surgically. The surgical approach is more invasive and significantly damages patients' quality of life. In the frame of the **PRESERVE** study, IEO clinicians and researchers –in collaboration with the ASST Spedali Civili in Brescia– will perform a multi-omic tumor profiling to define prognostic tools aiding in the selection of the most adequate treatment, enabling to preserve the larynx with a less invasive surgery in patients with less aggressive tumors.

Is it possible to increase efficacy and reduce toxicity of radiotherapy? The **microstyle** project, originating from the collaboration between the IEO Radiotherapy division and the Molecular and Pharmaco-Epidemiology unit headed by Sara Gandini, aims at improving the efficacy and reducing toxicity of radiotherapy –widely employed in cancer treatment– in prostate cancer patients, by investigating the potential of a specific diet combined with regular exercise in influencing radiotherapy efficacy and related toxicity, through changes in the gut microbiome.

Can breast cancer incidence be reduced in patients at high risk due to specific genetic mutations? The collaboration between the IEO Division of Cancer Prevention and Genetics, headed by Bernardo Bonanni, and Sara Gandini's research group, also allowed to design a project –the **TOLERANT** study– aimed at addressing a specific clinical need, namely: Is there a way to reduce breast cancer incidence in those patients that, due to specific genetic mutations, are at high risk of developing the disease? Clinicians and researchers have been collaborating to answer this question, by testing whether low dose tamoxifen administration (a drug commonly used as preventive treatment for high risk breast cancer individuals), intermittent caloric restriction (two days per week) and lifestyle interventions (such as increased physical activity), either alone or in combination, may reduce the risk of breast cancer incidence, thus aiming to offer effective preventive strategies to patients, which may allow to avoid the disease.

What's new in science?

Histone proteins in cancer cell resistance to PARP inhibitors.

PARP inhibitors (PARPi) are targeted drugs “exploiting” vulnerabilities of cancer cells carrying specific gene mutations (synthetic lethality). PARPi lead to the accrual of unrepaired DNA damage that ultimately promotes cancer cell death, prolonging patient survival. However, patients often develop resistance to PARPi.

Main finding

Researchers delved into the mechanisms underlying PARPi activity and cancer cell acquired resistance and found that PARPi induce the release of histones –proteins involved in DNA packaging inside the cell nucleus– from the DNA. In the cytoplasm, NASP protein protects the released histones from degradation, ensuring a pool of histones to be used to meet the high demand of proliferating cancer cells, thus enabling cancer cell therapy resistance. They deciphered the underlying mechanism, and showed that the dual inhibition of PARP and NASP increases DNA damage and cancer cell death, proposing a novel potential effective combination therapy to overcome PARPi resistance.

Details

The authors found that, although the overall chromatin structure was unaffected, PARPi induced histone detachment from the DNA (to allow for DNA replication and cancer cell survival), resulting into reduced histone proteins on the DNA and increased histone abundance in the cytosol. PARPi-induced detachment of histones was needed for cancer cell survival. The INO80 protein complex was crucially involved in histone release after PARPi treatment; indeed, the loss of one of the protein components of the INO80 complex resulted in reduced histone accumulation in the cytoplasm and, by hindering the mechanism needed for PARPi-treated cancer cell resistance/survival, sensitized cells to PARPi. Notably, the effect of PARPi was tumor cell-specific (and unrelated to BRCA mutation).

While INO80 complex was needed for PARPi-elicited histone detachment from the DNA, NASP protein was a key factor for histone accumulation in the cytoplasm. Despite having no effect in untreated cells, NASP loss significantly impacted on PARPi-treated cancer cell survival. Indeed, when PARPi induced histone release (especially histone H3 and H4) from the DNA, their association with NASP protected them from (proteasome- or lysosome- mediated) degradation, leading to their accumulation in the cytoplasm and the generation of the histone pool critical for cancer cell survival. When NASP was lost, non-protected histones were degraded, leading to cell death: NAS-lacking cells re-acquired sensitivity to PARPi (independently from the genetic background).

NASP binding to histones was crucial for histone stabilization, protection from degradation, and accumulation in the cytoplasm after PARPi treatment. Indeed, mutations in the domains involved in NASP-histone binding, as well as in the domain involved in NASP dimerization, prevented histone protection from degradation, reducing the cytoplasmic histone pool. NASP loss resulted also in increased overall chromatin accessibility, reduced replication speed, increased DNA damage and PARPi-induced cell death.

In vivo, while NASP loss *per se* did not affect survival of transplanted cancer cells, it caused cell death upon PARPi treatment by altering histone turnover, ultimately delaying tumor growth. Degradation-resistant mutated histones rescued NASP loss-related PARPi sensitivity, indicating that the altered histone stability due to the loss of the chaperone NASP protein was the factor modulating PARPi sensitivity/resistance.

Consistently, NASP levels were high in patients with PARPi-resistant, advanced BRCA1/2-mutated breast cancer.

Conclusions

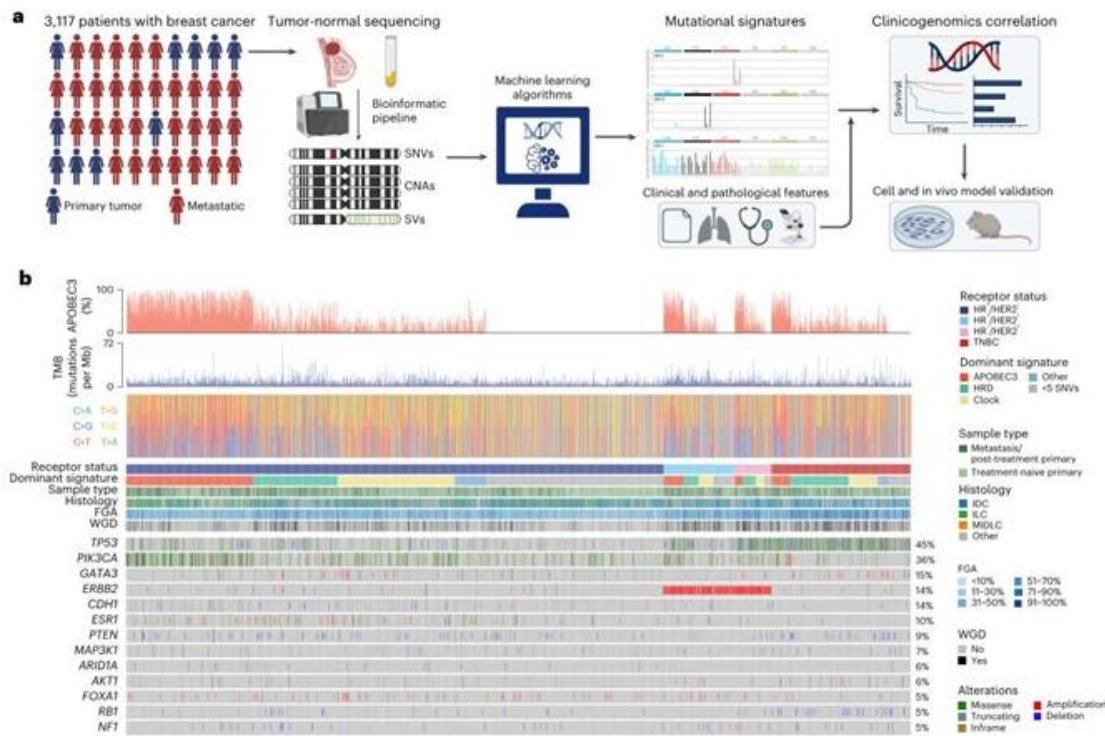
Researchers unveiled a new mechanism deployed by cancer cells to overcome PARPi-induced DNA damage accrual and become resistant. Histone release from the DNA –induced by the INO80 protein complex– and their accumulation in the cytoplasm –due to NASP protein– confer to cancer cells resistance to PARPi. Therefore, NASP is crucial for PARPi-treated cancer cell survival, and targeting this mechanism, by interfering

with NASP activity (and thus histone turnover), may represent an innovative strategy to overcome PARPi resistance and enhance antitumor efficacy, eradicating also treatment-resistant cells.

Reference. NASP modulates histone turnover to drive PARP inhibitor resistance. Sarah C. Moser, Anna Khalizieva, Josef Roehsner, Elisabeth Pottendorfer, Milo L. Kaptein, Giulia Ricci, Vivek Bhardwaj, Onno B. Bleijerveld, Liesbeth Hoekman, Ingrid van der Heijden, Simone di Sanzo, Alexander Fish, Aleksandra Chikunova, Judith H. I. Haarhuis, Roel Oldenkamp, Luisa Robbez-Masson, Justin Sprengers, Daniel J. Vis, Lodewyk F. A. Wessels, Marieke van de Ven, Stephen. Pettitt, Andrew N. J. Tutt, Christopher J. Lord, Benjamin D. Rowland, Moritz Völker-Albert, Francesca Mattioli, Thijn R. Brummelkamp, Abdelghani Mazouzi & Jos Jonkers. Nature 2025. doi.org/10.1038/s41586-025-09414-z.

What's new from IEO researchers?

APOBEC3 mutations in breast cancer resistance to therapy.



Adapted from Gupta, Gazzo et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

Endocrine and targeted therapies (e.g. CDK4/6 inhibitors, HER2 inhibitors, PI3K inhibitors) are commonly employed for the treatment of breast cancer. However, genetic mutations, such as NF1 or HER2, can cause therapy resistance. Therefore, an in-depth understanding of the mechanisms of resistance is needed in order to define new and effective therapeutic approaches against resistant cancers.

In a recent paper by Gupta, Gazzo et al., the authors, including Giuseppe Curigliano –head of the Early Drug Development for Innovative Therapies division at IEO and IEO vice-scientific director–, co-supervised by Antonio Marra –IEO clinician–, found that mutations induced by alterations of the APOBEC3 gene promote breast cancer therapy resistance, by inducing genomic instability and mutations in specific genes of resistance. Their results show APOBEC3 being frequently mutated already in the primary tumor of patients that later on develop resistance, and several other mutations in the metastatic (resistant) tumors. Once confirmed the active role of APOBEC3 in inducing therapy resistance and unveiled the underlying molecular mechanism, they evaluated the possibility of exploiting this knowledge to defeat therapy resistance in cancer cells. Since APOBEC3 alterations cause mutations in the PI3K gene and an overall increased number of mutations (the so-called tumor mutational burden, TMB, which usually confers sensitivity to immunotherapy) they evaluated the effects of anti-PD1 immunotherapy among APOBEC3-mutated breast cancer patients, confirming its efficacy in prolonging patient survival.

Therefore, these results, on one side, propose APOBEC3A as a biomarker to identify, by means of primary tumor analysis, breast cancer patients likely to develop resistance to endocrine and target therapy; on the other side, suggest that APOBEC3 could represent a novel therapeutic target against therapy resistance, further

highlighting the relevance of the molecular characterization of the tumor to provide patients with the most adequate treatment.

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

The authors characterized the mutational profile of over 3000 (HR+/HER2-, HR+/HER+, HR-/HER2+, TNBC) patients' samples. For these patients, detailed clinical information was available. Their analyses revealed the prevalence of APOBEC3 (A and B; APOBEC3A and B are enzymes involved in innate immunity against viral infections) mutations, in both primary and metastatic samples.

APOBEC3 alterations caused genomic instability and induced mutations in specific genes promoting therapy resistance. Indeed, when they overexpressed in breast cancer cell lines lacking endogenous APOBEC3, an inducible, catalytically inactive form of APOBEC3A and B enzymes, they failed to detect altered APOBEC3-associated mutations which, instead, characterized patients' clinical samples and cells overexpressing the catalytically active form of APOBEC3. The latter ones also displayed increased genomic instability (exhibiting higher TMB, CNAs, SNVs, indels). Moreover, APOBEC3-mutated (HR+/HER2-metastatic, post-treatment) tumor samples were enriched in mutations in specific genes such as PIK3CA, CDH1 and KMT2C, as well as (though at lower frequency) NF1 and ZFH3, ARID1A and ESR. By analyzing APOBEC3-mutated primary vs matched metastatic clinical samples, they observed that while APOBEC3 mutations were usually already present in primary samples, APOBEC3-induced mutations were only detectable in the metastatic samples, indicating an active role of APOBEC3 in inducing these mutations and therapy resistance. Indeed, HR+/HER2- APOBEC3-mutated metastatic breast cancer patients (treated with first-line endocrine therapy) had lower progression-free survival (PFS), suggesting that the

genomic instability accompanying APOBEC3 mutations conferred resistance to standard therapy. Cell lines overexpressing the catalytically active form of APOBEC3 acquired resistance to (different types of) therapy more rapidly than those lacking APOBEC3 or expressing the catalytically inactive form, demonstrating the causal relation – rather than only a correlation – between APOBEC3 activity and therapy resistance: The –altered– APOBEC3 activity was sufficient to promote therapy resistance.

Therefore, their results indicate an active role of APOBEC3 in breast cancer resistance to endocrine therapy. Due to the current absence of specific APOBEC3-targeted therapeutics, they assessed whether using the treatments commonly employed for tumors carrying the APOBEC3-*induced* mutations could be a viable approach, which means whether APOBEC3-induced PI3K-mutated tumors could be effectively treated with PI3K inhibitors, or whether tumors with APOBEC3-induced high TMB could be efficiently treated with anti-PD1 immunotherapy. By analyzing clinical data, they found that patients with mutated APOBEC3 and high TMB treated with anti-PD1 therapy had a longer PFS; similarly, they also found some responders among APOBEC3-mutated patients treated with PI3K inhibitors.

Notably, as APOBEC3 alterations were already present at early time points, namely in primary samples, before therapy resistance (meaning that it was not a *de novo* acquired mutation), APOBEC3 may be exploited to identify patients that, through the induction of specific mutations, are at high risk of becoming therapy resistance.

Reference. APOBEC3 mutagenesis drives therapy resistance in breast cancer. Avantika Gupta #, Andrea Gazzo #, Pier Selenica, Anton Safonov, Fresia Pareja, Edaise M da Silva, David N Brown, Hong Shao, Yingjie Zhu, Juber Patel, Juan Blanco-Heredia, Bojana Stefanovska, Michael A Carpenter, Yanjun Chen, Isabella Vegas, Xin Pei, Denise Frosina, Achim A Jungbluth, Marc Ladanyi, Giuseppe Curigliano, Britta Weigelt, Nadeem Riaz, Simon N Powell, Pedram Razavi, Reuben S Harris, Jorge S Reis-Filho, Antonio Marra*, Sarat Chandarlapaty*. Nat Genet 2025. doi: 10.1038/s41588-025-02187-1.

What's new from IEO researchers?

Delving into gut microbiome-colorectal cancer interaction: Are we ready for a non-invasive microbiome-based colorectal cancer screening?

Tumor development results from the interplay between cell-intrinsic factors –such as gene mutations, chromosome or gene expression alterations– and cell-extrinsic factors –namely microenvironmental factors linked to immune system activity. More recent studies indicate that some gut microbial species are involved in the onset and development of colorectal cancer (CRC), and the correlation between specific gut microbiome species and CRC have been exploited to define “microbiome signatures” distinguishing CRC patients and healthy controls.

Moreover, ongoing studies have been exploring the potential of microbiome signatures for CRC staging.

In a recent paper by Gianmarco Piccinno et al., the authors, headed by Nicola Segata –Group Leader of the department of experimental oncology of IEO and full professor at the University of Trento–, Curtis Huttenhower, Alessio Naccarati, Eva



Photos ©Lucio Tonina

Prof Segata, how far we are from translating these findings to the clinical setting?

“From the methodological and technological viewpoint, we now have everything to offer a cost-effective metagenomic testing for colorectal cancer screening programs, and we are just performing the latest validation in a large cohort, to hopefully confirm the accuracy of the predictions”.

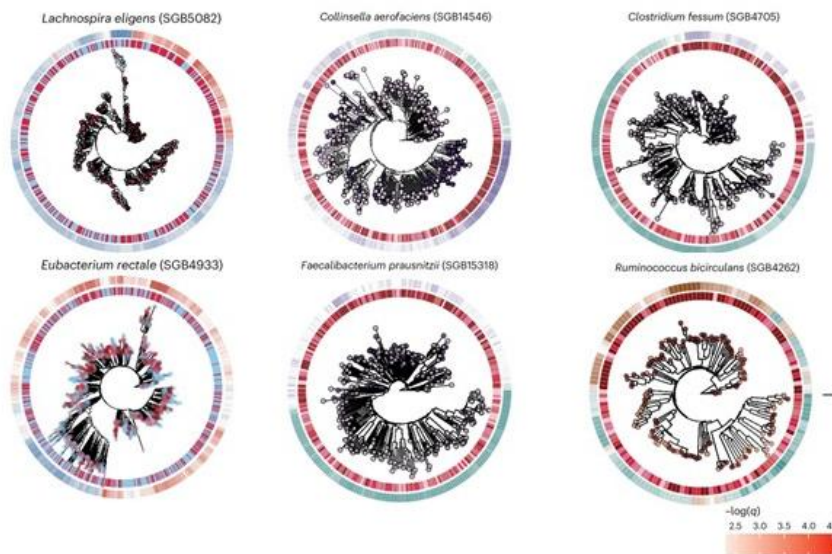
Budinska, exploited metagenomic approaches to analyze, at high resolution, the microbiome species involved in the process of benign-to-malignant transformation, demonstrating that the presence of typically oral species in the gut are associated with CRC. They also showed that species-level analyses of the gut microbiome can distinguish cancer patients from healthy subjects quite accurately, as well as the different tumor stages. Indeed, they found species/level biomarkers in patients’ gut via stool metagenomic analyses and demonstrated that machine learning-based tools can be leveraged as disease-discovery tools.

Although the study was not set up to establish causal relationships that could enable in the future new therapeutic approaches, these results highlight that gut microbiome analyses can be leveraged as predictive tools, indicating that a gut microbiome-based non-invasive screening of gut dysbiosis could be soon used clinically for the early identification of CRC patients.

TELL ME MORE!

By integrating existing –and new– datasets of metagenomic sequencing of stool samples from

CRC patients (some of them were part of the ONCOBIOME initiative; newsletter n. 7), with



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

information on tumor stage and location (right vs left colon) and healthy controls, the authors assembled the largest existing database on CRC, allowing them to collect robust results. By using their previously developed computational tool – MetaPhlAn 4–, samples were characterized at high resolution, down to the single species of the microbiome.

Analyses of the overall gut microbiome richness (namely, the number of different species in the gut) showed that only the fraction of typically oral species present also in the gut –oral-to-gut introgression score– appeared different according to the different tumor stages and location. Indeed, while no significant correlation was found between *richness* of gut microbiome species and CRC stage, they observed differences of oral-to-gut introgression in CRC patients vs controls, in early vs late stage, in right vs left colon.

Some gut microbiome species correlate with CRC stage and location. Detailed analyses of the gut microbiome species revealed remarkable differences in control vs CRC microbiomes (confirming, in this large cohort, previous data). They found differences, in terms of species abundance, in the gut microbiome of patients with benign vs malignant lesions (specifically, ctrl/adenomas vs early/late carcinoma), highlighting that microbiomes start to differentiate already in the very early phases of the disease. Moreover, these analyses distinguished the different stages of tumor progression (namely, from stage I to stage IV). Some bacterial species were abundant at all tumor stages; for others, their

abundance started to increase at stage I and kept growing towards stage IV. They also identified the specific species differentially abundant in the different tumor stages: 17 species were differentially abundant in late CRC, only 4 in early stage.

They also found few differentially abundant species in fecal samples from left vs right CRC, highlighting that the tumor location slightly affects gut microbiome composition.

Analyses of the microbial genes enriched in the gut of

CRC patients as compared to healthy controls revealed the high presence of the cutC gene (key enzyme in the pathway responsible for the conversion of choline into trimethylamine); over 200 metabolic pathways associated with CRC; several enzymes; pathways associated with ammonia production. Previous studies have highlighted increased ammonia levels in CRC microenvironment, suggesting that the gut microbiota may be involved in ammonia regulation in the tumor microenvironment. Of note, previous studies showed that ammonia can reduce T cell activity (cell exhaustion).

Notably, they found several CRC-related gut microbiome species that were also correlated with cardiometabolic risk, Crohn disease and immune diseases.

Machine learning tools to predict CRC presence.

Their study also confirmed that machine learning (ML) tools leveraging metagenomic gut microbiome data can be used as predictive tools, thus potentially exploitable for non-invasive CRC screening. Indeed, by testing three different previously developed ML tools, they showed that if trained on adequately large and diverse datasets, these tools are sufficiently reliable. Interestingly, they found that the predictive power of the ML tools tested largely depended on the presence, in the gut microbiome, of typically oral species, underlining the predictive relevance of the presence of oral species in the gut, for CRC.

CRC biomarker-species. By leveraging their huge dataset, they identified gut microbiome species

serving as CRC biomarkers. Indeed, they found that some (bacterial) species were more abundant in CRC and some more abundant in healthy controls (no differences regarding eukaryotic species were scored), and a considerable fraction of these

biomarker-species of CRC were typically oral, while no oral species were associated with controls, further highlighting the key impact of the presence of oral bacteria in the gut.

Reference. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. Piccinno G, Thompson KN, Manghi P, Ghazi AR, Thomas AM, Blanco-Míguez A, Asnicar F, Mladenovic K, Pinto F, Armanini F, Punčochář M, Piperni E, Heidrich V, Fackelmann G, Ferrero G, Tarallo S, Nguyen LH, Yan Y, Keles NA, Tuna BG, Vymetalkova V, Trompetto M, Liska V, Hucl T, Vodicka P, Bencsiková B, Čarnogurská M, Popovici V, Marmorino F, Cremolini C, Pardini B, Cordero F, Song M, Chan AT, Derosa L, Zitvogel L, Huttenhower C, Naccarati A, Budinska E, Segata N. Nat Med 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03693-9.

What's new from IEO researchers?

Leveraging cancer cell metabolism to monitor response to sorafenib treatment in liver cancer.

Liver cancer patients are usually asymptomatic in the early stages of the disease and, therefore, the disease is often diagnosed in the advanced stages, making the treatment more challenging. In addition to chemotherapy, the most widely used systemic treatment for liver cancer is sorafenib, a multi-kinase inhibitor. However, despite sorafenib antitumor efficacy, cancer cells frequently develop resistance, resulting in disease progression. Predicting sorafenib efficacy and early identifying the emergence of sorafenib resistance is thus critical to adapt and optimize treatment, by personalizing therapeutic strategies.

In a recent paper by Silvia Pedretti et al., the authors headed by Nico Mitro –Group leader at the department of experimental oncology of IEO and professor at the University of Milan–, by exploring the mitochondria-related mechanisms underlying cancer cell response to sorafenib and emergence of therapy resistance, identified biomarkers allowing to monitor cancer cell response to therapy, predicting the emergence of therapy resistance.

Indeed, they demonstrated that sorafenib exerts its anticancer activity by interfering with mitochondrial function (specifically, interfering with oxidative phosphorylation by disrupting the assembly of the electron transport chain). Sorafenib-induced loss of mitochondrial function leads to cancer cell adaptation, through a deep metabolic reprogramming (towards glycolysis). However, the metabolic reprogramming leads to the accumulation of toxic metabolism byproducts, in turn inducing cancer cell death (by ferroptosis). Conversely, sorafenib-resistant cells deal with the accumulation of toxic metabolism byproducts by differently reprogramming their metabolism, successfully coping with oxidative stress, modulating lipid metabolism, ultimately preserving cell membrane integrity and avoiding cell death. The metabolic changes induced by sorafenib treatment alter the blood levels of molecules such as D-lactate and glycerol. These molecules can therefore serve as biomarkers of liver cancer cell response to sorafenib, indicating efficacy and resistance, respectively. Within a precision medicine frame, these results provide knowledge that, if applied in a clinical setting, may allow for a more personalized treatment approach of liver cancer patients.

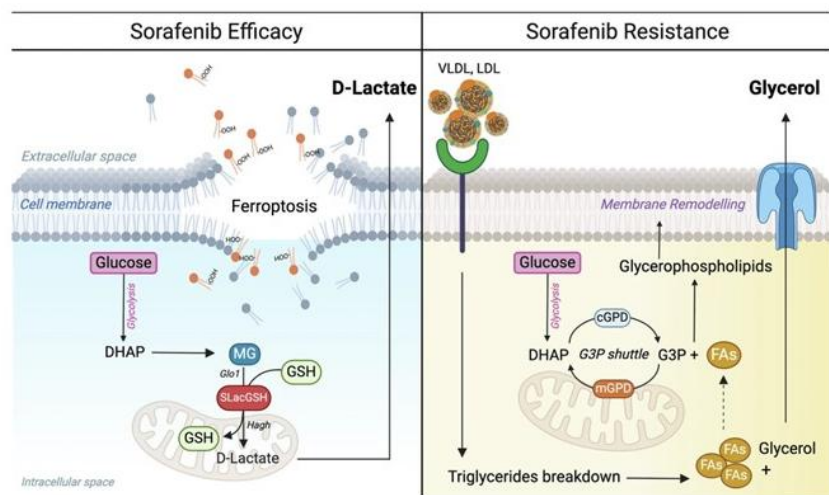


Figure from Pedretti et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

TELL ME MORE!

Sorafenib interferes with mitochondrial activity.

Mitochondrial function is known to be inhibited by sorafenib. By using sorafenib-resistant liver cancer cell lines, the authors showed that sorafenib

indeed inhibited electron transport chain activity, thus reducing mitochondrial function (despite slightly increasing mitochondrial DNA content) and damaging the mitochondrial network, overall

shifting mitochondrial metabolism from OxPhos to glycolysis.

Sorafenib-resistant cells change their metabolism to avoid ferroptosis-mediated cell death. Sorafenib-resistant cancer cells managed to survive sorafenib-elicited mitochondrial dysfunction, through a deep metabolic reprogramming/adaptation. Indeed, the authors showed that in sorafenib-sensitive cells, treatment-induced metabolism reprogramming (from Oxphos to glycolysis) led to the accumulation of byproducts of glycolysis, which became toxic. One of the byproducts of glycolysis is D-lactate, which is normally at low levels in cells but increased upon sorafenib treatment, inducing (ferroptosis-mediated) cell death. Conversely, sorafenib-resistant cells were able to cope with high D-lactate-related toxicity by redirecting the precursors of this toxic metabolite towards other metabolic routes, thus reducing its intracellular concentration and suggesting that higher extracellular D-lactate levels may represent a biomarker of sensitivity to sorafenib.

Consistently, in liver cancer patients treated with sorafenib, D-lactate levels in the blood were higher in responders, indicating that measuring D-lactate levels can be a way to monitor sensitivity to sorafenib.

Sorafenib-resistant cells efficiently manage oxidative stress and modify lipid metabolism to avoid ferroptosis-mediated cell death. The metabolic reprogramming of sorafenib-resistant cells included an increased antioxidant activity, which contributed to reduce oxidative levels. Disrupting these sorafenib-induced antioxidant pathways sensitized sorafenib-resistant cells to sorafenib treatment. The increased antioxidant ability, along with the lipid metabolism reprogramming, contributed to sorafenib-resistant cancer cells ability to avoid ferroptosis-mediated cell death, survive and become resistant. Right after sorafenib treatment, cells underwent an increase in oxidative stress and membrane lipid peroxidation –a marker of ferroptosis; however, with the emergence of sorafenib resistance, the

increase of antioxidant defense led to a reduction of overall oxidative stress, and cancer cell survival. In-depth studies of the role of lipid metabolism in this mechanism showed that, upon sorafenib treatment, cancer cells significantly modified membrane lipid composition, by interfering with lipid metabolism, to avoid ferroptosis in order to survive and become resistant, suggesting that lipid metabolism may represent a therapeutically exploitable cancer cell vulnerability.

Interestingly, sorafenib-resistant cells failed to produce endogenous lipids required for the synthesis of lipid membranes, thus requiring exogenous lipids to survive. In particular, some specific lipids –such as triglycerides and free-fatty acids rather than cholesterol– contributed to increase cell resistance to sorafenib. Central to this process is the ability of sorafenib-resistant cells to divert glycolytic products toward glycerol rather than D-lactate, with glycerol serving as the backbone for membrane phospholipid synthesis.

Alex, can you write few words about ferroptosis?

“Ferroptosis is a distinct form of regulated cell death driven by iron-dependent lipid peroxidation. Unlike apoptosis or necrosis, it is characterized by the accumulation of reactive oxygen species (ROS) within cell membranes, leading to oxidative damage and cell death. Ferroptosis has been implicated in cancer, neurodegenerative diseases, and ischemia-reperfusion injury, making it an important target for therapeutic research.”

Metabolic biomarkers of sorafenib resistance. Finally, they observed higher levels of glycerol in the culture medium of sorafenib-resistant cells and higher levels of glycerol in the blood of sorafenib-treated patients not responding to treatment, underlining the potential role of glycerol as biomarker of sorafenib resistance in liver cancer, underscoring the critical role of lipid metabolism in this phenotype.

Reference. D-lactate and glycerol as potential biomarkers of sorafenib activity in hepatocellular carcinoma. Pedretti S, Palermo F, Braghin M, Imperato G, Tomaiuolo P, Celikag M, Boccazzi M, Vallelonga V, Da Dalt L, Norata GD, Marisi G, Rapposelli IG, Casadei-Gardini A, Ghisletti S, Crestani M, De Fabiani E, Mitro N. Signal Transduct Target Ther. 2025. doi: 10.1038/s41392-025-02282-z.

What's new from IEO researchers?

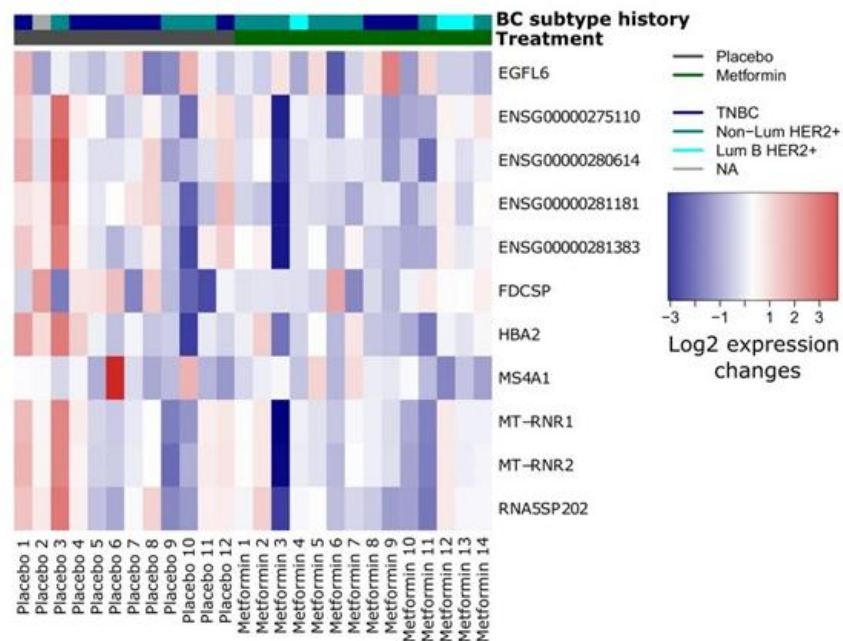
Metformin administration against breast cancer relapse – a pilot study.

Overweight and type2diabetes (T2D) women surviving breast cancer are at higher risk of recurrence. Insulin and estrogen levels as well as inflammation have been linked to tumor growth. Insulin involvement in tumor growth has led to hypothesize that interfering with insulin signaling, with metformin (a common anti-diabetic drug), could counter tumor progression. Indeed, antitumor effects of metformin have been observed in obese and T2D patients.

Is metformin also effective in breast cancer *relapse*?

By using patient data collected within the MetBreCS trial –in which researchers performed a transcriptional analysis of breast tissue from pre- and post- menopausal breast cancer survivors receiving metformin– the authors, including IEO researchers Sara Gandini, Bernardo Bonanni, Harriet Johansson and Federica Bellerba, evaluated whether metformin reduced cell proliferation of healthy breast tissue of obese survivors. Through the analysis of gene expression profile of patients at baseline and at the end of 1-year metformin administration, and the integration of such data with information regarding blood levels of steroid hormone and metabolites, their final goal was the identification of pathways altered by metformin treatment.

With this work, the authors investigated, for the first time, by gene expression analysis, the potential preventive effect of metformin administration in breast cancer relapse. Their results suggest that metformin might affect the expression levels of some genes in breast tissue that prevent cancer initiation, thus avoiding



Adapted from Strømmland et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

Yi, can you write few words about Metformin?

“Metformin is an oral medication that works by improving insulin sensitivity and reducing hepatic glucose production. It is often the first-line treatment for diabetes due to its efficacy, safety profile, and potential cardiovascular benefits. Beyond diabetes, metformin has been studied for its effects on weight management, polycystic ovary syndrome (PCOS), and its possible role in cancer prevention. Recent research continues to explore metformin's mechanisms and broader therapeutic applications, including in aging.”

cancer recurrence, as well as modulate the systemic levels of some metabolites in turn involved in cancer growth.

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

To define the effect of metformin on breast tissue gene expression in post-menopausal women, the authors performed RNAseq before and after metformin administration. Gene expression analyses at the end of 1-year metformin treatment showed a different expression level –as compared to placebo-treated patients– of some genes: MS4A1, MT-RNR1, MT-RNR2, HBA2 were downregulated after metformin administration, while EGFL6 and FDCSP were downregulated in the placebo group. EGFL6 gene is associated with cancer cell proliferation and migration and promotes epithelial-to-mesenchymal transition. FDCSP gene is typically overexpressed in ovarian, endometrial, breast, prostate tumors, where it contributes to cell migration and metastatic dissemination.

Then, they measured metabolite levels in the blood. They found, after metformin treatment, a

decrease of arginine and citrulline. Arginine is synthesized from citrulline. Although high arginine levels are known to be correlated with greater antitumor immune system activity, arginine is also known to modulate several tumor-related processes. Indeed, their analyses revealed a reduced cell proliferation associated with the lower citrulline levels following metformin treatment.

Estrogen levels in the blood were also decreased after metformin administration, as well as several other metabolites, whose levels specifically correlated with the lower estrogen levels. The blood metabolites whose altered levels after metformin were specifically linked with estrogens, in turn correlated with the (metformin-related increased) expression of genes such as CYP11A1 and CYP1B1, which are known to regulate the metabolism of steroid hormones.

Reference. Effect of metformin and lifestyle intervention on adipokines and hormones in breast cancer survivors: a pooled analysis from two randomized controlled trials. *Harriet Johansson, Federica Bellerba, Debora Macis, Bjørn-Erik Bertelsen, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Valentina Aristarco, Kristin Viste, Gunnar Mellgren, Giulia Di Cola, Jemos Costantino, Augustin Scalbert, Dorothy D Sears, Sara Gandini, Andrea DeCensi, Bernardo Bonanni.* Breast Cancer Res Treat 2024. doi: 10.1007/s10549-023-07241-2.

What's new from IEO researchers?

Protein signatures of ovarian cancer stem cells.

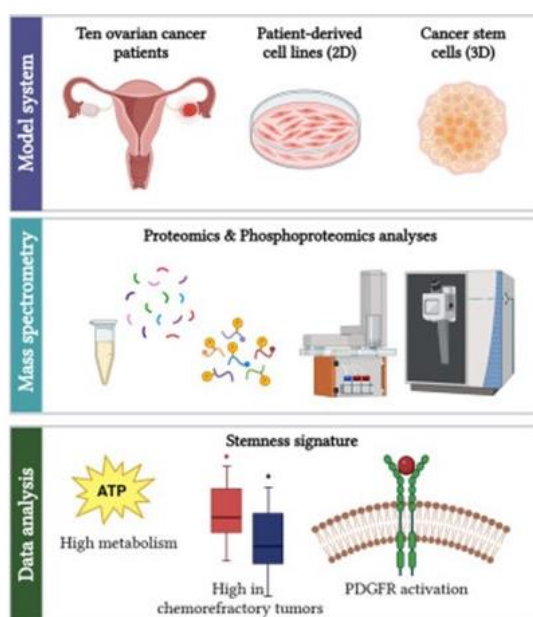


Image from Franciosa et al., an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.

An effective therapy requires the in-depth understanding of the molecular mechanisms associated with cancer onset and progression. Cancer stem cells (CSCs), the subpopulation of cells within the tumor mass responsible for tumor progression and therapy resistance, represent the ideal target for cancer eradication.

To be studied, CSCs are typically functionally isolated, namely exploiting their ability to fuel tumor growth. However, reliable protein biomarkers allowing for the precise identification of CSC among all other cells within the tumor mass, on one side, would provide useful tools for cancer research, for CSC isolation and further characterization and, on the other side, would offer new potential targets to be exploited with therapeutic purposes. To identify markers/targets of ovarian CSCs, in a recent paper by Franciosa et al., researchers headed by Ugo Cavallaro –Director of the Gynecological Oncology Research Unit at the Department of Experimental Oncology of IEO–, leveraging patient-derived 3D cultures of ovarian cancer, enriched in CSCs, performed a characterization of the proteomic and phosphoproteomic profiles of CSCs, identifying biomarkers and putative novel therapeutic

targets to be potentially exploited, in the future, for the treatment of ovarian cancer.

By showing that ovarian CSCs have typical and unique features, distinguishing them from other cancer cells, “summarized” in two stemness signatures, the authors provide a deeper understanding of ovarian CSC biology and offer useful tools for cancer research, to be potentially exploited in the future with therapeutic scope. In particular, this work highlights that the presence and activity of a specific protein –PDGF– is crucial for survival of ovarian CSCs and, *in vitro*, it can be pharmacologically inhibited with two drugs largely used in the clinical setting –Axitinib and Imatinib– blocking CSC proliferation, indicating the potential of a repurposing approach of these drugs for ovarian cancer treatment.

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

Patients-derived tissue samples were cultured either in 2D adherent conditions or as 3D spheroids. 3D cultures are known to be enriched in CSCs, as confirmed by four different approaches (namely, qRT-PCR for known markers of stemness, immunohistochemistry, functional sphere formation assay, RNAseq).

By mass spectrometry-based proteomic analysis of the two conditions –CSC-enriched 3D spheroids and 2D cultures– they found a number (595) of

differentially abundant proteins (DAPs). In particular, they observed a greater abundance of GPNMB and CHI3L1 proteins (whose higher gene expression levels have been previously associated with poorer patient overall survival and progression-free survival). Among all the DAPs, they focused on those proteins that were totally absent in one condition or in another (that is, 11 proteins in CSC-enriched 3D cultures and 34 in 2D cultures). These proteins represented signatures of

stemness (STEM_UP and STEM_DN). Interestingly, among them, the MGP protein –which the

supporting the link between stemness and chemoresistance.



Cavallaro Lab

Cavallaro group has previously reported as a stemness-driving protein– was only present in CSCs of ovarian tumors. By applying this signature to published proteomic data obtained from cells progressively losing stemness traits, they observed a progressive reduction in the abundance of proteins of the signature, demonstrating the reliability of their protein stemness signatures. Despite the identification of stemness signatures shared among the CSC-enriched cultures derived from 10 different patients, the authors observed differences, among all the patients, in terms of activation of stemness-associated pathways, highlighting the (well known) inter-patient heterogeneity. Notably, their analyses revealed an increased abundance of proteins of the stemness signatures in data derived from refractory ovarian cancer patients, further

“the authors provide a deeper understanding of ovarian CSC biology and offer useful tools for cancer research, to be potentially exploited in the future with therapeutic scope”

By specifically focusing on differentially regulated cell pathways in cancer stem cells – CSCs– as compared to non-stem cancer cells –non-CSCs–, they found, in CSCs, the upregulation of pathways associated with extracellular matrix remodeling and, in non-CSCs, the downregulation of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). As EMT is considered a crucial cell process for cancer stem cells, these data further support the stemness identity of these cells. Metabolism-related pathways

were also differently regulated in CSCs vs non-CSCs, with up-regulation of carbohydrates- and lipids- related processes as well as oxphos in CSCs, and glycolysis upregulation in non-CSCs, further highlighting the unique metabolic phenotype of CSCs as compared to non-CSCs.

To get further insights into signaling activation in CSCs, they focused on the phosphoproteome (namely, the ensemble of phosphorylated proteins within the cell), unveiling differences in CSCs as compared to non-CSCs: Numerous (1500) proteins were indeed differentially phosphorylated –and

activated– in CSCs as compared to non-CSCs. In particular, not only was PDGFRA protein expression level increased, but it was also more phosphorylated –and activated– in CSC-enriched spheres as compared to non-CSCs. Inhibition of PDGFR with Axitinib or Imatinib impaired CSC ability to sustain growth of 3D cultures, supporting the involvement of PDGFR in ovarian cancer stem cell survival and proliferation.

Reference. Quantitative Proteomics and Phosphoproteomics Analysis of Patient-Derived Ovarian Cancer Stem Cells. *Giulia Franciosa, Valentina Nieddu, Chiara Battistini, Miriam Caffarini, Michela Lupia, Nicoletta Colombo, Nicola Fusco, Jesper V Olsen, Ugo Cavallaro.* Mol Cell Proteomics 2025. doi: 10.1016/j.mcpro.2025.100965.

What's new from IEO researchers?

Through the use of organotypic cultures, new drug combinations identified in ovarian cancer.

Prognosis of ovarian cancer patients is tightly linked to the presence of metastases, tumor recurrence and chemoresistance, which are due to both cell-intrinsic features of cancer cells as well as to tumor microenvironmental factors.

In a recent paper, in the frame of an international collaboration involving Ugo Cavallaro –Director of the Research Unit of Gynecological Oncology at the Department of Experimental Oncology of IEO– and Chiara Battistini –researcher in Cavallaro's group– the authors exploited a 3D culture system including patient-derived ovarian cancer cells as well as components of the tumor microenvironment such as stromal cells and extracellular matrix, to screen a number of FDA-approved compounds. Their screening, and the ensuing validation in *in vivo* preclinical models, revealed specific drug combinations –navitoclax and omipalisib; navitoclax and YM155; omipalisib and YM155– which, when administered along

with carboplatin, effectively inhibited cancer cell proliferation and survival, as well as adhesion and capability to invade surrounding tissues, and thus migrate and form metastases, with no toxicity on healthy stromal cells. That resulted in reduced metastatic burden and increased survival of *in vivo* preclinical models.

The identification of proper model systems enabling to accelerate experimental activities and minimize the use of lab animals is a highly debated issue in science. This *in vitro* system includes some critical components of the ovarian cancer microenvironment and, in principle, may be cost-effectively used for screening purposes in different tumor types. In this work, by leveraging this system, the authors identified three new potential drug combinations, on one side, supporting the reliability and robustness of the system, on the other side, proposing new putative carboplatin-based treatments for ovarian cancer, able to kill both stem and non-stem component of the tumor, and thus potentially capable of completely eradicating the disease"

"the authors identified three new potential drug combinations, on one side, supporting the reliability and robustness of the system, on the other side, proposing new putative carboplatin-based treatments for ovarian cancer, able to kill both stem and non-stem component of the tumor, and thus potentially capable of completely eradicating the disease"

Navitoclax is a Bcl-xL inhibitor which, in a clinical setting, has proven effective in reducing tumor progression when administered alone or in combination with other drugs.

Omipalisib is a potent and selective inhibitor of the PI3K/mTOR pathway. Previous studies in cell cultures demonstrated its efficacy in killing specifically the ALDH-high ovarian cancer stem cell subpopulation.

YM155 is a drug inducing DNA damage and cell death, which has been previously tested clinically for metastasis treatment, both as single agent or in combination with other therapeutics such as docetaxel, paclitaxel, carboplatin. In ovarian cancer, YM155 has been demonstrated to sensitize cancer cells to platinum- and taxol-based therapies by acting on the DNA repair system and increasing cell death, with no toxicity on healthy hepatocytes when combined with navitoclax.

combinations, on one side, supporting the reliability and robustness of the system, on the other side, proposing new putative carboplatin-based treatments for ovarian cancer, able to kill both stem and non-stem component of the tumor, and thus potentially capable of completely eradicating the disease, without impacting on healthy stromal cells, and effective in reducing the metastatic burden. Although further studies are warranted before drawing final conclusions about the actual impact of these findings in a therapeutic context, the data are certainly promising.

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

The organotypic cultures comprised human-derived ovarian cancer cells, both ALDH-high –

namely, characterized by high levels of ALDH protein, previously indicated as a marker and

potential therapeutic target of the stem cell population of ovarian cancer– and ALDH-low, stromal cells and extracellular matrix.

By using this system, they screened 2000 FDA-approved drugs, identifying 140 compounds inhibiting adhesion/invasion of both ALDH-high and ALDH-low cells (namely, stem and non-stem cancer cells).

Five drugs –omipalisib, saracatinib, verteporfin, mitoxantrone, YM155– among these 140 compounds, as well as other five –rapamycin, bosutinib, CA3, navitoclax, venetoclax– exhibited a dose-dependent effect on cancer cells (both stem and non-stem), without killing the non-tumoral stromal cells. Next, they tested the effect of these drugs on both cancer cell adhesion/invasion and stromal cell viability in combination: Navitoclax+omipalisib and navitoclax+YM155 impaired adhesion/invasion of cancer cells without

killing the stroma; YM155+omipalisib and navitoclax+omipalisib killed cancer cells, but did not kill stromal cells.

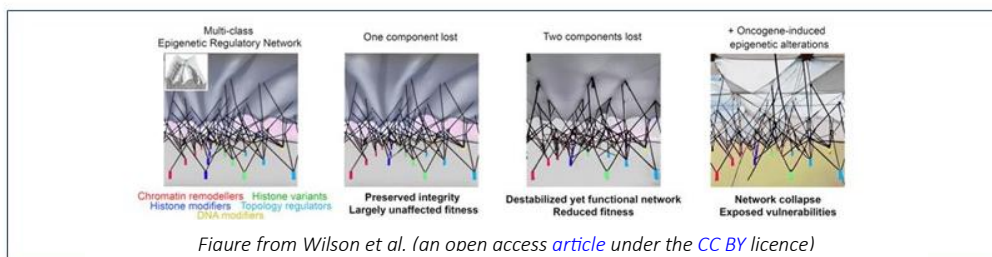
When combined with carboplatin, navitoclax+omipalisib reduced cancer cell viability/proliferation; navitoclax+YM155 and omipalisib+YM155 inhibited cancer cell viability/proliferation with greater efficacy when compared to carboplatin alone.

In *in vivo* preclinical models, when administered along with carboplatin, navitoclax+YM155 or omipalisib+YM155 did not affect tumor growth but increased mouse survival; navitoclax+YM155 reduced tumor growth and the number of metastases as compared to carboplatin only. Moreover, omipalisib+YM155 and navitoclax+YM155 in combination with carboplatin increased mouse survival even more than carboplatin alone.

Reference. Navitoclax, a Bcl-2/xL Inhibitor, and YM155, a Survivin Inhibitor, in Combination with Carboplatin, Effectively Inhibit Ovarian Cancer Tumor Growth. Hilary A. Kenny, Carman Ka Man Ip, Lucy Kelliher, Tejas Samantaray, Kasjusz Kordylewicz, Rachael Hoffmann, Sarah Rauch, Beatrice Malacrida, Sophie L.P. Skingsley, Frances R. Balkwill, Chiara Battistini, Ugo Cavallaro, Wolf R. Wiedemeyer, and Ernst Lengyel. *Molecular Cancer Therapeutics* 2025. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0863.

What's new from IEO researchers?

A “safety net” to ensure resilience – The epigenetic network guaranteeing cell functioning.



Epigenetic modifications –such as methylation– of DNA and DNA-associated –histone– proteins play a key role in regulating gene expression. The factors involved are part of a network (the so-called epigenetic regulatory network), whose coordinated activity ensures the expression of given genes at a given time, in turn guaranteeing cell functioning. To ensure that even if the network integrity is threatened, cells will still be able to successfully carry out critical processes, different components often work in parallel to modulate the same cell process; namely, several compensatory mechanisms exist, ready to “do the job” in case of loss of function of one of them. The existence of compensation mechanisms provides robustness to the network, making it “resilient”, namely providing a “safety net” to allow cells to resist in case of attack.

In cancer, mutations in components of the epigenetic network are frequent, and accumulated mutations can eventually compromise even robust networks (that is, comprising several compensatory mechanisms), generating some cell vulnerabilities, namely exposing weaknesses of cancer cells that could be therapeutically targeted. The “threshold” of vulnerability, that is the “number and type of mutations” accumulated becoming deleterious and leading to network collapse, changes from cell to cell, resulting in some epigenetic therapies being effective in some contexts but not in others. This “threshold” depends on various factors.

In a recent paper, by Wilson et al., the authors headed by Paola Scaffidi –PI at the department of experimental oncology of IEO– investigated the threshold leading to the collapse of the network and identified some mutations in the network making cancer cells highly vulnerable, which may be therapeutically exploited. In

particular, they observed that in the presence of alterations in KRAS or p53 genes, cancer cells are able to handle the loss of several network components until ARID1A protein is present and functional but, when alterations make ARID1A protein inactive, network integrity is lost, cancer cells can no longer tolerate perturbation to other epigenetic factors across the network, and cell functioning and survival are severely compromised.

Some compensatory mechanisms are altered in tumors, weakening network integrity and making cancer cells less resilient. Being less capable of compensating the loss of function of some genes, and thus incapable of carrying out fundamental processes for survival, cancer cells become more vulnerable and such weaknesses may be exploited with targeted therapies. Indeed, many epigenetic regulators can be inhibited with targeted therapy. In particular, ARID1A gene is frequently mutated in tumors, offering an opportunity to hit specifically cancer cells while sparing non-mutated normal cells, further underlining the clinical relevance of these results. For instance, previous studies involving IEO researchers (newsletter n.3) revealed the role of ARID1A in liver tumorigenesis, associated with DNA damage and chronic inflammation, and the sensitivity of ARID1A-lacking cells to ATR inhibitors, which are currently in clinical development in the frame of several clinical studies.

TELL ME MORE!

To define the factors responsible for ensuring robustness of the epigenetic regulatory network – ERN –, the authors systematically introduced mutations inactivating 200 epigenetic regulators and evaluated the effect on basic cell functionality (by measuring cell fitness; namely, the ability of mutated cells to keep dividing at a constant rate). The screening showed that the majority of genes were dispensable, as cells were able to cope with their loss of function, confirming network resilience.

Then, they specifically focused on two genes identified through their screening, whose inactivation was either fully (CREBBP) or partly (ARID1A) tolerated by the cells. Mutations in these genes are associated with pathological conditions, including cancer. No major changes (on histone marks, investigated by mass spectrometry) were observed when the activity of these genes was disrupted, indicating that compensatory mechanisms conferred robustness to the ERN, which remained able to manage the stress derived from mutations. Although in physiological conditions other epigenetic regulators were able to compensate for the loss of function of CREBBP gene, preserving ERN integrity, when other mutations kept accumulating, the ERN started to be destabilized. Notably, in some cases, in the long

“some compensatory mechanisms are altered in tumors, weakening network integrity and making cancer cells less resilient. Being less capable of compensating the loss of function of some genes, and thus incapable of carrying out fundamental processes for survival, cancer cells become more vulnerable and such weaknesses may be exploited with targeted therapies”

term, cells eventually adapted, other compensatory mechanisms were activated and mutations that were deleterious at the beginning, resulted to be overall tolerated. As compared to CREBBP, ARID1A mutations more deeply influenced ERN stability, and while other proteins (not necessarily direct interactors of ARID1A, but part of other pathways) were able to compensate ARID1A loss of function, many mutations significantly affected cell fitness when ARID1A was lost, indicating that somehow the ERN integrity was compromised: These mutations were synthetic lethal with ARID1A loss, leading to system collapse.

When the loss of function of epigenetic regulators occurred in cells carrying mutations in genes such as KRAS or p53 and lacking active ARID1A, the system collapsed and the ERN was no longer capable of coping with these alterations, demonstrating that while cancer cells carrying key mutations for tumorigenesis can tolerate alterations in other epigenetic regulators, the concurrent loss of function of ARID1A makes cancer cells highly vulnerable and that some genes, dispensable in some conditions, can become indispensable in other conditions (e.g. in case of ARID1A loss of function).

Reference. Systematic genetic perturbation reveals principles underpinning robustness of the epigenetic regulatory network. Thomas Stuart Wilson, Roberta Noverini, Eirini Moysidou, Ifeyinwa Ojukwu, Marta Milan, Ming Jiang, Gavin Kelly, Michael Howell, Tiziana Bonaldi, Paola Scaffidi. Nucleic Acids Research 2025. doi: 10.1093/nar/gkaf297.

What's new from IEO researchers?

PARP inhibitors and chemotherapy for the treatment of head and neck cancer – what is the underlying mechanism?

The standard approach for the treatment of head and neck cancer (HNC), either induced (HPV+) or not (HPV-) by human papillomavirus (HPV) infection, includes radiotherapy, platinum-based chemotherapy and surgery. However, the combined treatment can cause both acute and chronic severe side effects, underlining the need to explore alternative regimens. Reducing chemotherapy dosage may be a viable option. On this line, previous clinical trials, such as the phase II OPHELIA study, demonstrated safety of the combined administration of platinum-based (cisplatin) chemotherapy along with the PARP inhibitor olaparib before surgery. PARP inhibitors are promising new generation drugs; by acting through the inhibition of the DNA damage repair system, which results in the accrual of unrepaired DNA, making cells more sensitive to DNA damaging drugs, thus enhancing efficacy of chemo- and radiotherapy. PARP inhibitors are indeed successfully used in the treatment of DNA damage repair system-deficient ovarian cancer.

In a recent paper by Citro et al., the authors headed by Susanna Chiocca –PI at the department of experimental oncology of IEO– exploited preclinical models of HPV+ and HPV- HNC to evaluate the killing efficacy of PARPi olaparib in combination with DNA damaging chemotherapy –by exacerbating the chemotherapy-induced unrepaired DNA damage-related stress–, and to unveil the underlying molecular mechanism.

Their work suggests that the two drugs can be safely administered together, achieving comparable efficacy to the chemotherapeutic administered alone at high doses, with smaller side effects –confirming the results of previous clinical studies indicating safety of the combined administration of olaparib and chemotherapy– and reveal the underlying molecular mechanism. Although they found greater efficacy in HPV+ cells, the combination therapy was effective also in HPV- cells, proposing the inclusion of PARP inhibitors into platinum-based chemotherapy for an improved, more effective and safer treatment of HNC patients.

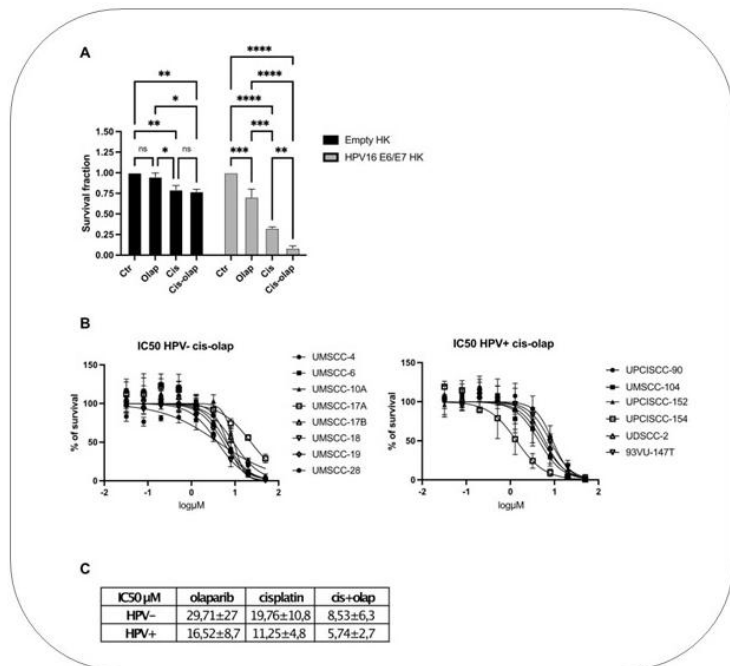


Image from Citro et al. (an open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license.)

“their work suggests that Olaparib and chemotherapy can be safely administered together achieving comparable efficacy to the chemotherapeutic administered alone at high doses, with smaller side effects –confirming the results of previous clinical studies indicating safety of the combined administration of olaparib and chemotherapy– and reveal the underlying molecular mechanism”

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

First, the authors focused on HPV+ HNC cells; indeed, these cells show better response to radio- and chemo- therapy, likely due to the impaired DNA damage repair (DDR) mechanism in HPV+ tumors, related to the HPV proteins E6 and E7 interfering with DNA damage repair. Indeed, PARP1 levels (both as RNA and protein) and activity were higher in HPV+ vs HPV- HNC cells, as well as in HPV+ vs healthy surrounding tissue. The increased PARP1 RNA/protein/activity was due to the presence of E6 and E7 proteins: It increased when cells were transduced with E6 and E7 only.

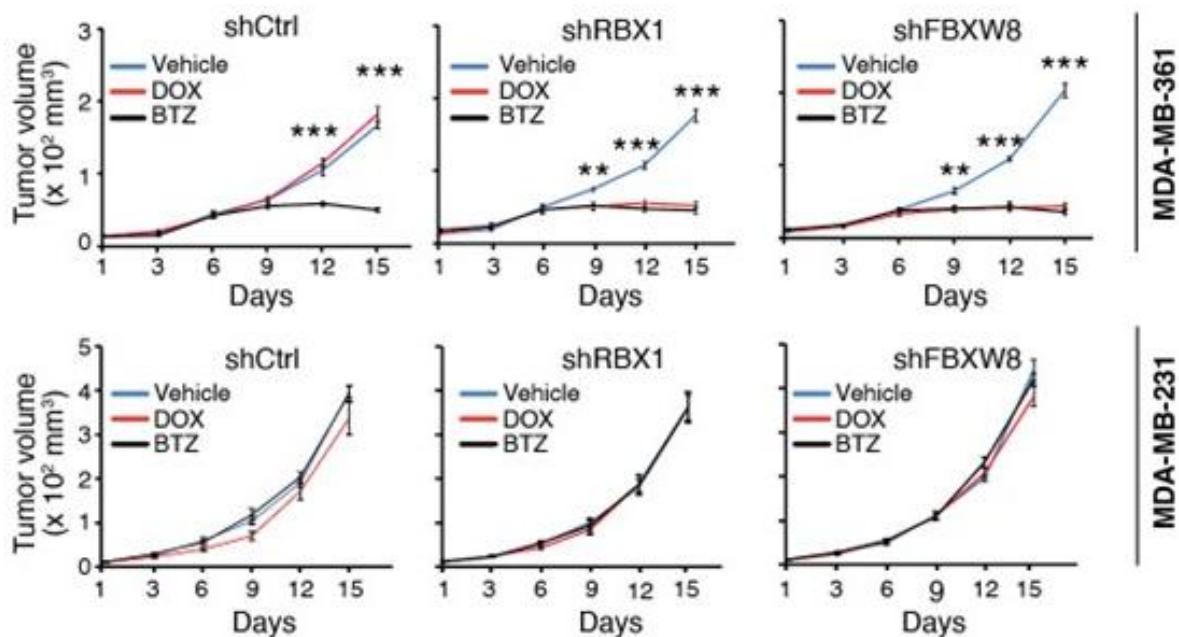
“although they found greater efficacy in HPV+ cells, the combination therapy was effective also in HPV- cells, proposing the inclusion of PARP inhibitors into platinum-based chemotherapy for an improved, more effective and safer treatment of HNC patients”

While HPV- HNC cells are usually nearly insensitive to olaparib, HPV infection conferred them sensitivity to PARP inhibition. Cisplatin administration enhanced olaparib efficacy by inducing DNA damage. Both HPV+ and HPV- HNC cells were sensitive to the combined treatment; however, Human Keratinocytes (HK) transduced with high risk E6/E7 HPV exhibited greater sensitivity. Notably, the two drugs acted synergistically, indicating that the concentration of each of the drugs can be significantly reduced when administered together, maintaining the same efficacy.

Reference. HPV-mediated PARP1 regulation and drug sensitization in head and neck cancer. *Simona Citro, Lavinia Ghiani, Mirko Doni, Claudia Miccolo, Marta Tagliabue, Mohssen Ansarin, Susanna Chiocca*. Oral Oncol 2025. doi: 10.1016/j.oraloncology.2025.107307.

What's new from IEO researchers?

Through the description of NUMB-related molecular mechanisms, identified a novel potential therapeutic target.



Adapted from Sabbioni et al. 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

NUMB protein is a tumor suppressor and its loss of function is involved in cancer development in many tumor types. Its role has been analyzed in depth in breast, where it has been shown to be critically involved in stem cell physiology. NUMB loss—which can occur through a number of different mechanisms—, by altering stem cell division (from asymmetric to symmetric), leads to deregulated expansion, typical of cancer stem cells.

In a recent paper by Sabbioni, Filippone et al, the authors, headed by Daniela Tosoni—researcher at the department of experimental oncology of IEO and at the university of Milan—, Pier Paolo Di Fiore and Salvatore Pece, revealed a novel vulnerability of breast cancer cells, demonstrating that the CRL7FBXW8 protein complex controls stem cell proliferation through NUMB regulation: Specifically, CRL7FBXW8 is involved in the aberrant NUMB degradation in breast cancer. CRL7FBXW8 inhibition is sufficient to restore the normal NUMB levels and thus counter tumor growth, proposing CRL7FBXW8 as a potential new therapeutic target in breast cancer.

The same research group has previously demonstrated, in preclinical studies, that interfering with NUMB levels can arrest tumor growth. However, when these approaches have been tested in clinical trials, researchers faced a limited efficacy and high toxicity. The results of this study propose a different, likely more precise, strategy to interfere with NUMB activity which, by acting on an upstream factor regulating NUMB levels—the CRL7FBXW8 protein complex— may allow to achieve greater efficacy with lower toxicity. The drug Pevonedistat may be exploited to interfere with CRL7FBXW8 activity. Pevonedistat is being currently tested in clinical trials for the treatment of hematologic and solid tumors. Pevonedistat treatment of some breast cancer subtypes, selected on the basis of NUMB presence/absence as biomarker, is an approach that certainly deserves to be further explored.

“Although NUMB restoration strategies have not yet been implemented in clinical practice –comments Daniela Tosoni–, this study provides strong preclinical evidence that proteasome inhibition, such as with bortezomib, may effectively stabilize NUMB levels and impair cancer stem cell expansion. While bortezomib is currently approved for hematological malignancies, its potential repurposing in biomarker-defined subsets of breast cancer warrants further investigation.”

“We propose a refined therapeutic strategy targeting upstream regulators of NUMB degradation –adds Maria Grazia Filippone– which may offer enhanced specificity and improved therapeutic windows. In particular, Pevonedistat (MLN4924), a neddylation inhibitor currently under clinical evaluation for hematologic and solid tumors, may effectively inhibit CRL7FBXW8 activity. Its use in NUMB-deficient breast cancer, guided by Numb loss/biomarker-based patient stratification, represents a compelling avenue for future clinical development.”

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

While physiologically controlling stem cell proliferation, NUMB loss of function is associated with tumorigenesis. Indeed, the authors found that while being highly abundant in healthy mammary tissue, its expression in patients' breast cancer tissues was highly variable and, in some cases, completely lacking. NUMB deficiency in tumor tissue correlated with increased mortality. The remarkable difference in NUMB protein levels in healthy as compared to tumoral tissues parallel with an only slight difference in terms of RNA levels indicated a post-transcriptional/post-translational regulation, in line with previous preliminary data suggesting a ubiquitin degradation-mediated modulation of NUMB levels.

The mechanism. Analyses of the molecular mechanisms underlying NUMB degradation suggested the involvement of the CRL7^{FBXW8} protein complex. Indeed, firstly, in NUMB-deficient cells, NUMB expression could be restored by either inhibition of proteasome-mediated degradation by bortezomib, or by MLN-mediated inhibition of CRL complexes; secondly, siRNA-based screening revealed the critical involvement of two components (RBX1 and FBXW8) of the CRL7 complex in ubiquitin-mediated degradation (specifically, in ubiquitin ligation to the target protein to be degraded). Indeed, silencing of these two components of the CRL7^{FBXW8} protein complex resulted in the reduced ubiquitin-mediated NUMB degradation; the resultant higher NUMB levels had a functional impact on NUMB-related cell pathways. Mechanistically,

CRL7^{FBXW8} protein complex physically interacted with NUMB, in turn inducing its hyper-degradation.

Functional impact of NUMB hyper-degradation.

Once defined the (CRL7^{FBXW8}-related) molecular mechanism regulating NUMB degradation –and abundance–, they explored the biological consequences. They found that pharmacological inhibition (by bortezomib or MLN) or silencing of the two components of the CRL7^{FBXW8} complex, by preventing NUMB degradation and resulting in higher NUMB levels, damaged stem cell self-renewal, thus impairing tumor growth, *in vitro* and *in vivo*, indicating that bortezomib and MLN can selectively reduce the tumorigenic potential and number of NUMB-deficient cancer stem cells. They also demonstrated (through the silencing of CRL7^{FBXW8} complex components and the measurement of tumor growth) that NUMB-deficient cells were highly tumorigenic due to the hyper-activity of CRL7^{FBXW8} and the ensuing NUMB hyper-degradation.

Clinical implications. Finally, they explored the clinical relevance of the identified correlation

NUMB in stem cell self-renewal.

In physiological conditions, mammary stem cell division generates two daughter cells with different fates: One remains a stem cell, entering quiescence and keeping its self-renewal ability, while the other one becomes a progenitor cell, proliferates, and then undergoes final differentiation. NUMB protein plays a key role in this process: Indeed, its asymmetrical distribution in the two daughter cells determines which one will become a progenitor and which one will remain a stem cell. The cell expressing the higher levels of NUMB will maintain its stemness. In the absence of NUMB, stem cell division in the two daughter cells is altered (not asymmetrical) and produces immature progenitor cells, characterized by high plasticity and self-renewal, typical traits of cells undergoing epithelial-to-mesenchymal transition. These are cancer stem cells.

between CRL7^{FBXW8}-mediated NUMB degradation and tumorigenicity. They established *in vivo* preclinical models (PDX) of patient-derived NUMB-proficient and NUMB-deficient tumors. NUMB-deficient tumors were sensitive to either bortezomib treatment or CRL7^{FBXW8} silencing, which reduced NUMB degradation and restored NUMB levels, resulting in reduced tumor growth.

In the cancer stem cell compartment specifically, the loss of both components of the CRL7^{FBXW8} complex, resulting in the loss of NUMB degradation, reduced cancer stem cell number. By demonstrating that CRL7^{FBXW8} complex-mediated hyper-degradation of NUMB induces tumor onset, these results propose a novel potential therapeutic target in breast cancer.

Reference. The CRL7FBXW8 Complex Controls the Mammary Stem Cell Compartment through Regulation of NUMB Levels. Simone Sabbioni, Maria Grazia Filippone, Letizia Amadori, Stefano Confalonieri, Roberta Bonfanti, Stefano Capoano, Ivan Nicola Colaluca, Stefano Freddi, Giovanni Bertalot, Giovanni Fagà, Elisa Zagarrí, Mario Varasi, Rosalind Helen Gunby, Ciro Mercurio, Salvatore Pece, Pier Paolo Di Fiore, Daniela Tosoni. Adv Sci (Weinh) 2025. doi: 10.1002/adv.202405812.

What's new from IEO researchers?

In IEO, a 2-day event promoted by *Motore Sanità*.



Alleanza-Contro-il-Cancro artificial-intelligence cancer-chronicization cancer-prevention CAR-T care cell-therapy CtDNA data-platform digitalization financial-sustainability health-big-data IEO imaging inclusive-healthcare-system innovation IRCCS liquid-biopsy mini-invasive-surgery Motore-Sanita networks patient-management PNR prevention proton-therapy quality-of-life radiotherapy research roundtable technological-innovation theranostics Umberto-Veronesi

Image generated by TagCrowd.com

On July 10th and 11th, IEO hosted two of the 3-day 2025 Midsummer School promoted by *Motore Sanità*. The goal of the event was to bring together leading experts in the oncology field to analyze the critical issues in the future of oncology and propose real solutions.

The first day, introduced by IEO Scientific Director Roberto Orecchia, was dedicated to some of the leading experts of our institute –*Bernardo Bonanni, Cristina Zanzottera, Davide Serrano, Giuseppe Curigliano, Filippo de Marinis, Elisabetta Munzone, Antonio Passaro, Maria Giulia Zampino, Giuseppe Petralia, Enrico Cassano, Francesco Ceci, Franco Orsi, Barbara Jerezcek, Silvio Capizzi, Silvio Pozzi, Luigi Orlando Molendini, Massimo Monturano, Emanuele La Gatta, Giovanni Aletti, Paolo Veronesi, Lorenzo Spaggiari, Ottavio de Cobelli, Gabriella Pravettoni, Ketti Mazzocco, Enrico Derenzini*– together with some external guests –*Sergio Bracarda (Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni); Nashiely Pineda Alonso, Patrizia Palazzi (Siemens Healthineers); Sonia Viale (Motore Sanità); Riccardo Caccialanza (Policlinico San Matteo); Davide La Torre (SKEMA Business School-France and University of Milan-Italy)*–.

A number of important topics emerged from the talks: The key role of (circulating tumor DNA-based) **liquid biopsy**, which is already a clinical reality rather than a future prospect, for colorectal cancer and soon for breast cancer too; indeed, the value of ctDNA in the identification of patients at high risk of disease relapse is becoming increasingly evident. Another important highlight was the remarkable success of **CAR-T cell-based therapy** in the treatment of lymphoma patients, while also acknowledging the future challenges associated with the complex and time-consuming CAR-T manufacturing process. The key role of **cancer prevention** aimed at modifying the modifiable factors, for both primary prevention (to reduce the risk of cancer incidence) and secondary prevention (to reduce the risk of relapse), with the general “population-based” preventive strategies that involve significant lifestyle changes, and individual preventive strategies, tailored to the genetic features of the tumor and the patient, as well as the individual and disease risk. The concept of **cancer chronicization**, made possible by the advances of the past decades, which have allowed many patients to survive cancer and keep the disease under control, thus increasing patient survival even for very aggressive tumors. Cancer chronicization represents a remarkable achievement for patients and their doctors, highlighting the growing number of patients alive despite cancer: A disease once considered incurable is becoming increasingly

manageable. Topics such as **imaging and artificial intelligence** for patient diagnosis, as well as for accurate staging and disease monitoring, the increasingly important role of **theranostics** in oncology, the most recent advances in the **radiotherapy** field, including **proton therapy** and hypofractionation, highlighting the “difference” that the IEO Proton Center has done for many patients since its opening less than two years ago, and will continue to make in the future, thanks to the precision, ability in efficiently sparing healthy tissues and efficacy in the treatment of hard-to-treat tumors. The latest advances in the surgical approaches to cancer – with a main focus on the three “big killers”, such as breast, lung and prostate tumors– through the use of the most advanced robotic tools available –along with the know-how– and integrating imaging in the surgical setting, to guide the **minimally invasive surgical procedures**, which contributed to dramatically decrease surgery-related complications, by enabling a highly precise resection of tumor masses, without compromising critical structures. The successes and challenges regarding the logistic aspects linked to **patient management**, with the integration of digital tools, as well as the innovative tools and workflows developed at IEO for the management of patients’ side effects to anticancer treatments, as well as the huge value of the data collected, which can be exploited to further improve patient care. Concepts like the attention to patients’ needs, highlighting the importance of patients’ **quality of life**, to be pursued both clinically and psychologically, by leveraging digital tools and involving patients in their own care path. The extension of care to all patients, further underlining the importance of improving community-based healthcare for an **inclusive healthcare system**, guaranteeing equitable access to care for all patients independently from geographic, financial and social aspects.

Numerous external talks further enriched the event, such as the speech by the *President of the Lombardy Region, Attilio Fontana*; the *President of the Special Commission for the Recovery and Resilience Plan (PNRR), Giulio Gallera*; *Vice Presidente of the 10th Standing Committee on Social Affairs, Health, Public and Private Employment, and Social Security of the Senate of the Republic, Maria Cristina Cantù*; *Member of the Chamber of Deputies, Silvia Roggiani*; *Consultant for the Ministry of Health PNRR, Andrea Costa*; *Member of the European Parliament, Lara Magoni*; *Rossana Boldi e Angela Ianaro, from Motore Sanità*; the *President of the Prevention and Risk Reduction Intergroup, Gian Antonio Girelli*; the *Undersecretary for Technological Innovation, Alessio Butti*; and the *Head of the Department of Prevention, Research and Health Emergencies at the Ministry of Health, Maria Rosaria Campitiello*. Their contributions helped to draw the Italian and European political/legislative context, highlighting the key priorities and objectives to strengthen and improve Italian healthcare.

The **roundtable**, with *Giovanni Apolone (National Cancer Institute of Milan)*, *Giovanni Blandino (IFO)*, *Alfredo Budillon (National Cancer Institute of Naples)*, *Massimo De Fino (CROB)*, *Lucia Del Mastro (Policlinico San Martino)*, *Silvia Franceschi (CRO of Aviano)*, *Vanesa Gregorc (IRCCS of Candiolo)*, *Raffaella Massafra (IRCCS of Bari)*, *Giuseppe Melone (Unitelma Sapienza, University of Rome)*, *Nicola Normanno (IRST Dino Amadori)*, *Pier Giuseppe Pelicci (Vice President of Alleanza Contro il Cancro - ACC)*, *Antonio Rosato (Veneto Oncology Institute)*, and *Anna Sapino (IRCCS Candiolo)*, focused on the state of the art of research and care in IRCCS institutes: The 53 centers of care and research (53 in Italy –23 public and 30 private–, 19 of which in the Lombardy region). The roundtable explored the key concepts guiding IRCCS activities, such as the strong focus on **prevention, care, innovation** and **research**, and the need for a **vision** implying a view on the long-term implications guiding the scientific decisions; the importance of building **networks**, and valuing human resources, with special focus on young researchers. The importance of **technological innovation**, with the employment of advanced tools for care and research and the **digitalization**, exemplified by IEO effort in the creation of a clinical data platform, namely a centralized platform collecting and standardizing all institutional clinical (reversibly anonymized, histological and real world), research (“omics”) and administrative data, aimed at offering to researchers the huge amount of data gathered in 25-year IEO activity in one single repository. The attention on **financial sustainability** and the sharing of protocols and operating procedures, because cancer complexity requires collaboration rather than competition, and only coordination, integration and synergy –along with rigorous internal evaluation– can allow for an actual science progress. By highlighting the unique identity of IRCCS institutes in Europe, the speakers acknowledged, on one side, the impact of **PNRR** funding on the reduction of the north-south disparities in Italian research and healthcare; and on the other hand, the critical issues to

be addressed, such as the need to develop approaches to specifically evaluate academic/non-profit research –often overlooked in IRCCS evaluation– and to adapt the indicators for smaller institutes, as well as bureaucratic simplification –such as for personnel enrolment–, the need for adequate planning, and investments. They also underlined the joint effort of the IRCCS institutes, supported by *Alleanza Contro il Cancro* (ACC), in the creation of a shared/federated database, in the context of the ACC-promoted Health Big Data project, aimed at providing clinicians and researchers with all the available information needed to ultimately improve patient care.

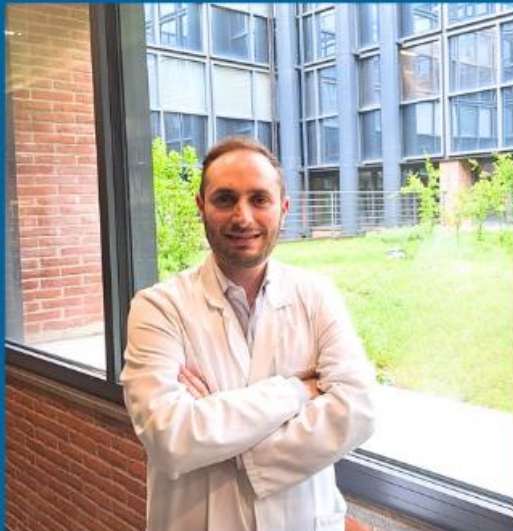
Alex, can you write few words about the PNRR?

“The National Recovery and Resilience Plan (PNRR) is the program through which Italy intends to use the European funds from the Next Generation EU initiative. The plan aims to relaunch the economy after the crisis caused by the COVID-19 pandemic, promoting sustainable and inclusive growth. The PNRR includes investments and reforms to be implemented by 2026, organized into six main missions: Digitalization, ecological transition, infrastructure, education, social inclusion, and health. Among the priorities are the digitalization of public administration, the energy transition, and the strengthening of the healthcare system. The PNRR also includes measures to promote youth and female employment.”

The topics discussed were both timely and thought-provoking. Current and future challenges for IRCCS in advancing research and medicine emerged. A key point for professionals in the oncology field and, more importantly, for patients, which pervaded the discussions, is the overall realization that cancer is no longer the incurable disease it was once believed to be. Real data, and real lives, tell the story of people who, thanks to the remarkable therapeutic advances of the past decades, fought and won this battle, conveying a quiet but powerful message of optimism. There is still much to be done to further increase the number of those who can call themselves cured, as each individual is a person and not part of a statistics. Yet, the path already travelled gives reason for hope; it shows that when science and clinics proceed together the road ahead becomes far less daunting.

News, initiatives and events from the IEO world!

AIRC grant for young clinician scientists.



AD ANTONIO MARRA IL GRANT DI FONDAZIONE AIRC PER GIOVANI MEDICI RICERCATORI



Antonio Marra, clinical oncologist of the IEO Division of new drugs for innovative therapies, has been awarded a Next Gen Clinician Scientist Grant, the AIRC foundation call for cancer research supporting young clinician scientists in independent clinical research projects, aiming at improving clinical practice in the oncology field. The 5-year project of Antonio Marra focuses on HR+/HER2- breast cancer, the most diffused

disease subtype, representing about 70% of all breast cancer cases. The goal of the project is the development of new tools to offer the most precise targeted treatment to every patient, specific for their own disease, increasing the chance of therapy success and survival.

You can read [here](#) the press release (Italian only).

News, initiatives and events from the IEO world!

Glioblastoma: a step forward towards new therapies.

IEO researchers found, in preclinical models of glioblastoma, a new approach to overcome drug resistance of tumor cells and make treatment more effective. The research has been funded by AIRC foundation, and coordinated by Giuliana Pelicci – Director of a research unit at the department of experimental oncology (DEO) of IEO and professor of molecular biology at the department of translational medicine of the *Piemonte orientale* University. The [results](#) have been published on Science Advances.

“Glioblastoma is one of the most hard-to-treat tumors –explains Daniela Osti, co-author of the study and researcher in Giuliana Pelicci’s lab– partly because it contains immature, highly adaptable cells responsible for tumor onset and maintenance: The tumor initiating cells –TICs– able to evade therapy and fuel tumor relapse.”

The study represents the continuation of previous research in which the same group demonstrated that inhibition of the LSD1 enzyme (Lysine-specific



Giuliana Pelicci

demethylase 1A), through the use of an experimental compound DDP_38003 (LSD1i), can have a significant impact on glioblastoma treatment, hitting TICs.

“Our new results –explains Giuliana Pelicci– demonstrate that not all glioblastoma TICs are sensitive to LSD1i: Some still manage to adapt and survive. How? We investigated the reason of this immortality and observed that TICs showing

treatment resistance activate specific metabolic processes overcoming LSD1i activity. Therefore, we identified the genes involved and the key metabolic pathways (such as glutamine and lipid metabolism, nucleotide biosynthesis), which may represent alternative therapy targets complementing LSD1i. Some of these genes are already in clinical trial. Our results suggest that combining LSD1i with other drugs act on metabolism, may represent a promising strategy to limit metabolic plasticity of TICs and prevent compensative mechanisms that would allow to overcome resistance to conventional therapies. If confirmed by further experimental and clinical studies, these approaches may significantly reduce cancer progression, leading to new targeted treatments.”

“Our next challenge –concludes Giuliana Pelicci– will be testing combination therapies: Combining LSD1i with drugs interfering with tumor cell energy metabolism, such as inhibitors of glycolysis and mitochondria. The goal is to block the alternative pathways that cancer cells exploit to adapt and survive, thus reducing their ability to resist therapy. Even though we are still in the beginning of a preclinical phase, our results indicate a potential path to develop more effective combined therapies, aimed at interfering with tumor metabolic vulnerabilities. This may represent a significant step forward in our battle against cancer.”

Giuliana Pelicci (DEO PI), Donata Francese (IEO press office)

News, initiatives and events from the IEO world!

October 6th, IV Research day – “How to involve patients in clinical research”.

The IV day promoted by the IEO Clinical Trial Office (CTO) dedicated to clinical research will be the next October 6th in the IEO *Aula Magna*, and will be focused on the active involvement of patients as partners and stakeholders in research processes.

The day will include round tables and discussions involving professionals from the companies, academia, and the institutional world, as well as patients and patient associations. Read more and sign up [here](#)!

News, initiatives and events from the IEO world!

Save the date: 3rd European Cancer Prevention (ECP) meeting – October 3rd.



On October 3rd, IEO will host the 3rd European Cancer Prevention (ECP) meeting. This meeting will be an opportunity of discussion and update, aimed at promoting cancer prevention rooted in scientific evidence and multidisciplinary integration.

Surgeons, geneticists, pathologists, epidemiologists, oncologists, radiologists and researchers will attend the meeting. The event is promoted by IEO. For further details, click [here](#).

News, initiatives and events from the IEO world!

Prof Maggioni receives the honorary membership award at the annual SERGS event.



Congratulations to Prof. Angelo Maggioni for this award, received during the annual event of the European Robotic Gynaecological Surgery (SERGS): The honorary member honor is conferred by the Council for his contribution to scientific society and for the development of robotic gynecological surgery.

News, initiatives and events from the IEO world!

The *ReGenera* project.

IEO has established a new alliance to improve quality of life of cancer patients: With Etichub, leader of the ReGenera project. An innovative initiative where the hospital pharmacy, for the first time, plays a key role in supporting patients' well-being, through the development of personalized cosmetic and nutraceutical strategies for cancer patients, during and after therapy.

The project foresees the collaboration of a highly qualified partnership including ETICHUB S.r.l., spin-off of the University of Pavia, expert in advanced research, development and testing of ingredients and products for cosmesis; URAI S.p.A., involved in the industrial production of cosmetic products and in sustainability; Pink Frogs Cosmetics S.r.l., cosmetic company with expertise in product design and production. The goal is the development of safe, sustainable and effective products, on the basis of clinical and biophysical data, and the implementation of a technological platform able to offer a personalized support, both in the hospital and at home.

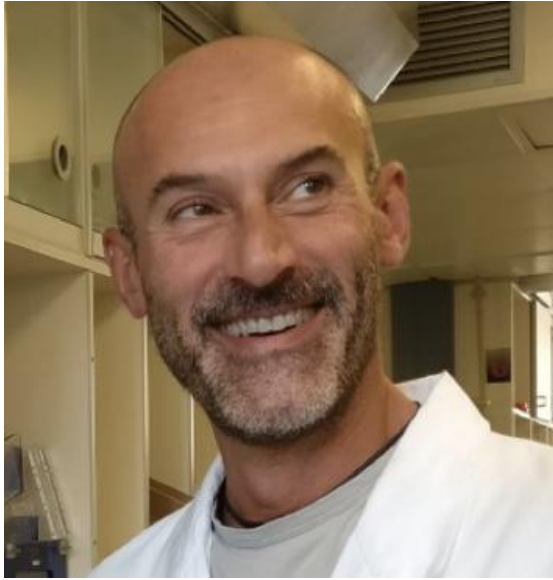
An integrated approach combining medicine, technology, sustainability and people care. *ReGenera* is launched with the final goal of promoting innovation, digitalization, and personalized health, in full respect of principles of environmental sustainability and social inclusion.



IEO members – let's get to know them better.

Fabio Santoro, Lab manager.

When I was young, I had a passion for flying: I attended the Lindbergh Flying School Aeronautical Technical Institute, right nearby on Via Curtatone. At 17, I earned my first pilot license, and at 18, the second one, at the Pegasus Flight School in Fort Worth, Texas.



After my military service in the Air Force — which I remember as the last true year of vacation — I realized that I didn't care about becoming a pilot at all; I wanted to do research, so I enrolled in Biological Sciences. It was the early 1990s, virology was buzzing because of HIV, and fascinated by viruses, after graduating I started working at San Raffaele, in the Human Virology Unit. I spent ten intense and beautiful years there, during which I earned my PhD and spent a year in Bethesda, at NIHID, collaborating with researchers like E. Berger, who identified CXCR4 as a co-receptor for HIV, P. Lusso, who discovered RANTES as a natural inhibitor of HIV, and R. Gallo.

In 2007, with the gradual decline in AIDS research funding, I decided to change scientific fields and started as a postdoc at IEO in Saverio Minucci's group. I stayed there until the end

of 2022. Those were also rich years, full of wonderful people... you always stay a bit "SM." And so we arrive at January 2023, another new beginning: I become a Lab Manager! You know the rest.

To the question "What's it like to be a Lab Manager?", I reply: "Very dynamic." That sums up the essence of my work well, which, through ups and downs, may seem complicated, chaotic, demanding... but in most cases, it makes me happy — also thanks to you."

IEO members – let's get to know them better.

Daniela Tosoni, researcher and staff scientist.



I am originally from Rome, where I completed my university studies before moving to the European Institute of Oncology (IEO), which has been the core of my professional training. I began my scientific career at IEO as a PhD student, continued as a postdoctoral fellow, and later became a Staff Scientist in the research group of Prof. Pier Paolo Di Fiore. More recently, I became part of the Hormone-Related Cancers and Stem Cell Pathobiology Lab, led by Prof. Salvatore Pece. I am a cancer biologist, focused on translating biomarker discoveries in breast and bladder cancer. Over time, my interest in translational research has deepened through close collaboration with clinicians at the IEO, where I witnessed the power of bridging discovery science with patient care. My work centers on two key regulators: NUMB, a tumor suppressor involved in cell fate, and CDK12, a metabolic and epigenetic oncogene. In breast cancer, NUMB loss, via degradation (by CRL7FBXW8 complex) or inactivating phosphorylation, disrupts p53/Notch signaling, expanding stem-like tumor cells and promoting therapy resistance. In bladder cancer, NUMB loss drives progression from non-muscle-invasive to muscle-invasive disease (NMIBC to MIBC) by activating YAP transcriptional output via a RHOA/ROCK-dependent pathway, identifying NUMB as a biomarker of high-risk disease and a target for anti-RHOA/ROCK/YAP therapies. In parallel, I showed that CDK12 rewires metabolism and alters epigenetic control of biosynthetic genes, creating a folate/nucleotide dependency that sensitizes tumors to antimetabolites, even in chemoresistant settings. Through the lens of NUMB, CDK12, and related networks, I aim to

uncover vulnerabilities that are not only biologically meaningful but also clinically actionable.



THE BRIEFING

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

What else is new from IEO researchers?

review/commentary

Treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – a critical review. In this review, the authors critically discuss the use of loncastuximab –a CD19-targeted antibody-drug conjugate approved for the treatment of advanced stage DLBCL patients–, covering aspects such as efficacy and toxicity, and provide an expert opinion on how to prevent and manage associated adverse events.

Enrico Derenzini, Adam Gibb, Michał Kwiatek, Paolo Strati.

Leuk Lymphoma 2025. [PMID: 40588166](#).

review/commentary

CDK4/6 inhibitors in clinical setting – a review. This review explores the use of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. While effective, around 20% of tumors show intrinsic resistance, and many others develop resistance over time. In this review the authors discuss mechanisms of resistance, available data on safety and efficacy of CDK4/6i, biomarker-guided approaches, and ongoing clinical studies. They also outline research priorities to advance future combination treatment approaches.

Federica Giugliano, Carmine De Angelis, Barbara Pistilli, Giulia Viale, Giampaolo Bianchini, Mario Giuliano, Luca Malorni, Beatrice Taurelli Salimbeni, Angela Esposito, Antonio Giordano, Timothy A Yap, Giuseppe Curigliano, Carmen Criscitiello.

Cancer Treat Rev 2025. [PMID: 40544690](#)

A.I.-curated (ChatGPT)

review/commentary

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for neuroendocrine tumors – a review. So far, sunitinib is the only approved TKI for the treatment neuroendocrine tumors. In this review, the authors provide a critical overview of the TKIs currently being investigated in (phase II and phase III) clinical trials for the treatment of neuroendocrine tumors.

Nicola Fazio, Anna La Salvia.

Expert Opin Emerg Drugs 2025. [PMID: 40439196](#).

mechanism-oriented research

H2A.X N-terminal acetylation. NAA40 is a specific enzyme known to acetylate histones H4 and H2A. This study identified H2A.X as a novel NAA40 substrate. NAA40 directly interacts with and acetylates H2A.X in cells. Finally, H2A.X acetylation responds dynamically to UVB-induced DNA damage, suggesting that this modification may play a functional role in DNA damage response and cell survival.

Ariel Klavaris, Costas Koufaris, Roberta Noberini, Maria Kouma, Christina Demetriadou, Alessandro Ghiringhelli, Nikolas Dietis, Tiziana Bonaldi, Antonis Kirmizis.

Epigenetics Chromatin 2025. [PMID: 40665417](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

review/commentary

Targeting HER2 mutations in lung cancer – a review. HER2 is currently the main targetable gene alteration in lung cancer. In this review, the authors provide an overview of HER2 biology, and discuss, with a clinical

perspective, HER2 mutations in lung cancer and the innovative HER2-targeted drugs currently being investigated for the treatment of non-small cell lung cancer.

Pamela Trillo Aliaga, Gianluca Spitaleri, Ilaria Attili, Carla Corvaja, Elena Battaiotto, Panagiotis Agisilaos Angelopoulos, Ester Del Signore, Antonio Passaro, Filippo de Marinis.

Molecules 2025. [PMID: 40572608](#).

review/commentary

Circulating tumor DNA (ctDNA) – a clinically focused review. In this review, the authors discuss ctDNA as a tumor biomarker, in the frame of phase I clinical trials, covering aspects such as biological features, clinical relevance and potential for patient management, as well as the current limitations to its broad employment.

Riccardo Asnaghi, Renato M Marsicano, Valeria Fuorivia, Giulia Malvezzi, Julian D Etessami, Davide Izzo, Carmine Valenza, Giuseppe Curigliano, Dario Trapani.

Expert Rev Mol Diagn 2025. [PMID: 40622305](#).

retrospective clinical study

Aprepitant and breast cancer survival. The authors found that in a 13,811-patient cohort of Norwegian women with early breast cancer, the use of aprepitant was linked to improved disease-free and breast cancer-specific survival. Benefits were strongest in non-luminal and triple-negative breast cancer subtypes and longer aprepitant use correlated with greater survival advantages, suggesting that Aprepitant may improve outcomes beyond nausea prevention. Long term clinical trials are warranted to confirm such findings.

Edoardo Botteri, Sarah Hjorth, Fabio Conforti, Vincenzo Bagnardi, Bettina K Andreassen, Nathalie C Støer, Sameer Bhargava, Giske Ursin, Sara Gandini, Erica K Sloan, Aeson Chang.

J Natl Cancer Inst 2025. [PMID: 40658620](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

prospective clinical trial

New combination treatments for solid and hematologic tumors – results of a phase 1/2 clinical trial. Within this phase 1/2 prospective clinical trial, the authors evaluated safety and efficacy of the combined administration of the inhibitor of IDO1 pathway (involved in cancer cell tolerance to antigens and thus responsible for immune evasion) linrodostat mesylate along with nivolumab, with or without ipilimumab, in both solid and hematologic tumors. Their results demonstrated a manageable toxicity profile of the triple combination. Moreover, they found that the levels of the immunosuppressive molecule Kynerunine may be exploited as biomarker of actual pathway inhibition by linrodostat mesylate, while low tryptophan 2,3-dioxygenase expression and high IFN- γ gene expression may be used as markers of response to treatment.

Jason J Luke, Karen Gelmon, Lillian L Siu, Victor Moreno, Jayesh Desai, Carlos A Gomez-Roca, Matteo S Carlino, Russell K Pachynski, Rasha Cosman, Quincy Siu-Chung Chu, Silvia Damian, Giuseppe Curigliano, Rachel Tam, Xianling Wang, Chandrika Jeyamohan, Lily Wang, Li Zhu, Julia Santucci-Pereira, Danielle M Greenawalt, Josep Tabernero.

Clin Cancer Res 2025. [PMID: 39670852](#).

clinical tools

Biomarkers of response to EGFR-targeted therapy in gastric cancer patients. Molecular characterization of gastroesophageal cell lines and patient-derived xenografts revealed EGFR ligand amphiregulin (AREG) or epiregulin (EREG) proteins as biomarkers of sensitivity to EGFR-targeted treatments, being overexpressed in therapy sensitive disease models. They also found a correlation between AREG/EREG expression levels and patients' overall survival.

Daniela Conticelli, Marco Volante, Filippo Pietrantonio, Claudia Orrù, Martina Olivero, Alessia Nottegar, Felice Borghi, Gian L Baiocchi, Giovanni Crotti, Uberto Fumagalli Romario, Giovanni De Manzoni, Rossella Reddavid, Roberta Porporato, Dinçer Kılıç, Rebecca Ghione, Erika Calabrò, Russell Petty, Simona Corso, Silvia Giordano#, Cristina Migliore#.

Cancer Res 2025. [PMID: 40637454](#).

prospective clinical trial

Molecular characterization of lung cancer for targeted treatments. In the frame of a prospective real world observational study, the authors evaluated the efficacy of a recently launched Lombardy Region-promoted initiative to implement next generation sequencing (NGS)-based testing (of nine molecular biomarkers) in lung cancer patients, within a network of regional molecular laboratories, for targeted therapies. Actionable alterations were identified in 45.5% of the patients. This study demonstrates the need to establish a structured network of NGS labs to guarantee targeted therapy to lung cancer patients.

Daniele Lorenzini, Gabriella Gaudio, Alessandro Scardoni, Lorenzo Blandi, Alessandro Del Gobbo, Paola Rafaniello Raviele, Stefano Ferrero, Silvio M Veronese, Calogero Lauricella, Fabio Pagni, Davide Seminati, Monica Miozzo, Chiara

Pesenti, Umberto Gianelli, Simona Buiaiotis, Caterina Fumagalli, Elena Guerini Rocco, Alessandra Rappa, Massimo Barberis, Nicola Fusco, Alberto Ranghiero, Stefano La Rosa, Fausto Sessa, Daniela Furlan, Nora Sahnane, Carlo Patriarca, Maria Giulia Cangi, Alessandra Lume, Claudio Doglioni, Maurilio Ponzoni, William Vermi, Mauro Novali, Marco Paulli, Emanuela Boveri, Luigi Terracciano, Silvia Uccella, Annarita Destro, Elena Tamborini, Federica Perrone, Fabio Pasotti, Francesco Agostoni, Filippo De Braud, Francesco Grossi, Salvatore Siena, Giuseppe Curigliano, Sabrina Buoro, Giancarlo Pruneri.

Tumori 2025. [PMID: 40637305](#).

review/commentary

MET-driven resistance to osimertinib in EGFR lung cancer. MET amplification is a major resistance mechanism to the EGFR inhibitor osimertinib in lung cancer. This review discusses the challenges in diagnosing MET-driven resistance and outlines therapeutic strategies to overcome resistance, primarily focusing on dual EGFR/MET inhibition with drugs like the antibody-drug conjugates amivantamab or telisotuzumab vedotin, alone or in combination with osimertinib.

Angelopoulos PA, Passaro A, Attili I, Trillo Aliaga P, Corvaja C, Spitaleri G, Battaiotto E, Del Signore E, Curigliano G, de Marinis F.

Genes 2025. [PMID: 40725428](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

review/commentary

Molecular mimicry in T cell-mediated tumor immunity. Molecular mimicry, where microbial antigens resemble tumor antigens, can activate T cells that cross-react with both. This phenomenon has been observed in melanoma, contributing to responses to immune checkpoint blockade therapy. The review explores the potential of molecular mimicry as a therapeutic strategy for developing new cancer treatments by leveraging cross-reactive T cell immunity.

Rosjohn J, Nezi L, Walz JS, Tagliamonte M, Buonaguro L.

Trends Immunol 2025. [PMID: 40818912](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

prospective clinical study

Relacorilant and nab-paclitaxel for the treatment of platinum-resistant ovarian cancer patients – results of a phase III clinical trial. Within this randomized, prospective clinical trial, the authors showed that adding relacorilant to nab-paclitaxel improves progression-free survival. Moreover, preliminary data indicate an increase of overall survival as well, proposing this combination therapy as the new standard of care for these patients.

Alexander B Olawaiye, Laurence Gladieff, David M O'Malley, Jae-Weon Kim, Gabriel Garbaos, Vanda Salutari, Lucy Gilbert, Linda Mileshekin, Alix Devaux, Elizabeth Hopp, Yong Jae Lee, Ana Oaknin, Mariana Scaranti, Byoung-Gie Kim, Nicoletta Colombo, Michael E McCollum, Connie Diakos, Andrew Clamp, Aliza L Leiser, Boglárka Balázs, Bradley J Monk, Giuseppa Scandurra, Emily McClung, Emilie Kaczmarek, Brian Slomovitz, Helena De La Cueva, Aknar Freire de Carvalho Calabrich, Chiara Cassani, Benoit You, Toon Van Gorp, Cristina Churruca, Giuseppe Caruso, Shibani Nicum, Andrea Bagaméri, Grazia Artoli, Lubomir Bodnar, Sokbom Kang, Ignace Vergote, Amanda Kesner-Hays, Hristina I Pashova, Sachin G Pai, Iulia Cristina Tudor, Adrian M Jubb, Domenica Lorusso.

Lancet 2025. [PMID: 40473448](#).

prospective clinical trial

Rucaparib maintenance therapy in recurrent ovarian cancer – final analysis of the ARIEL3 trial. This final analysis of the ARIEL3 study evaluates overall survival (OS) and long-term follow-up outcomes for rucaparib maintenance therapy in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer. Results showed that median OS was similar between rucaparib and placebo in the BRCA-mutated population, while no OS benefit was observed in the homologous recombination deficient (HRD) patient subpopulation. However, rucaparib demonstrated improved median progression-free survival compared to placebo in the BRCA-mutated group. Overall, these data indicate the beneficial effect of rucaparib administration as maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma.

Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JJ, Clamp AR, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Banerjee S, García-Donas J, Swisher EM, Lebreton C, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Maloney L, Goble S, Lin KK, Coleman RL.

Eur J Cancer 2025. [PMID: 40580808](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

prospective clinical study

A new standard of care for recurrent low grade serous ovarian cancer? The results of this phase III study showing efficacy and overall safety of the administration of avutometinib and defactinib in recurrent low grade serous ovarian cancer support the use of this combination therapy as the new standard of care.

Susana N Banerjee, Els Van Nieuwenhuysen, Carol Aghajanian, Véronique D'Hondt, Bradley J Monk, Andrew Clamp, Emily Prendergast, Ana Oaknin, Kari Ring, Nicoletta Colombo, Robert W Holloway, Manuel Rodrigues, Hye Sook Chon, Charlie Gourley, Alessandro D Santin, Premal H Thaker, Christine Gennigens, Gregg Newman, Erin Salinas, Hagop Youssofian, Kathleen N Moore, Stephanie Lustgarten, David M O'Malley, Toon Van Gorp, Rachel N Grisham; RAMP 201.

J Clin Oncol 2025. [PMID: 40644648](#).

prospective clinical trial

Tissue-liquid biopsy concordance - results of the ROME Trial. The ROME Trial found that concordance between tissue and liquid biopsies for actionable mutations matters for patient outcomes. Patients whose druggable alteration was found in both biopsy types derived the greatest survival benefit from tailored therapy. Outcomes were worse when an alteration was found in only one biopsy type, especially liquid-only. Botticelli A, Cremolini C, Scagnoli S, Biffoni M, Lonardi S, Fornaro L, Guarneri V, De Giorgi U, Ascierto P, Blandino G, d'Amati G, Aglietta M, Conte P, Crimini E, Ceracchi M, Pisegna S, Verkhovskaia S, Bordonaro R, Bracarda S, Butturini G, Del Mastro L, De Censi A, Fabbri A, Fenocchio E, Gori S, Metro G, Pessino A, Pozzessere D, Puglisi F, Tamberi S, Zambelli A, Marino D, Capoluongo E, Cappuzzo F, Cerbelli B, Giannini G, Malapelle U, Mazzuca F, Nuti M, Pruneri G, Simmaco M, Strigari L, Tonini G, Martini N, Curigliano G, Marchetti P.

Clin Cancer Res 2025. [PMID: 40833744](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

prospective clinical trial

Integrating tissue and liquid biopsy genomic profiling to predict therapy efficacy. In the frame of the CAPRI-2 GOIM study –assessing a biomarker-guided EGFR-targeted therapy in colorectal cancer– the authors tested the predictive value of integrated tissue (TBx) and liquid biopsy (LBx) genomic profiling. The results showed that, at high ctDNA levels, the comprehensive genomic profiling of LBx predicted anti-EGFR therapy benefit, while TBx profiling added value when ctDNA was low.

Ciardiello D, Boscolo Bielo L, Napolitano S, Cioli E, Latiano TP, De Stefano A, Tamburini E, Ramundo M, Bordonaro R, Russo AE, Pisconti S, Nisi C, Lotesoriere C, Vallarelli S, Lonardi S, Barrauca V, Cremolini C, Tortora G, Tagliaferri P, Pietrantonio F, Rosati G, Lucenti A, Scartozzi M, Brunetti O, Zampino MG, Zaniboni A, Berardi R, Paoletti G, Febbraro A, Martinelli E, Troiani T, Normanno N, Parente P, Fazio N, Curigliano G, De Vita F, Avallone A, Maiello E, Ciardiello F, Martini G.

Eur J Cancer 2025. [PMID: 40669385](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

meta-analysis

Immune checkpoint inhibitors in lung neuroendocrine tumors. This systematic review and meta-analysis evaluated immune checkpoint inhibitors (ICIs) in lung neuroendocrine tumors (NETs). ICIs showed promising results, particularly in atypical carcinoids, with a notable response rate when combined with other treatments, especially temozolomide. The study suggests ICIs warrant further investigation in lung NETs, especially for atypical carcinoids.

Pichel RC, Benini L, Romelli M, Gandini S, Gervaso L, Valente M, De Sousa MJ, Araújo A, Araújo A, Di Giacomo AM, Fazio N.

Onco Targets Ther 2025. [PMID: 40772040](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

retrospective clinical study

Impact of antithymocyte globulin administration on graft-vs-host-disease (GVHD) in hematopoietic stem cell transplantation. This retrospective study examined the addition of anti-thymocyte globulin (ATG) to post-transplantation cyclophosphamide therapy (PTCy) for GVHD prevention in haploidentical stem cell transplantation. While ATG reduced chronic GVHD, it was associated with lower overall survival and relapse-free survival. These findings suggest a complex trade-off when adding ATG to GVHD prophylaxis.

Capes A, Mooyaart JE, Blaise D, Bramanti S, Kwon M, Mohty M, Chevallier P, Vydra J, Reményi P, Forcade E, López Corral L, Itälä-Remes M, Bazarbachi A, Derenzini E, Hoogenboom JD, Kuball J, Battipaglia G, Malard F, Ruggeri A.

Br J Haematol 2025. [PMID: 40772384](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

meta-analysis

Perioperative outcome in testicular cancer patients. This study analyzed perioperative outcomes of retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in non-metastatic and metastatic testicular cancer patients. The study revealed about 25% chance of complications in the non-metastatic setting vs about 30% chance in the metastatic setting. Moreover, outcomes were significantly better in centers of excellence compared to population-based data.

Letizia Maria Ippolita Jannello, Andrea Baudo, Mario de Angelis, Carolin Siech, Francesco Di Bello, Jordan A Goyal, Zhe Tian, Stefano Luzzago, Francesco A Mistretta, Matteo Ferro, Fred Saad, Felix K H Chun, Alberto Briganti, Luca Carmignani, Nicola Longo, Ottavio de Cobelli, Gennaro Musi, Pierre I Karakiewicz.

Urol Oncol 2025. PMID: 40582897.

A.I.-curated (ChatGPT)

review/commentary

Targeted treatment of breast cancer patients – a review. By selectively targeting cancer-inducing molecular alterations, targeted treatments have significantly changed cancer care. In this review, the authors provide an overview of the currently available targeted treatment for breast cancer patients.

Maria Grazia Carnevale, Riccardo Ray Colciago, Maria Carmen De Santis, Laura Cortesi, Cinzia De Marco, Antonio Marra, Andrea Vingiani, Franco Nolè, Giuseppe Curigliano, Giancarlo Pruner, Antonio Llombart-Cussac, Serena Di Cosimo, Javier Cortes.

Breast 2025. PMID: 40424679.

retrospective clinical study

Mastectomy or breast conservative surgery after neoadjuvant therapy? Leveraging the EUSOMA database, the authors showed that many breast cancer patients undergo mastectomy rather than breast conservative surgery even in case of complete response to neoadjuvant treatment, indicating the need to improve the decision-making process in order to avoid unnecessary mastectomy.

Giuseppe Catanuto, Damiano Gentile, Federica Martorana, Mariano Tomatis, Antonio Ponti, Lorenza Marotti, Cynthia Aristei, Maria Joao Cardoso, Kwok Leung Cheung, Giuseppe Curigliano, Jakob De Vries, Andreas Karakatsanis, Donatella Santini, Francesco Sardanelli, Peter Van Dam, Isabel T Rubio; EUSOMA Working Group.

Eur J Surg Oncol 2025. PMID: 40009908.

prospective (real world) clinical study

Preventing bone metastases with Denosumab and Zoledronic Acid in breast cancer patients – a real world study. Within this real world prospective clinical study, the authors compared the efficacy of administering either Denosumab (DMAB) or Zoledronic Acid (ZA) in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer patients receiving CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy. Their results, in a 864-patient cohort, showed a greater efficacy of ZA as compared to DMAB in preventing bone metastases, while no effect on survival was observed.

Roberta Scafetta, Marco Donato, Carla Gullotta, Alessandra Guarino, Cristina Fiore, Luisana Sisca, Elena Speciale, Raffaella Troiano, Simone Foderaro, Valentina Riconzi, Michele Iuliani, Sonia Simonetti, Silvia Cavaliere, Alessio Cortellini, Andrea Botticelli, Simone Scagnoli, Simona Pisegna, Carmen Criscitiello, Rebecca Pedersini, Caterina Sposetti, Elisa Tiberi, Giuliana D'Auria, Matteo Vergati, Marco Mazzotta, Roberta Caputo, Annarita Verrazzo, Maria Grazia Rossino, Federica Domati, Claudia Piombino, Francesca Sofia Di Lisa, Lorena Filomeno, Teresa Arcuri, Federica Puce, Federica Riva, Michela Palleschi, Marianna Sirico, Marta Piras, Luigia Stefania Stucci, Delia De Lisi, Paolo Orsaria, Edy Ippolito, Sara Ramella, Luca Visani, Niccolò Bertini, Ilaria Bonaparte, Stefania Gori, Luigi Rossi, Icro Meattini, Barbara Tagliaferri, Orazio Caffo, Ilaria Portarena, Azzurra Irelli, Elisabetta Cretella, Camillo Porta, Giampaolo Bianchini, Agnese Fabbri, Ugo De Giorgi, Patrizia Vici, Angela Toss, Ornella Garrone, Michelino De Laurentiis, Federica Villa, Rossana Berardi, Mauro Minelli, Claudio Vernieri, Giuseppe Curigliano, Bruno Vincenzi, Giuseppe Tonini, Daniele Santini, Francesco Pantano.

Breast 2025. PMID: 40424680.

retrospective clinical study

Does HPV infection predict HNC prognosis in elderly patients? In the frame of a retrospective study, the authors evaluated the impact of HPV infection on the prognosis of >70-year old patients who underwent surgery. Their results indicate that also in this patient subpopulation, HPV+ tumors maintain their favorable prognosis.

Paolo Boscolo-Rizzo, Marta Tagliabue, Jerry Polesel, Fabiola Giudici, Vittorio Rampinelli, Giacomo Spinato, Luigi Angelo Vaira, Pawel Golusinski, Didier Dequanter, Carlos Chiesa Estomba, Antonino Maniaci, Mario Lentini, Rita De Berardinis, Laura Iandolo, Daniele Borsetto, Mateusz Szweczyk, Francesco Bussu, Jerome R Lechien, Enzo Emanuelli, Cesare Piazza, Piero Nicolai, Mohssen Ansarin, Giancarlo Tirelli.

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2025. PMID: 40608315.

retrospective clinical study

Do race and ethnicity affect the risk of secondary tumors? In the frame of this retrospective study, the authors found that race and ethnicity do not affect the risk of secondary bladder or rectal cancer in prostate cancer patients treated with radiotherapy or brachytherapy ("internal" radiotherapy); however, the therapy-independent risk appeared affected, being lower in non-Caucasian people.

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

J Racial Ethn Health Disparities 2025. [PMID: 40643874](#).

retrospective clinical study

Is (neo)adjuvant treatment outcome related to bladder cancer patients' sex? Within this retrospective clinical study, the authors evaluated clinical outcome, in terms of increased survival, in male vs female urothelial cancer patients undergoing either adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, showing that although both benefit from treatment, exhibiting increased survival, beneficial effects are greater in male patients.

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

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

retrospective clinical study

Sex-weighted clinical outcome of surgically treated bladder cancer patients. Bladder cancer patients treated with radical surgery can undergo two alternative types of urinary reconstructions: Neobladder or ileal conduit. In the frame of this retrospective study, the authors found that female patients have overall more surgery-related complications as compared to male patients; the sex-related difference is particularly evident for those undergoing ileal conduit reconstruction.

Natali Rodriguez Peñaranda, Francesco Di Bello, Andrea Marmiroli, Fabian Falkenbach, Mattia Longoni, Quynh Chi Le, Jordan A Goyal, Zhe Tian, Fred Saad, Shahrokh F Shariat, Nicola Longo, Ottavio De Cobelli, Markus Graefen, Alberto Briganti, Felix K H Chun, Stefano Puliatti, Salvatore Micali, Pierre I Karakiewicz.

World J Urol 2025. [PMID: 40522337](#).

computational tools

Gene expression-based prediction of drug sensitivity – a web-based app. Cell Hit is a computational tool able to infer drug sensitivity on the basis of the gene expression profile of patients' tumors (newsletter n. 7). The authors present the development of a web-based platform for the user-friendly exploitation of CellHit.

Francesco Carli, Natalia De Oliveira Rosa, Simon Blotas, Pierluigi Di Chiaro, Luisa Bisceglia, Mariangela Morelli, Francesca Lessi, Anna Luisa Di Stefano, Chiara Maria Mazzanti, Gioacchino Natoli, Francesco Raimondi.

Nucleic Acids Res 2025. [PMID: 40377071](#).

meta-analyses

MRI radiomics – methodological issues. In this meta-analysis, the authors evaluated factors potentially affecting the reliability of models based on radiomic data extracted from MRI images in predicting response to neoadjuvant treatment of breast cancer patients. Their analysis highlighted the importance of developing standardized protocols to enhance the robustness of these models, thus enabling to capture the full potential of radiomics.

Sofia Netti, Oriana D'Ecclesiis, Federica Corso, Francesca Botta, Daniela Origgi, Filippo Pesapane, Giorgio Maria Agazzi, Anna Rotili, Aurora Gaeta, Elisa Scalco, Giovanna Rizzo, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Enrico Cassano, Giuseppe Curigliano, Sara Gandini, Sara Raimondi.

Eur Radiol 2025. [PMID: 39702630](#).

retrospective clinical study

Is radiotherapy improving clinical outcome of metastatic melanoma patients? Within this retrospective clinical study, the authors evaluated the impact of radiotherapy in asymptomatic melanoma patients with brain metastases receiving Ipilimumab plus nivolumab therapy. The results showed a better overall survival, indicating the usefulness of prospective studies to confirm these findings.

Mario Mandalà, Teresa Amaral, Piotr Rutkowski, Maria Chiara Sergi, Marie-Lena Rasch, Naima Benannoune, Patricio Serra, Maria Grazia Vitale, Diana Giannarelli, Ana Maria Arance, Eva Munoz Couselo, Bart Neyns, Iris Dirven, Marco

Tucci, Michele Guida, Francesco Spagnolo, Ernesto Rossi, Paola Queirolo, Pietro Quaglino, Roberta Depenni, Joanna Placzke, Anna Maria Di Giacomo, Michele Del Vecchio, Alice Indini, Ines Pires da Silva, Alexander M Menzies, Angela Hong, Paul Lorigan, Georgina V Long, Caroline Robert, Paolo A Ascierto.
Eur J Cancer 2025. [PMID: 40505525](#).

prospective clinical trial

Quality of life in pembrolizumab- and chemoradiotherapy- treated cervical cancer patients. Through the analysis of patients-reported outcome, the authors showed that in addition to the clinical efficacy, in terms of progression-free survival, of pembrolizumab and chemoradiotherapy treatment for high risk locally advanced cervical cancer, patients' quality of life was not negatively affected.

Leslie Randall, Yang Xiang, Takashi Matsumoto, Diana Giannarelli, Dency Pilar Milla, Karla Alejandra Lopez, Alejandro Acevedo, Julia Vizkeleti, Ritu Salani, Angelica Nogueira-Rodrigues, Fernando Contreras Mejia, Jacob Korach, Hüseyin Akilli, Jung-Yun Lee, Valeriya Vladimirovna Saeveys, Vanessa Samouelian, Jalid Sehouli, Ekkasit Tharavichikul, Vladyslav Sukhin, Nicoletta Colombo, Chih-Long Chang, Juan F Cueva, Susan Lalondrelle, Edgar Petru, Elizabeth Szamreta, Allison Martin Nguyen, Karin Yamada, Kan Li, Sandro Pignata, Domenica Lorusso.
Gynecol Oncol 2025. [PMID: 40592026](#).

retrospective clinical study

Investigating the clinical outcome of gastric cancer patients in relation to the prognostic nutritional index (PNI). Within this study, the authors found that the PNI, which is a validated marker of nutritional and inflammatory status computed on the basis of lymphocyte numbers and albumin levels in the blood, is associated with clinical outcome of European gastric cancer patients. In particular, a low PNI correlated with increased mortality and worse outcome. Further studies are warranted to elucidate whether the PNI may be exploited to identify patients likely to benefit from targeted nutritional interventions before surgery.

Zuzanna Pelc, Katarzyna Sędkak, Radosław Mlak, Yutaka Endo, Ines Gockel, Johanna van Sandick, Gian Luca Baiocchi, Bas Wijnhoven, Suzanne Gisbertz, Manuel Pera, Paolo Morgagni, Massimo Framarini, Arnulf Hoelscher, Stefan Moenig, Piotr Kołodziejczyk, Guillaume Piessen, Clarisse Eveno, Paulo Matos da Costa, Cara Baker, Andrew Davies, William Allum, Uberto Fumagalli Romario, Ricardo Rosati, Daniel Reim, Lucio Lara Santos, Domenico D'ugo, Giovanni de Manzoni, Wojciech Kielan, Paul Schneider, Timothy M Pawlik, Wojciech Polkowski, Karol Rawicz-Pruszyński.
Int J Cancer 2025. [PMID: 40432576](#).

meta-analysis

Are coffee and tea protective against cancer? A meta-analysis. In this work, the authors performed a meta-analysis, including 26 prospective studies, on a 30-year timeframe, involving 40.000 cancer patients, to evaluate whether coffee and tea consumption may be protective against cancer. Their results suggest indeed a protective effect, with 24% reduced risk of cancer progression, which appeared more evident for tea as compared to coffee, and in colorectal cancer patients.

Marco Romelli, Patrizia Gnagnarella, Aurora Gaeta, Davide Serrano, Ilaria Ermini, Nora De' Bonfioli Cavalcabo', Calogero Saieva, Simone Iadevaia, Sara Gandini, Saverio Caini.
Cancer Causes Control 2025. [PMID: 40643840](#).

prospective clinical trial

Breastfeeding in women with early hormone receptor-positive (HR+) breast cancer. Previous results collected in the frame of a prospective clinical study showed that women with early stage HR+ breast cancer can interrupt endocrine therapy for pregnancy without increasing, in the short term, the risk of disease recurrence. In this study the authors showed that, in addition, they can also breastfeed without impacting on disease recurrence.

Fedro A Peccatori, Samuel M Niman, Ann H Partridge, Monica Ruggeri, Marco Colleoni, Cristina Saura, Chikako Shimizu, Anna B Satersdal, Judith R Kroep, Karen Gelmon, Frederic Amant, Audrey Mailliez, Halle C F Moore, Manuel Ruiz-Borrego, Janice M Walshe, Virginia F Borges, Andrea Gombos, Akemi Kataoka, Christine Rousset-Jablonski, Simona Borstnar, Junko Takei, Jeong E Lee, Christobel Saunders, Vesna Bjelic-Radisic, Snezana Susnjari, Fatima Cardoso, Natalie J Klar, Teresa Ferreira, Sarra El-Abed, Martine Piccart, Larissa A Korde, Aron Goldhirsch, Richard D Gelber, Olivia Pagani, Hatem A Azim Jr; International Breast Cancer Study Group and the POSITIVE Trial Collaborators.
J Clin Oncol 2025. [PMID: 40632989](#).

mechanism-oriented research

Breastfeeding and gut resistome. This study examines how perinatal factors, such as C-section delivery, antibiotic exposure, and breastfeeding practices, affect the development of the gut resistome in infants. Analyzing 265 longitudinal gut metagenomes from 66 mother-infant pairs, the research reveals that a high abundance of *Bifidobacterium* is associated with lower levels of antimicrobial resistance genes (ARGs).

Exclusive breastfeeding during the first month significantly reduces ARGs and promotes a healthier resistome, whereas early cessation of breastfeeding is linked to increased ARG levels. Promoting breastfeeding is emphasized as an important public health intervention to mitigate antimicrobial resistance in early life.

Anna Samarra, Alejandro J Alcañiz, Cecilia Martínez-Costa, Alberto Marina, Iñaki Comas, Nicola Segata, Narciso M Quijada, Maria Carmen Collado.

Nat Commun 2025. [PMID: 40603287](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

review/commentary

Mother-to-infant gut microbiota transmission – focus on the *Bifidobacterium* strain. This systematic review examines how *Bifidobacterium* strains are transmitted from mothers to infants during early life gut colonization. Analysis of 10 studies (2009–2024) employing strain-level metagenomic sequencing revealed a 30% average transmission rate (which was lower with C-section delivery), with *B. longum* strains persisting up to 6 months. The review emphasizes the significance of maternal strain transfer but notes that key questions remain about transmission routes and mechanisms.

Eduard Flores Ventura #, María Esteban-Torres #, Miguel Gueimonde #, Douwe van Sinderen #, Omry Koren #, Lindsay J Hall #, Nicola Segata #, Mireia Valles-Colomer #, Maria Carmen Collado #.

NPJ Biofilms Microbiomes 2025. [PMID: 40593735](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

mechanism-oriented research

A novel bacterial strain identified in human fecal microbiota. The authors isolated and characterized from fecal samples of a healthy human subject a new strain of *Catenibacterium mitsuokai*: The *C. mitsuokai* subsp. *tridentinum* subsp. nov. is strictly anaerobic, has a nucleotide identity lower than 94% with other previously described *Catenibacterium mitsuokai* subspecies, and produces acetate in the presence of glucose.

Liviana Ricci, Marta Selma-Royo, Davide Golzato, Charlotte Servais, Amir Nabinejad, Paolo Marchi, Michal Punčochář, Francesco Trenti, Mar Garcia-Aloy, Federica Armanini, Roberta Marconi, Francesco Asnicar, Federica Pinto, Graziano Guella, Sabrina Tamburini, Nicola Segata.

Int J Syst Evol Microbiol 2025. [PMID: 40445840](#).

observational study

The predictive value of the oral microbiome for peri-implant diseases. The authors showed that oral microbiome composition –effectively depicted by shotgun metagenomic studies– correlates with peri-implant diseases, suggesting its potential exploitation in the management (diagnosis, prevention, therapy) of peri-implant diseases.

Paolo Ghensi, Vitor Heidrich, Davide Bazzani, Francesco Asnicar, Federica Armanini, Alberto Bertelle, Federico Dell'Acqua, Ester Dellasega, Romina Waldner, Daniela Vicentini, Mattia Bolzan, Lorenzo Trevisiol, Cristiano Tomasi, Edoardo Pasolli, Nicola Segata.

J Clin Periodontol 2025. [PMID: 40467108](#).

mechanism-oriented research

The gut microbiota of long-lived animals. The gut microbiota plays a key role in host physiology. The relation between gut microbiota, host age and environment can be deepened by investigating long-lived species. The authors analyzed the gut microbiota of the longest-lived vertebrate animal –the Aldabra giant tortoise, whose lifespan is typically longer than 100 years–, revealing a stronger impact of the environment –rather than age– on gut microbiota composition.

Douaa Zakaria, Camillo Sandri, Monica Modesto, Caterina Spiezio, Donatella Scarafile, Allen Cedras, Luigimaria Borruso, Paolo Manghi, Paolo Trevisi, Nicola Segata, Paola Mattarelli, Masanori Arita.

PeerJ 2025. [PMID: 40520638](#).

review/commentary

The revolution of single cell analyses in biology studies. In this review, the authors discuss the revolutionizing approach to human brain studies of the past decade which, by exploiting state-of-the-art cellular models (such as brain organoids), omic technologies, and mathematical modeling, allow to explore the complexity and diversity of human biological processes with a single cell resolution.

Manuel Lessi, Nicolò Caporale, Giuseppe Testa.

Physiology (Bethesda) 2025. [PMID: 40531508](#).

mechanism-oriented research

Hedgehog signaling in mitotic spindle orientation. The authors mechanistically describe the correlation among the Hedgehog (HH) pathway, the transcriptional modulation of mitotic spindle orientation, and mitotic division timing, in neural progenitor cells (organoids and induced pluripotent stem cells), with the increased HH signaling resulting in prolonged mitosis and more frequent non-horizontal divisions, ultimately influencing tissue development, homeostasis and –likely– cancer.

Fengming Liu, Anna Medyukhina, Kris M Olesen, Abbas Shirinifard, Hongjian Jin, Lei Li, Marina Mapelli, Khaled Khairy, Young-Goo Han.

Front Cell Dev Biol 2025. [PMID: 40546321](#).

mechanism-oriented research

PLA2G4E protein between neurodevelopment and neurodegeneration. The authors showed that PLA2G4E protein –known for being a potential therapeutic target in Alzheimer disease treatment– is involved in early dendritic development and neuronal maturation, as well as in maintenance of synaptic and cognitive function, suggesting its involvement both in neurodevelopment and neurodegeneration.

Sara Badesso, Marta Perez-Gonzalez, Sara Exposito, Maria Espelotin, Clara Cambria, Laura D'Andrea, Gabriele Imperato, Pedram Moeini, Africa Vales, Gloria Gonzalez-Aseguinolaza, Nico Mitro, Flavia Antonucci, Eduardo D Martín, Elena Marcello, Mar Cuadrado-Tejedor, Ana Garcia-Osta.

Life Sci Alliance 2025. [PMID: 40634107](#).

What else is new in science?

Colorectal cancer surveillance after polypectomy. A large UK cohort study (10,508 patients) assessed colorectal cancer (CRC) risk after the first surveillance colonoscopy (SC1). The results highlighted that patients that at SC1 were considered low-risk, had CRC incidence similar to or below the general population; patients deemed at high-risk at both baseline and SC1 had significantly increased CRC incidence, but in this patient cohort, a second surveillance colonoscopy (SC2) normalized CRC risk. Overall, the study indicates that only patients with high-risk findings at both baseline and SC1 benefit from SC2.

Gut 2025. [PMID: 40187891](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Probiotics to improve immunotherapy efficacy. The probiotic *C. butyricum* improves anti-PD-1 therapy efficacy in colorectal cancer models. It works by binding to the GRP78 receptor on tumor cells. This interaction inhibits a signaling pathway that produces the immunosuppressive cytokine IL-6. Reducing IL-6 activates cytotoxic T cells and impairs immunosuppressive macrophages. This makes it a promising adjuvant to boost immune checkpoint blockade.

Cancer cell 2025. [PMID: 40780216](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Microbiota-driven antitumor immunity via dendritic cell migration. Gut microbiota, particularly the strain *Hominenteromicrobium* YB328, enhances antitumor responses to PD-1 blockade in cancer. YB328 activates dendritic cells (DCs) that migrate to the tumor microenvironment, where they stimulate CD8+ T cells, boosting the efficacy of PD-1 blockade. This microbiota-mediated enhancement of antitumor immunity could inform future cancer treatments.

Nature 2025. [PMID: 40659786](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Gut microbiome in clinical practice – where are we? In this review, the authors discuss the current inclusion of microbiome science in clinical practice, the outlook and the related challenges, discussing aspects such as the exploitation of the gut microbiome as a tool for (early) diagnosis, prognosis and response to therapy, as well as its potential as a therapeutic target. They also offer an overview on the studies aimed at obtaining a mechanistic understanding of its role in human health and disease.

Cell 2025. [PMID: 40446358](#).

Gut microbiome and CART therapy efficacy. The authors showed that, in B cell Lymphoma patients, CART cell therapy enhanced (pre-existing) gut dysbiosis, reducing the number of different microbial species, the levels of sMAdCAM-1 protein, and the abundance of *Akkermansia* species. (Low) *Akkermansia* abundance correlated with (poorer) clinical outcome (reduced progression-free survival). In preclinical *in vivo* models, *Akkermansia* supplementation resulted in improved CART therapy efficacy. They also revealed the underlying mechanism (involving the aryl hydrocarbon receptor, AhR).

Cancer Discov 2025. [PMID: 40498998](#).

Dietary galactose and antitumour immunity. Dietary galactose was shown to boost antitumour immunity by preventing T cell exhaustion. It reprograms hepatocytes to produce IGFBP-1, which blocks IGF-1 signaling—a pathway that leads to exhausted T cells. This mechanism enhances CD8+ T cell function and suppresses tumor growth, suggesting a dietary approach to improve immunotherapy.

Mol cancer 2025. [PMID: 40781141](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Butyrate to enhance immunotherapy efficacy. In co-cultures of microsatellite stable (MSS) colorectal cancer (CRC) cells and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), supplementation of butyrate (a short-chain fatty acid produced by the gut microbiota through fermentation of dietary fibers, and enriched in dairy products) increased the number of (GNLY+ subtype of) T cells, the (NF-κB-mediated) expression of cytokine genes, and TIL-induced cancer cell death, which was further enhanced by anti-PD1 immunotherapy, suggesting that butyrate may be exploited to improve immunotherapy efficacy in MSS-CRC patients.

Gut 2025. [PMID: 40451282](#)

Age-induced metabolic reprogramming and cancer. This perspective explores age-related metabolic changes, likely contributing to cancer initiation and progression, tumor growth and metastatic dissemination, highlighting the need to understand age-related metabolic shifts to improve cancer treatment, especially as the population ages.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40646271](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Ageing, immune fitness and cancer. Ageing causes significant changes to the immune system, a state known as declining immune fitness. This review discusses how these age-related changes reshape the body anti-tumor immunity and emphasizes the need to consider age as a critical variable in both preclinical research and clinical trial design to ultimately improve cancer treatment outcomes.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40813902](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Oxidative stress in cancer therapy. This review summarizes the dual role of oxidative stress in promoting cancer growth and remodeling the tumor microenvironment. It discusses the challenge of targeting this interplay and highlights current and emerging oxidative stress-related therapeutic strategies, particularly the promising combination of oxidative stress-targeting approaches with immunotherapy and nanomedicine.

Mol cancer 2025. [PMID: 40847302](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Metabolic adaptations in brain metastasis. Brain metastases exhibit distinct metabolic profiles that vary depending on the tumor's origin and the brain's microenvironment. These adaptations, including alterations in glucose, fatty acid, and amino acid metabolism, are essential for metastasis survival. The review emphasizes the complexity of targeting brain metastases, related to the adaptive metabolic reprogramming, and the need for tailored therapeutic strategies based on the tumor's metabolic characteristics.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40707738](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Metabolic reprogramming and apoptosis resistance in acute lymphoblastic leukemia. In acute lymphoblastic leukemia (ALL), elevated sphingomyelin (SM) promotes apoptosis resistance by inhibiting caspase 3 (CASP3) activity through lactylation. Targeting SM metabolism restored CASP3 function, inducing apoptosis in ALL cells. SM depletion also suppressed ALL progression in mouse models, suggesting it as a potential therapeutic target.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40702467](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Long non-coding RNA-based liquid biopsy signature in gastric cancer. A novel blood test was developed to detect early-onset gastric cancer (EOGC), by measuring three specific long non-coding RNAs found in extracellular vesicles. The signature showed high diagnostic accuracy in multiple large cohorts, effectively identifying patients with early, resectable stage disease. This could significantly improve early detection and patient prognosis.

Gut 2025. [PMID: 40113244](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Dissecting clonal composition of circulating tumor cell (CTC) clusters. Increasing evidence indicate that cancer cells metastasize by leaving the primary tumor as cell clusters rather than single cells. The authors show that, in breast and prostate cancer, metastasizing CTC clusters are composed of different cellular clones (that is, a group of cells with the same cell of origin).

Nat Genet 2025. [PMID: 40457073](#).

Bispecific Antibodies (BsAbs) in cancer treatment – a review. BsAbs are a transformative cancer treatment that bind two targets simultaneously. This enhances immune response precision and minimizes off-target effects. They are more effective than combining two separate monoclonal antibodies. However, issues like toxicity and resistance require further optimization. Their potential in combination therapies offers significant promise for improving patient survival.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40760704](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Targeting CAFs to improve immunotherapy efficacy. The authors found that inhibiting the NNMT enzyme in cancer-associated fibroblasts (CAFs) restores anti-tumor immunity. Indeed, NNMT drives CAFs to secrete factors that attract immunosuppressive myeloid cells, and knocking out NNMT in mice impaired tumor growth and enhanced CD8+ T cell activity. Consistently, a newly developed NNMT inhibitor reduced tumor burden and restored immunotherapy efficacy. These results establish NNMT as a promising therapeutic target to overcome immunosuppression.

Nature 2025. [PMID: 40702186](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

mutantKRAS vaccine – results of the phase I (AMPLIFY-201) clinical trial. A lymph node-targeting vaccine (ELI-002 2P) for pancreatic and colorectal cancer with KRAS mutations induced strong and sustained T cell responses. Patients whose T cell responses increased above a specific threshold experienced significantly improved relapse-free and overall survival. The vaccine also prompted "antigen spreading," where T cells began targeting other personal tumor antigens not included in the vaccine.

Nat Med 2025. [PMID: 40790272](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

A novel mitotic vulnerability in TNBC identified. This study showed that inactivation of the PTPN12 tumor suppressor gene causes mitotic defects. This occurs through hyperactivation of the APCFZR1 ubiquitin ligase complex. Tumors with PTPN12 loss are therefore vulnerable to taxane-based chemotherapy. These findings can help select patients who will best respond to this chemotherapy.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40778818](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Integrating omic data with histochemistry images: OmiCLIP. The authors developed a model enabling to integrate (transcript)omic and (hematoxylin & eosin) histochemistry data: OmiCLIP. OmiCLIP was trained on over 2 million images/omic data, in 32 different organs.

Nat Methods 2025. [PMID: 40442373](#).

The “co-evolution” of omic and microfluidic technologies. In this review, the authors discuss the latest advances in microfluidics, which supported the development of omic technologies, allowing for the in-depth description of single cells, resulting from the integration of omic, spatial, morphological and temporal features.

Nat Genet 2025. [PMID: 40457076](#).

HDAC inhibitors to improve immunotherapy efficacy. In the frame of preclinical studies, the authors showed that although HDAC inhibitors (chidamide) sustain angiogenesis while increasing antitumor activity of T cells, when administered in combination with anti-angiogenic drugs, they improve immunotherapy efficacy.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40452600](#).

B7H3-targeted antibody-drug conjugate (ADC) – results of a phase I clinical trial. B7H3 is an immune checkpoint molecule involved in immune regulation and tumor progression, overexpressed in different tumor types. In the frame of a multicenter phase I clinical trial, the authors evaluated safety and efficacy of a B7H3-targeted ADC in solid tumors. Their results, in a 312-patient cohort, showed encouraging antitumor activity (which appeared unrelated to B7H3 expression levels) and an overall acceptable toxicity.

Nat Med 2025. [PMID: 40082695](#).

Super-resolution microscopy framework and future directions. Super-resolution microscopy (SRM) has transformed biological imaging by achieving molecular-scale resolution. In this review, a new framework is proposed, to define, measure, and report resolution in SRM. The study evaluates cutting-edge SRM methods capable of ångström-scale resolution and their observable structural details. Future directions include advancing SRM for live structural imaging based on recent breakthroughs.

Nat Methods 2025. [PMID: 40579628](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

CAR-T cell-based therapy – in a review, the state of the art. CAR-T cell-based therapy proved effective in the treatment of hematological tumors. In this review, the authors provide an overview of the existing challenges in the employment of CAR (CAR-NK and CAR NKT cells, CAR-macrophages, gamma delta CAR-T cells) cells for the treatment of solid tumors, as well as the available combination therapies including chemotherapy, radiotherapy, and tumor microenvironment-targeted (antibodies, small molecule inhibitors, cancer vaccines, oncolytic viruses, multi-CAR cell combination) aimed at improving efficacy in solid tumors.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40624498](#).

Vepdegestrant (PROTAC ER degrader) in advanced breast cancer. This phase III trial compared vepdegestrant with fulvestrant in ER+/HER2– advanced breast cancer. While in the overall population progression-free survival (PFS) benefit was not significantly different between the two treatment arms, Vepdegestrant significantly improved PFS in patients with ESR1-mutation (ESR1 mutations are the most common mechanism of acquired resistance to CDK4/6 inhibitors), being 5.0 vs 2.1 months. Adverse events were slightly higher with vepdegestrant but manageable.

NEJM 2025. [PMID 40454645](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Lipid nanoparticles for CART cell therapy – a preclinical study. The authors showed, in preclinical models, that antibody-mediated T cell-targeted lipid nanoparticles containing (CD19) CAR mRNA were able to induce T cell reprogramming directly in vivo, enabling effective control over tumor growth. Through this study, they demonstrated the feasibility of an approach capable to overcoming time-consuming CART cell manufacturing, making CART cell-based therapy more widely applicable.

Science 2025. [PMID: 40536974](#).

Camizestrant in ESR1-mutated advanced breast cancer. The estrogen receptor degrader Camizestrant was tested in patients developing ESR1 mutations (as detected by ctDNA analysis) on Aromatase inhibitor (AI) + CDK4/6 inhibitor therapy. ESR1 mutations are the most common mechanism of acquired resistance to CDK4/6inhibitors. Patients switched to camizestrant had markedly longer PFS (16.0 vs 9.2 months). Quality-of-life deterioration was also delayed compared with continuing AI therapy. Discontinuation due to adverse events was rare and similar across groups, indicating that Camizestrant significantly improves outcomes when ESR1 mutations emerge.

NEJM 2025. [PMID: 40454637](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Adagrasib versus Docetaxel in KRASG12C-mutated NSCLC. This phase III trial compared adagrasib, a KRASG12C inhibitor, with docetaxel in patients with KRASG12C-mutated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and immunotherapy. Adagrasib significantly improved progression-free survival (PFS) (5.5 vs. 3.8 months) without new safety concerns. Both drugs had similar rates of grade 3+ adverse events, and adagrasib showed a clear benefit in PFS without added toxicity.

Lancet 2025. [PMID: 40783289](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

NSD2 inhibitors in KRAS-driven cancers. NSD2 inhibitors (NSD2i) target the enzyme NSD2, which plays a key role in cancer progression through chromatin modification. In preclinical models of KRAS-driven pancreatic and lung cancers, NSD2i effectively reversed epigenetic changes and reduced tumor viability. Combined with KRAS inhibition, NSD2i significantly prolonged survival, suggesting a potential therapeutic strategy for difficult-to-treat cancers.

Nature 2025. [PMID: 40770093](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Long non-coding RNAs (lncRNA) in gastric cancer progression. The authors found an increased abundance of the lncRNA TENM3-AS1 in advanced primary and metastatic gastric tumors, which was parallel to reduced patient survival, and related to increased fatty acid biosynthesis, migration and invasion ability of cancer cells.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40481489](#).

Biomarkers of Sotorasib efficacy in lung cancer. G12C mutation in the KRAS gene is the most frequent genetic alteration in non-small cell lung cancer. By binding and inhibiting mutated KRAS, Sotorasib showed antitumor efficacy. Clinical studies have previously shown Sotorasib efficacy and tolerability. Yet, clinical outcome is highly variable and to date no validated biomarkers can identify potential responders. In this work, the authors evaluated genomic and transcriptomic determinants of response to Sotorasib therapy, in tumor tissue and circulating tumor DNA.

Nat Med 2025. [PMID: 40437272](#).

Jab1 as a regulator of PARPi sensitivity in triple-negative breast cancer (TNBC). Jab1 was identified as an RNA-binding protein overexpressed in TNBC, correlating with poor clinical outcome, and stabilizing transcripts related to homologous recombination repair (HRR). Knockdown or pharmacologic inhibition of Jab1 impaired HRR and increased DNA damage accrual. This sensitized TNBC cells to radiation and PARP inhibitors, independent of BRCA status. In vivo models confirmed Jab1 inhibition plus PARPi synergistically suppressed tumor growth. All together, these data indicate that targeting Jab1 may enhance PARPi therapy and provide a new strategy for TNBC.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40819058](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Metastatic dissemination – a review. Metastatic disease is the primary cause of cancer death, yet its pathways are poorly understood. A critical distinction is made between primary spread to an organ and secondary dissemination within that organ. These subsequent waves of metastasis lead to extensive organ failure. As cancer treatments improve, maintaining organ function becomes a critical goal of care. In this review, the authors discuss the current understanding of the pathophysiology of metastatic dissemination waves, which is essential for developing more effective treatment strategies.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40696378](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Chemotherapy-induced awakening of disseminated tumor cells promotes metastasis growth. Chemotherapy drugs like doxorubicin reactivate dormant disseminated tumor cells (DTCs), promoting breast cancer metastasis. By using a dormancy-tracing tool (DormTracer), the authors confirmed chemotherapy-induced DTC awakening and metastatic relapse. Mechanistically, chemotherapy triggers fibroblast senescence, leading to neutrophil extracellular traps (NETs) that remodel the extracellular matrix and revive dormant DTCs. Combining senolytics (dasatinib/quercetin) with chemotherapy prevents DTC reactivation and reduces metastatic recurrence. The study reveals a detrimental effect of chemotherapy on metastases, and proposes improved treatment strategies.

Cancer Cell 2025. [PMID: 40614736](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Experimental models of epithelial-to-mesenchymal transition – in a review, the state of the art. In this review, the authors provide an overview of the currently available *in vitro* and *in vivo* experimental models for the mechanistic investigation of epithelial-to-mesenchymal transition, a crucial process in metastatic dissemination.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40483504](#).

Cell cycle duration – a key factor in cancer initiation. The authors showed that cell cycle duration distinguished mutated cells fueling tumor onset and progression from those that, instead, do not become neoplastic despite the presence of oncogenic mutations: Mutated cells with longer cell cycle duration failed to sustain tumor development. Consistently, cells carrying tumor-suppressive mutations displayed longer cell cycle duration.

Nature 2025. [PMID: 40307557](#).

A 3D culture system to study pancreatic cancer. The authors describe the development of a patients-derived 3D organoid model of pancreatic cancer suitable for *ex vivo* studies. These organoid models exhibited a gene expression and drug sensitivity profile more similar to patients' tumors than 2D cultures.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40462147](#).

A spatially resolved description of pancreatic cancer. The authors dissect the transcriptional heterogeneity, with spatial resolution, of pancreatic cancer cells and tumor microenvironment, in patient-derived refractory primary pancreatic tumor sections and matched (lung, liver, peritoneum) metastases, highlighting evident gene expression changes between primary and metastatic tumors, inter-patient clonal (evolution) heterogeneity, the coexistence of lineage (classical, transitional, and basal-like) states, and the influence of the tumor microenvironment.

Nature 2025. [PMID: 40269162](#).

Chemically-induced tumor hypermutations to improve immunotherapy efficacy: Experimental models. The authors established a genetic model of mismatch repair (MMR) deficient tumors, by inducing mutation accrual through cell co-treatment with cisplatin and temozolomide. Systemic treatment with anti-PD1 immunotherapy of preclinical *in vivo* models injected with such hypermutated, MMR-deficient cells prolonged survival, demonstrating the higher immunogenicity of these cells and the improved antitumor efficacy of immunotherapy, with no effects on healthy tissues.

Cancer Cell 2025. [PMID: 40513573](#).

Inducing tumor hypermutation to enhance the anti-tumor activity of the immune system. The authors showed that, in *in vivo* preclinical models of immunotherapy-refractory breast and colorectal cancer, the increased mutational burden induced by carefully designed (cisplatin and temozolomide -based) chemotherapy (that is, treatment-induced hypermutation), through the downregulation of mismatch repair (MMR) system activity, increased cancer cell immunogenicity, ultimately resulting in an enhanced and durable anti-tumor immune response. Consistently, co-treatment with cisplatin and temozolomide increased anti-PD1 immunotherapy efficacy.

Cancer Cell 2025. [PMID: 40513578](#).

Clinically targeting wnt/beta catenin signaling. In this review, the authors provide a mechanistic overview on the involvement of the wnt/beta catenin pathway in tumorigenesis and therapy resistance, and discuss the translational potential of its pharmacological targeting for cancer treatment.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40495229](#).

Collective cell migration – a review. In this review, the authors describe the mechanisms underlying the collective (in clusters, streams or sheets), coordinated cell migration during development, tissue repair, and cancer, the simultaneous shaping of the extracellular environment –in turn enhancing their migration ability–, and the extracellular cues.

Nat Rev Mol Cell Biol 2025. [PMID: 40473829](#).

A mechanistic view on drug resistance of cancer cells. In this review, the authors discuss the mechanisms leading to cancer cells' acquisition of drug resistance, including the genetic and non-genetic determinants, under different therapeutic modalities (chemo-, immune-, targeted therapy), as well as the state-of-the-art experimental models and technologies available to further delve into the underlying biomolecular processes, and for the clinical translation of such findings.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40461793](#).

Targeting histone lactylation to counter brain tumor progression. The authors show that, in brain cancer, specific (CD71+) subsets of tumor-infiltrating neutrophils become immunosuppressive in response to the hypoxic conditions encountered in the tumor microenvironment. Specifically, hypoxia increases glucose metabolism, thus enhancing lactate synthesis, which in turn leads to histone lactylation that affects the expression of arginase-1, ultimately resulting in immune suppression (that is, reduced T cell activity).

Consistently, pharmacologically interfering with histone lactylation has antitumor effects and improves immunotherapy efficacy.

Cancer Discov 2025. [PMID: 40014923](#).

Targeting nuclear receptors to enhance radiotherapy efficacy and reduce toxicity – a review. Despite the antitumor efficacy of radiotherapy, treatment resistance and toxicity for surrounding healthy tissues remain a concern. In this review, the authors discuss the role of nuclear receptors (such as estrogen receptor, vitamin D receptor, retinoic acid receptor) in cancer radio-resistance and the potential of receptors' modulators (including agonist and antagonists) in enhancing cancer cell sensitivity to radiotherapy (that is, overcoming resistance) and protecting healthy tissue from radiotherapy-related toxicity.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40442680](#).

Cancer vaccines – a review. In this review, the authors provide a critical overview of the growing field of therapeutic anti-cancer vaccines, discussing those currently in clinical trial, the different approaches employed, the potential benefits on human health of the new vaccines leveraging our increasing understanding of tumoral biomolecular mechanisms, and the currently open questions.

Lancet 2025. [PMID: 40541217](#).

Genomic changes in metastatic dissemination. The authors showed that metastatic cells displayed increased copy number alterations (CNAs), rather than accumulating point mutations, as compared to primary tumor cells. Higher CNAs also correlated with greater immune evasion ability of cancer cells in patients undergoing immunotherapy.

Nat Genet 2025. [PMID: 40457077](#).

Aurora kinases in anticancer therapy. Aurora kinases (A, B, C) play a key role in cell division and are often overexpressed in cancer, making them a putative target of antitumor therapies. In this review, the authors summarize Aurora kinase biology, and discuss preclinical and clinical studies evaluating Aurora kinase inhibitors, alone or in combination, as anticancer drugs, as well as future directions to improve their efficacy.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40533769](#).

The mitotic spindle between physics and biology. The authors showed that physical properties of the cytoplasm, such as its density, which reduces during cell differentiation, affects mitotic spindle architecture and size.

Nat Cell Biol 2025. [PMID: 40514430](#).

Neurons-cancer crosstalk through mitochondria. The nervous system plays a critical role in cancer progression. In this paper the authors unravel the mechanism through which nerves influence cancer aggressiveness, showing that neurons enhance cancer cell metabolism by transferring mitochondria to them. Cancer cells that receive neuronal mitochondria show greater metastatic potential, revealing a novel pathway of nervous system-enhanced cancer progression.

Nature 2025. [PMID: 40562940](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Neuroimmune crosstalk in digestive cancers. This review explores the emerging field of cancer neuroscience, focusing on the bidirectional communication between the nervous system, immune cells, and digestive tract tumors. It details how neurotransmitters and neural pathways can promote tumor growth by activating oncogenic signals and creating an immunosuppressive microenvironment, highlighting new potential neural-targeted therapies.

Mol cancer 2025. [PMID: 40784897](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Neural invasion in pancreatic cancer. This study mapped the nerve-tumor interface in pancreatic cancer using advanced sequencing (single cell/single nucleus and spatial RNAseq). They found that tertiary lymphoid structures protect nerves from invasion, while specific macrophages and fibroblasts surround invaded nerves. A unique TGFBI+ Schwann cell subset was identified at the leading edge of neural invasion, promoting tumor cell migration, which can be induced by (TGF-β) signaling. They also found malignant subpopulations with high neural invasion potential. This reveals key targetable cancer-immune-neural interactions.

Cancer cell 2025. [PMID: 40680743](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Gut microbiome-derived metabolites in colorectal cancer development. By metagenomic and mass spectrometry analyses of patients' fecal and blood samples, coupled with gene expression and functional analyses in preclinical murine *in vivo* and patient-derived *ex vivo* disease models, the authors show the anticancer effects of specific microbial-derived molecules (Peptidoglycan fragments, PGFs), inhibiting intestinal tumorigenesis by interfering with AKT1 signaling.

Gut 2025. [PMID: 40015949](#).

Tumor microbiome - a review. The tumor microbiome consists of bacteria, fungi, and viruses within tumors. It originates from various routes and is heterogeneous across cancer types. These microbes influence cancer progression by modulating signaling pathways like NF- κ B and STING. They affect tumor cell physiology, immune response, and treatment efficacy. Understanding the tumor microbiome offers new potential for personalized cancer therapies and improving immunotherapy. In this review, the authors provide an overview on the current understanding of the tumor microbiome involvement in tumorigenesis, as well as on tumor microbiome heterogeneity and detection technologies.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40665305](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

The non-canonical role of STK protein in gastric cancer development. Although STK3 (Serine/threonine kinase 3) is traditionally seen as a tumor suppressor, this study reveals its oncogenic role in gastric cancer (GC). STK3 is transcriptionally upregulated by YAP1, contributing to GC progression and stemness acquisition through Wnt/ β -catenin signaling activation. Mechanistically, STK3 interacts with and phosphorylates GSK-3 β , leading to β -catenin accumulation and Wnt pathway activation. STK3 knockdown reduces tumor growth, stemness, and enhances sensitivity to 5-fluorouracil in GC models. Finally, this study highlights aminopterin as a potential STK3-targeted drug effectively inhibiting GC malignancy and overcoming chemo-resistance.

Mol Cancer 2025. [PMID: 40604818](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Extracellular vesicles in metastatic dissemination of colorectal cancer. Liver metastases are a major cause of death in colorectal cancer (CRC). The authors explored how CRC cells promote the formation of the liver premetastatic niche (PMN). They showed that CRC cells with high metastatic potential release extracellular vesicles (EVs) that drive hepatic lipid accumulation. Due to increased fatty acid (FA) synthesis in CRC cells, CRC-released EVs contain prosteatogenic lipids. Inhibiting FA synthesis in highly metastatic CRC cells reduces liver lipid buildup and metastasis, offering a potential therapeutic strategy.

Gut 2025. [PMID: 40562522](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

NK cell-based therapy for lymphoma patients. In this paper the authors reported the final results collected in the frame of a phase I clinical trial showing safety (neither cytokine release syndrome neurotoxicity nor graft-versus-host disease observed), recommended dose, persistence (up to 3 weeks) in the blood, overall response (93%) and complete response (67%), event-free (26%) and overall (76%) survival of (42) heavily pre-treated (CD30+) lymphoma patients administered NK cells pre-treated with the AFM13 engager (a bi-specific antibody targeting both CD16 on NK cells and CD30 on lymphoma cells).

Nat Med 2025. [PMID: 40186077](#).

Enhancing CAR-NK cell antitumor efficacy. Genome-wide CRISPR screens in primary human NK cells identified genes (MED12, ARIH2, CCNC) that act as checkpoints limiting cell antitumor function. Editing these genes enhanced both the innate and CAR-directed activity of NK cells, improving their metabolic fitness, cytokine production, and cancer-killing potency against resistant tumors.

Cancer cell 2025. [PMID: 40845844](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Targeting ARHGAP45 in blood cancers. Unbiased genetic screens identified the GAP protein ARHGAP45 as a critical blood cancer (like AML) dependency but dispensable for normal blood cell development. The study demonstrates that ARHGAP45-expressing cancer cells can be targeted using engineered T cells (TCR-CAR T).

Cancer discovery 2025. [PMID: 40788260](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Effects of chemotherapy on normal blood cells. This study sequenced blood cell genomes from 23 individuals aged 3–80 who underwent various chemotherapy regimens. Some chemotherapeutic agents caused significant, drug-specific increases in somatic mutations in normal blood cells. Chemotherapy also altered the structure of blood cell populations, mimicking effects typically seen with aging. These findings reveal lasting biological consequences of chemotherapy and underscore the need to mitigate its adverse effects on healthy tissues.

Nat Genet 2025. [PMID: 40596443](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

Endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites in ferroptosis. Ferroptosis is a type of cell death induced by iron-dependent peroxidation of membrane lipids. The authors showed that after induction of ferroptosis, peroxidation of membrane phospholipids is followed by the formation of endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites and mitochondrial ROS generation. Ferroptosis is decreased by disruption of such inter-organelle contact sites, and increased by their stabilization. Consistently, in triple-negative breast cancer cells, preventing these contact sites protects ferroptosis-sensitive cells, while fostering contact site formation in ferroptosis-insensitive cells results in cell sensitization to ferroptosis.

Nat Cell Biol 2025. [PMID: 40514428](#).

Germline genetics & clonal hematopoiesis. Germline genetic variation significantly influences the landscape of clonal hematopoiesis (CH), a common age-related condition. The study identified 22 new genes that predispose individuals to CH with specific mutations. This genetic background shapes which somatic mutations thrive and influences the risk of CH progressing to blood cancer.

Nat genet 2025. [PMID: 40664769](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

Inherited mitochondrial genetics and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in melanoma. A study explored the role of mitochondrial (MT) genetics (haplogroups) in predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in metastatic melanoma. It found that a specific mitochondrial genetic profile (the mitochondrial haplogroup T, HG-T) is linked to resistance to ICIs and a nivolumab-resistant peripheral CD8+ T cell repertoire, identifying for the first time a link among mitochondrial genetics, immunity and ICI resistance. The findings suggest that mitochondrial genetics could serve as a predictive biomarker for ICI resistance in melanoma.

Nat Med 2025. [PMID: 40473950](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

The therapeutic potential of TGFβ - in a review, the HPV-driven head and neck cancer example. TGFβ has a dual role in cancer—suppressing tumors in healthy tissue but promoting malignancy in established cancers, known as the TGFβ paradox. Despite its potential, TGFβ inhibition has failed in clinical trials, partly due to a lack of patient selection criteria. In HPV-positive head and neck cancers, HPV suppresses TGFβ signaling, impairing DNA repair and increasing treatment sensitivity. Targeting the HPV-related DNA repair deficit may offer a synthetic lethality approach to cancer therapy. The review emphasizes using biomarkers to identify patients who could benefit from TGFβ-targeted therapies, and the putative role of TGFβ in predicting the response to immune checkpoint inhibitors.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40389543](#).

A.I.-curated (ChatGPT)

EGFR-HER3-targeted bispecific antibody in esophageal cancer – results of a phase Ib trial. In the frame of this study, the authors assessed safety and efficacy of the treatment with a bi-specific antibody, targeting both EGFR and HER3, in (82) esophageal cancer patients who had progressed under immunotherapy. Their results showed, in metastatic patients, promising efficacy and manageable toxicity.

Nat Med 2025. [PMID: 40640393](#).

Artificial intelligence for EGFR mutation prediction in lung cancer. EGFR mutation testing is crucial in lung cancer treatment. However, the time required for accurate molecular characterization of diagnostic bioptic tissues can be too long for clinical purposes. The authors developed an Artificial Intelligence-based model – EAGLE – to predict EGFR mutations from H&E-stained lung cancer tissue samples.

Nat Med 2025. [PMID: 40634781](#).

Personalized neoantigens-targeted vaccines for melanoma treatment. The authors evaluated efficacy of a peptide-based vaccine (along with two immune adjuvants: the Montanide compound and the MDA5 agonist poly-ICLC), locally administered along with ipilimumab and systemic injection of nivolumab, in boosting T cell antitumor activity against melanoma. Their results showed efficacy of the vaccine in stimulating T cell response against tumor antigens (high immunogenicity), in 9 (100%) of the patients, (*ex vivo*) T cell activity, and new clonotypes.

Cell 2025. [PMID: 40645179](#).

Looking at the chromosomes for patient prognosis – A chromosomal instability signature of chemotherapy resistance. The authors describe a chromosomal instability signature exploitable as biomarker of resistance to platinum-, taxane-, anthracycline- based chemotherapy, validated in a retrospective real world clinical cohort, in different tumor types, to be potentially exploited in the selection of patients to be administered the different chemotherapy regimens.

Nat Genet 2025. [PMID: 40551015](#).

Looking at the chromosomes for patient prognosis – Tumor aneuploidy as a predictive biomarker of response to immunotherapy? In this perspective article, researchers suggest that alterations of the normal number of chromosomes –aneuploidy– may be exploited as a biomarker of immunotherapy resistance along with tumor mutational burden and PD-L1 expression.

Nat Genet 2025. [PMID: 40588506](#).

How does physical activity affect immunotherapy efficacy? A mechanistic explanation. In this paper, the authors showed, in preclinical *in vivo* models of melanoma, the role of the gut microbiota in mediating the effect of physical activity on immunotherapy efficacy: Physical activity modulates microbiota metabolism, resulting in increased formate levels, which in turn potentiate T cell-mediated immunotherapy (immune checkpoint inhibitor) efficacy. They also revealed the underlying molecular mechanism, and showed that formate is necessary and sufficient to modulate antitumor T cell-mediated efficacy, both *in vitro* and *in vivo*.

Cell 2025. [PMID: 40639377](#).

Metabolic reprogramming linking aging and cancer – a perspective article. Aging increases cancer risk and progression. Metabolic reprogramming is involved in both processes. Age-regulated pathways often overlap with those driving tumor growth, influencing cancer development and evolution and suggesting that metabolic reprogramming may be linking the two processes. As global populations age, understanding how age-related metabolic changes promote cancer is critical. The article explores how aging alters metabolism to fuel tumor initiation, progression, and metastasis.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40646271](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

How to exploit comparative oncology to advance cancer research – a perspective article. In this article, the authors discuss the potential of comparative oncology in supporting the advance of cancer research, underlining its relevance and implications for human beings, and providing some examples to be further investigated and potentially translated in a clinical setting. The broad interdisciplinary collaboration among professionals can represent a valuable source of knowledge for cancer research.

Nat Rev Cancer 2025. [PMID: 40579566](#).

RNA Pol II inhibition & cell death. Cell death from inhibiting RNA Polymerase II is not due to the loss of transcription itself. Instead, it is triggered by the specific loss of the Rpb1 hypo-phosphorylated form (RNA Pol IIA), activating an apoptotic pathway (the Pol II degradation-dependent apoptotic response, PDAR). This mechanism is distinct from transcriptional shutdown, as a transcriptionally inactive Rpb1 can rescue cells. The study also links this pathway to the efficacy of certain anti-cancer drugs.

Cell 2025. [PMID: 40818455](#).

A.I.-curated (DeepSeek)

PhD students, are you feeling a little stressed? A personal advice of a PhD student to his peers, to help them overcoming stress during their PhD and actually enjoy it.

Nature 2025. [PMID: 40494980](#).

notes...

What's that?!?

<https://reviewerthree.com/>

Signalling Circuits in
Cancer (EACR)- [Virtual
Event](#): 10-11 Feb 2026
Abstract submission
deadline 15 dec 2025!!!

CMMC Novel Technologies
Seminar Series –
Singleron Single Cell Day
2025
([in person/on line](#)) – 24 sept
2025

[Premio Francesca Martini](#)
(Associazione NAnA ETS)

Deadline sept. 30!!!

Cover image (by Nico Mitro and Silvia Pedretti):

Representative morphological analysis of mitochondria using confocal microscopy in cells maintained in control condition (DMSO) or exposed to sorafenib treatment. In red are shown mitochondria and in blue nuclei.

Nico Mitro, Silvia Pedretti:

Nico Mitro (PhD) is Group Leader at the Department of Experimental Oncology of IEO, heading the Biochemistry of Metabolism research lab, and associate professor at the Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences of the University of Milan. His research work focuses on the characterization of the metabolic profile of tumor cells, to unveil cancer cell-specific metabolic vulnerabilities exploitable in a therapeutic setting, and define the efficacy of cancer treatments.

Silvia Pedretti (PhD) is a researcher in Mitro's lab at IEO and tenure-track researcher at the Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences of the University of Milan. Her research work focuses on investigating the molecular mechanisms of cell metabolism in cancer as well as in neuronal development and disease.

Curated by:

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

Graphic by:

Greta Mostarda (IEO communication office).

Content writing and revision:

Stefania Averaimo, Ugo Cavallaro, Susanna Chiocca, Simona Citro, Sara Gandini, Nico Mitro, Giuliana Pelicci, Paola Scaffidi, Nicola Segata, Daniela Tosoni (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO), Antonio Marra (European Institute of Oncology), Donata Francese (IEO press office); Emanuela Ottolina (IEO communication office); [Alex Irwin](#) (ChatGPT AI), [Ai Yi](#) (DeepSeek AI).

Consulting Board:

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