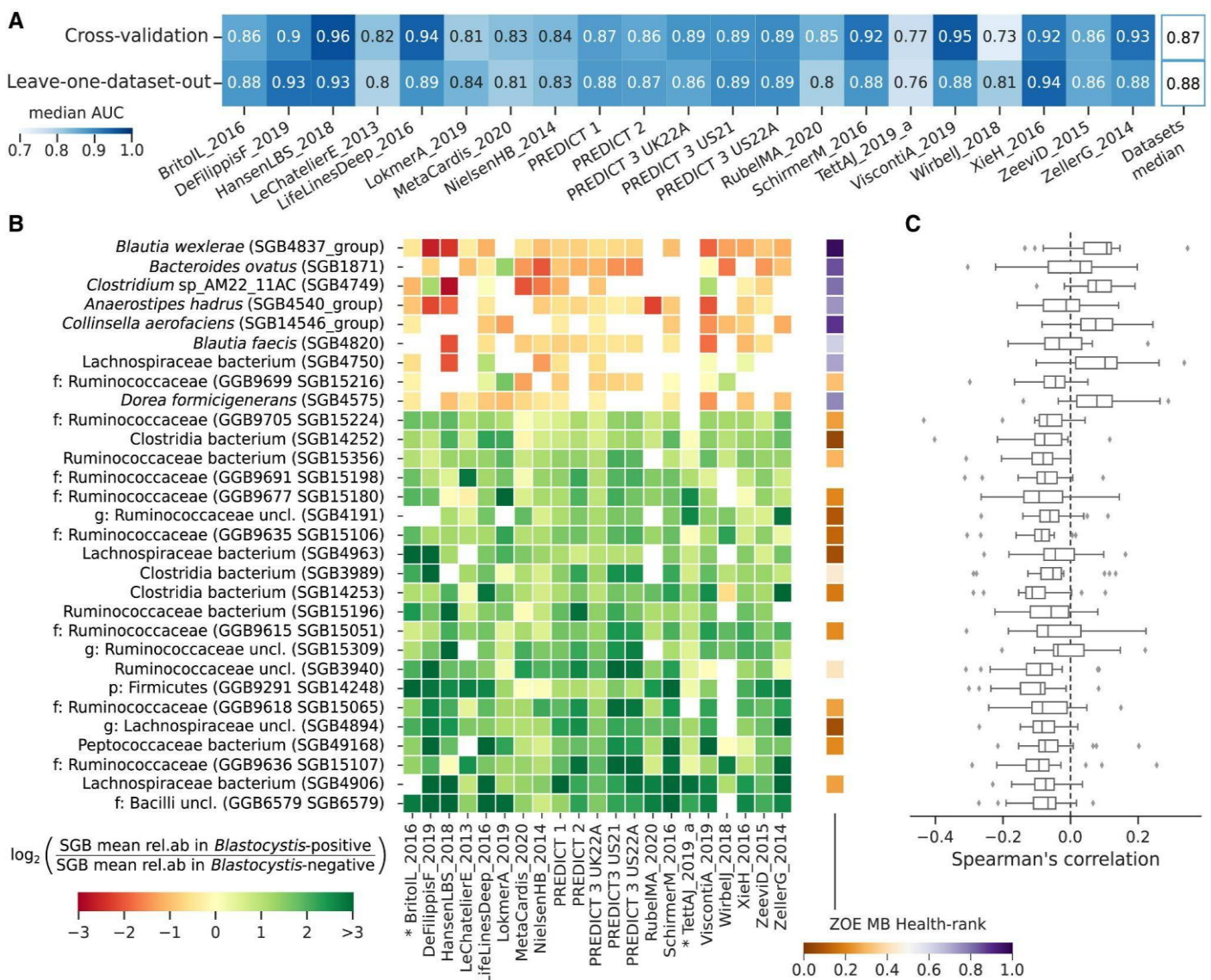


IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 5 - December 2024



Cover image by Nicola Segata, Elisa Piperni, Francesco Asnicar (Piperni et al., Cell2024. An open access [article](#) under the [CC-BY NC ND](#) licence. Figure legend on the last page).

To receive a free copy of the IEO Research Newsletter directly in your inbox send an email to stefania.averaimo@ieo.it

IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 5 - December 2024

WHAT'S NEW IN SCIENCE?

Vaccini a RNA contro i tumori – un rapido aggiornamento.

RNA-based vaccines against tumors – a quick update.

pag 4
page 52

Integrare l'expertise bioinformatica nei molecular tumor boards.

Integrating bioinformatic expertise within the molecular tumor boards.

pag 6
page 54

WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

Il potenziale predittivo del microbiota intestinale: dall'analisi bioinformatica al laboratorio.

The predictive potential of the gut microbiota: From the bioinformatic analysis to the lab.

pag 8
page 56

Modulando l'attività del sistema immunitario, un microrganismo intestinale aumenta l'efficacia dell'immunoterapia.

By modulating immune system activity, a gut microorganism enhances immunotherapy efficacy.

pag 10
page 58

Un progetto per studiare l'efficacia di tamoxifen a basse dosi, restrizione calorica intermittente e cambiamenti dello stile di vita nel ridurre il rischio di cancro al seno in soggetti ad alto rischio – lo studio TOLERANT.

A project to investigate efficacy of low dose tamoxifen, intermittent caloric restriction and lifestyle interventions in reducing breast cancer risk in high risk individuals – the TOLERANT study.

pag 12
page 60

Immunoterapia - un potente strumento per il trattamento della leucemia?

Immunotherapy - a powerful tool for leukemia treatment?

pag 14
page 62

Inibitori di LSD1 e immunoterapia: da studi preclinici, una strategia vincente.

LSD1 inhibitor and immunotherapy: From preclinical studies, a winning strategy.

pag 16
page 64

Un progetto finanziato da AIRC per potenziare l'efficacia dell'immunoterapia nei pazienti con tumore testa-collo.

An AIRC-funded project to enhance immunotherapy efficacy in head and neck cancer patients.

pag 18
page 66

Terapia personalizzata per limitare la chirurgia e migliorare la qualità di vita dei pazienti con tumore testa-collo: PRESERVE, uno studio in corso finanziato dalla Regione Lombardia.

Personalized therapy to limit surgery and improve quality of life of head and neck cancer patients: PRESERVE, an ongoing, Regione Lombardia-funded project.

pag 19
page 67

La proteina p62 nel controllo dell'instabilità cromosomica.

pag 21

<i>p62 protein in the control of chromosome instability.</i>	<i>page 69</i>
La rottura dei micronuclei attraverso una lente molecolare. <i>Micronuclear rupture through a molecular lens.</i>	<i>pag 23</i> <i>page 71</i>
RENOVO per predire la rilevanza clinica delle varianti geniche: follow up a 4 anni. <i>RENOVO-based clinical relevance prediction of gene variants: A 4-year followup.</i>	<i>pag 25</i> <i>page 73</i>
Il pannello genico Myelo-panel per la caratterizzazione molecolare delle neoplasie ematologiche in un contesto familiare. <i>Myelo-panel for the molecular characterization of hematologic malignancies in a familial setting.</i>	<i>pag 27</i> <i>page 75</i>
Meccanismi molecolari di tumorigenesi gastrica indotta da Myc/Wnt. <i>Molecular mechanisms of Myc/WNT-driven gastric cancer.</i>	<i>pag 29</i> <i>page 77</i>
In una review, il “manuale di istruzioni” di Polycomb. <i>In a review, the Polycomb complex handbook.</i>	<i>pag 31</i> <i>page 79</i>
Una nuova efficace terapia per il trattamento dei pazienti con tumore polmonare - risultati di uno studio clinico di fase III. <i>A new effective therapy for lung cancer patients - results of a phase III clinical trial.</i>	<i>pag 33</i> <i>page 81</i>
Colpire contemporaneamente i geni EGFR e MET: risultati di uno studio clinico di fase 2. <i>Parallel targeting of EGFR and MET gene alterations: Results of a phase 2 clinical trial.</i>	<i>pag 35</i> <i>page 83</i>
Un metodo per sfruttare la biopsia liquida nella diagnosi e nel monitoraggio del glioblastoma. <i>Set-up of a user-friendly technical approach to exploit liquid biopsy in glioblastoma diagnosis and monitoring.</i>	<i>pag 37</i> <i>page 85</i>
Ricerca di base e applicata – due facce della stessa moneta. Una chiacchierata con Pier Giuseppe Pelicci, Gioacchino Natoli, Stefano Santaguida. <i>Basic and applied research – two sides of the same coin. A chat with Pier Giuseppe Pelicci, Gioacchino Natoli, Stefano Santaguida.</i>	<i>pag 39</i> <i>page 87</i>
Sesso e genere nella ricerca biomedica – un podcast. <i>Sex and gender in biomedical research – a podcast.</i>	<i>pag 42</i> <i>page 90</i>

NEWS, INITIATIVES AND EVENTS FROM THE IEO WORLD

IEO primo ospedale specialistico in Italia e fra i primi dieci al mondo secondo Newsweek. <i>IEO is the first specialized hospital in Italy, and it is in the world top ten according to Newsweek.</i>	<i>pag 46</i> <i>page 94</i>
Buon compleanno IEO Proton Center - Celebriamo oggi un anno di innovazione, ricerca e cura. <i>Happy birthday IEO Proton Center – We celebrate one year of innovation, research and care.</i>	<i>pag 46</i> <i>page 94</i>
La comunicazione del Clinical Trial Office si evolve: dalla Newsletter al CTO Magazine. <i>The evolution of the IEO Clinical trial office communication: From the Newsletter to the CTO magazine.</i>	<i>pag 47</i> <i>page 95</i>

IEO e Cureety: insieme per ottimizzare la gestione delle cure oncologiche a distanza.
IEO and Cureety: Together to optimize remote cancer care management.

pag 47
page 95

Nuova sezione sito IEO: Ricerca Osservazionale Retrospettiva.
New section of IEO website: Retrospective observational research.

pag 48
page 96

Progetto BEACON Cancer Care - un'iniziativa finanziata dall'Unione Europea.
The EU-funded BEACON Cancer Care project.

pag 48
page 96

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER

This month **Daniela Osti (Technician, Giuliana Pelicci group),**
Elena Zaccheroni (PhD student, Giuliana Pelicci group),
Fiorenza Lotti (Researcher, Lanfranccone group),

pag 49- page 97
pag 50- page 98
pag 51- page 99

THE BRIEFING

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

page 100

THIS MONTH WE WELCOME

Welcome to the new members of the IEO community!

page 119

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



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

What's new in science?

Vaccini a RNA contro i tumori – un rapido aggiornamento.

Il Regno Unito ha recentemente lanciato uno studio clinico di fase I per testare efficacia e sicurezza del vaccino terapeutico BNT116 contro il tumore al polmone. **BNT116** è un vaccino a RNA che ha l'obiettivo di promuovere l'attività antitumorale del sistema immunitario del paziente stesso, sfruttando molecole di RNA che codificano per una specifica proteina tumorale/antigene espressa dalle cellule tumorali polmonari, al fine di istruire il sistema immunitario, fornendo informazioni riguardo alle caratteristiche delle cellule tumorali da cercare, e distruggere infine le cellule che le esprimono. Indirizzando il sistema immunitario a colpire le cellule tumorali che esprimono un determinato marcatore, il vaccino consente di risparmiare le cellule sane, che invece spesso sono uccise insieme alle cellule tumorali dalla chemioterapia. La tossicità risulta quindi ridotta. Inoltre, il vaccino ha anche lo scopo di prevenire la recidiva; infatti, il sistema immunitario, una volta "istruito", durante la sorveglianza monta una risposta immunitaria per uccidere eventuali cellule tumorali recidivanti incontrate. La fase di valutazione clinica del BNT116 è appena iniziata, con il primo paziente che ha ricevuto il vaccino ed arruolerà 130 pazienti in diversi paesi in UK, USA, Polonia, Ungheria, Turchia, Germania, Spagna, in stadi precoci e avanzati della malattia, da solo o in combinazione con altri approcci immunoterapici o con chemioterapia.

BNT116 è un vaccino terapeutico. I **vaccini tumorali terapeutici** hanno l'obiettivo di promuovere l'attività del sistema immunitario contro delle specifiche proteine tumorali, diversamente dai **vaccini tumorali preventivi**, che prevengono le infezioni virali che inducono il tumore. Esempi di vaccini tumorali preventivi sono il vaccino contro il virus HPV (human papillomavirus) che, proteggendo dall'infezione virale, riduce il rischio di cancro, o il vaccino contro il virus HBV (epatite B) che, proteggendo dall'infezione, protegge contro il cancro al fegato.

La tecnologia del vaccino a RNA ha ricevuto una reale spinta durante la pandemia covid19, dimostrando il suo enorme potenziale e contribuendo fortemente alla gestione dell'emergenza sanitaria. Il vaccino BNT116 è sviluppato dall'azienda BioNTech, la stessa azienda tedesca che, insieme a Pfizer, ha sviluppato uno dei primi vaccini a RNA contro la covid19 (il BNT162).

BNT116 non è il primo vaccino tumorale a RNA in sperimentazione. Numerosi studi clinici (soprattutto di fase I e II) sono attualmente in corso per valutare l'efficacia di diversi vaccini antitumorali terapeutici a RNA, che codificano o per antigeni tumorali specifici –cioè proteine espresse in maniera specifica solo sulle cellule tumorali– o antigeni cosiddetti associati al tumore –ovvero proteine sovraesprese dalle cellule tumorali, sebbene espresse a livelli più bassi anche dalle cellule sane. Per quanto riguarda i vaccini terapeutici tumore-specifici, vale la pena menzionare che l'anno scorso, in UK, è stato lanciato uno studio clinico di fase III per testare un altro vaccino a RNA, il **mRNA-4157** (V940), sviluppato da Moderna (un'azienda che, insieme al *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, ha sviluppato un altro dei vaccini a RNA contro la covid19, il mRNA1273) e Merck. mRNA-4157 contiene sequenze di RNA che codificano per diverse proteine tumorali paziente-specifiche, identificate tramite il sequenziamento del genoma tumorale del paziente, massimizzando così le probabilità di successo ed evitando l'evasione dell'immunosorveglianza da parte del tumore (ovvero evitando che, perdendo la proteina antigenica, le cellule tumorali si nascondano dal sistema immunitario). mRNA-4157 può essere impiegato per il trattamento di diversi tumori solidi. Dopo il successo di uno studio clinico di fase II, che ha mostrato la capacità di questo vaccino personalizzato di prevenire la recidiva del tumore nei pazienti con melanoma dopo resezione chirurgica del tumore primario (in

combinazione con immunoterapia con pembrolizumab), con un profilo di tossicità accettabile, il vaccino sta ora entrando la fase III di valutazione clinica. Un approccio simile è stato usato per lo sviluppo di **mRNA-4650** per i pazienti con tumore pancreatico, mostrando una buona efficacia antitumorale, e **BNT122**, contenente fino a 20 neoantigeni, testato in pazienti con tumore pancreatico; coloro che rispondevano al vaccino hanno mostrato una più lunga sopravvivenza in assenza di malattia.

Tra i vaccini contro antigeni associati al tumore, **BNT111** è un cosiddetto vaccino tetravalente, contenente quattro diversi RNA codificanti per quattro proteine comunemente sovraesprese dalle cellule di melanoma. Studi clinici preliminari hanno mostrato risultati incoraggianti in termini di efficacia quando somministrato in combinazione con immunoterapia in pazienti con melanoma avanzato, e un profilo di sicurezza favorevole. **mRNA-5671** contiene RNA codificanti per il gene KRAS con quattro mutazioni riscontrate di frequente ed è attualmente in corso di valutazione nel contesto di studi clinici di fase I per il trattamento dei tumori KRAS-mutati del

polmone in stadio avanzato/metastatico (NSCLC), tumori del colon e del pancreas, da solo o in combinazione con farmaci immunoterapici.

BNT115 (W_ova1 vaccine) contiene RNA che codifica per proteine principalmente espresse dalle cellule del tumore ovarico ed è stato valutato nel contesto di uno studio clinico di fase I, da solo o in combinazione con chemioterapia.

I vaccini a RNA possiedono un enorme potenziale per via della loro versatilità, il processo di manifattura relativamente facile, il loro potenziale come strumento di medicina di precisione, la loro ipotizzabile efficacia per il trattamento del cancro. I primi studi clinici supportano le aspettative.

Sebbene il cammino della ricerca in questa direzione sia ancora lungo, innanzitutto per valutare in maniera adeguata la loro efficacia, e in secondo luogo per potenziarne eventualmente l'efficacia, ridurre la tossicità associata, valutare il tipo di vaccino migliore e la via di somministrazione ottimale, testare combinazioni eventualmente più efficaci, i risultati raccolti finora sono molto incoraggianti e indicano che la comunità biomedica è sulla strada giusta.

Referenze.

World's first lung cancer vaccine trial launched in the UK. *Elizabeth Gourd*. Lancet 2024. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00324-3.

The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. Jiao Wei, Ai-Min Hui. Cancer Treatment Reviews 2022. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102405.

Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Jeffrey S Weber, Matteo S Carlino, Adnan Khattak, Tarek Meniawy, George Anstas, Matthew H Taylor, Kevin B Kim, Meredith McKean, Georgina V Long, Ryan J Sullivan, Mark Faries, Thuy T Tran, C Lance Cowey, Andrew Pecora, Montaser Shaheen, Jennifer Segar, Theresa Medina, Victoria Atkinson, Geoffrey T Gibney, Jason J Luke, Sajeve Thomas, Elizabeth I Buchbinder, Jane A Healy, Mo Huang, Manju Morrissey, Igor Feldman, Vasudha Sehgal, Celine Robert-Tissot, Peijie Hou, Lili Zhu, Michelle Brown, Praveen Aanur, Robert S Meehan, Tal Zaks*. Lancet 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7.

mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Shubhra Chandra, Jennifer C. Wilson, David Good, Ming Q. Wei*. Oncol Res 2024. doi: 10.32604/or.2024.043987.

Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Elias J. Sayour, David Boczkowski, Duane A. Mitchell & Smita K. Nair*. Nature reviews clinical oncology 2024. doi: 10.1038/s41571-024-00902-1.

What's new in science?

Integrare l'expertise bioinformatica nei molecular tumor boards.

La medicina moderna sta attraversando una profonda rivoluzione digitale. Con lo sviluppo delle scienze omiche e la loro sempre maggiore diffusione in ambito clinico, l'approccio alla cura del paziente sta cambiando rapidamente e radicalmente. Il sequenziamento *high throughput* ha permesso l'identificazione di molte alterazioni genomiche, in diversi casi modificando l'approccio clinico. In risposta al significativo incremento delle informazioni raccolte attraverso questi saggi, c'è stata l'evoluzione di strumenti computazionali innovativi per l'analisi di questi dati, che sono diventati parte integrante dell'approccio clinico. In parallelo, la rivoluzione digitale ha portato con sé il progressivo sviluppo della cartella clinica elettronica, per digitalizzare le informazioni del paziente e renderle facilmente disponibili, così da consentirne la correlazione con altri tipi di informazioni. In questo frangente, l'intelligenza artificiale (AI) è diventata uno degli attori principali, permettendo la gestione e l'integrazione di questa enorme quantità di dati. In questo scenario, la creazione dei *Molecular Tumor Board* (MTB) ha giocato un ruolo fondamentale, riunendo expertise e professionisti in grado di sfruttare e tradurre l'informazione digitale in benefici per i pazienti. I MTB raggruppano e permettono il confronto tra esperti oncologi, biologi molecolari, biostatistici e bioinformatici, trasformando una "casuale" interazione interdisciplinare in una collaborazione regolare, organizzata e strutturata, tra professionisti.

Figli della rivoluzione digitale nell'ambito biomedico e dell'avvento delle nuove tecnologie, i bioinformatici sono diventati figure necessarie per l'analisi dei dati. Tuttavia, come per molti campi, la bioinformatica include diverse expertise e specializzazioni. Quali sono le effettive expertise richieste per far parte di un workflow clinico/computazionale?

In una review recente, gli autori, sfruttando la loro esperienza nel contesto di grandi network in

ambito oncologico, come [ACC](#) (Alleanza Contro il Cancro), [DRUP](#) (Drug Rediscovery Protocol) e [DigiCore](#), hanno discusso le specifiche abilità bioinformatiche richieste all'interno dei MTB.

Le analisi dei dati genomici, trascrittomici, proteomici, le informazioni riguardo alla possibilità di interagire farmacologicamente con specifici processi molecolari, così come la gestione, i tumor registry e i knowledge bases, sono tutti aspetti essenziali di un MTB, e tutti richiedono specifiche expertise bioinformatiche.

L'identificazione e la correlazione/predizione di una data variante genica con le conseguenze biologiche (la cosiddetta *variant annotation*) sono incluse nel workflow di un MTB, evidenziando l'utilizzo sempre maggiore degli strumenti analitici basati su AI in questo ambito. Anche l'analisi dei dati trascrittomici, ad oggi impiegata principalmente nel contesto dell'identificazione di nuovi biomarcatori e della messa punto di signature prognostiche, giocherà probabilmente un ruolo sempre maggiore nel workflow clinico. Analogamente, la biopsia liquida sta rapidamente guadagnando un posto di rilievo in ambito clinico, per la diagnosi e il monitoraggio della malattia; grazie alla sua natura non invasiva, ben si presta infatti per programmi di screening. In questo scenario, l'analisi dei dati proteomici e metabolomici possiede un enorme potenziale, complementando informazioni genomiche o trascrittomiche, fornendo conoscenze chiave di meccanismi di malattia, espandendo i database attualmente disponibili e integrandosi con i dati clinici. Infine, la traduzione delle informazioni molecolari in strategie terapeutiche richiede analisi specifiche e strumenti che integrano database e sistemi di annotazione.

In parallelo all'analisi dei dati, programmi adeguati di gestione assicurano il flusso del lavoro e delle informazioni. Sono inoltre necessari specifici strumenti informatici per mettere in relazione i molecular tumor registries con le cartelle elettroniche e i knowledge bases,

rispondendo alla necessità di interrogare le informazioni raccolte e valorizzare ulteriormente i dati dei pazienti anche retrospettivamente, sia a livello “locale” che nel contesto di grandi network, e la finale applicazione nel contesto di studi clinici o approcci terapeutici personalizzati.

Con i progressi tecnologici, i bioinformatici sono necessari nel contesto dei MTB, in fasi diverse dell'intero processo, dalla raccolta dei dati, alla conservazione, all'analisi, all'interpretazione e

l'utilizzo, così come nella gestione. Sono necessarie abilità diverse, conoscenze biologiche/biomediche di base e soprattutto una mentalità aperta al confronto, alla collaborazione e al lavoro interdisciplinare, al fine di creare un team funzionale e multidisciplinare dotato di tutte le expertise necessarie per tradurre al meglio queste conoscenze in effettivi benefici per i pazienti (per approfondimenti vedi [Pallocca et al., Briefings in Bioinformatics 2024](#)).

Il Molecular Tumor Board di IEO

Al fine di sostenere l'integrazione della medicina di precisione nel trattamento dei tumori, nel giugno 2019 l'IEO è stato uno dei primi centri in Italia a dotarsi di un Molecular Tumor Board (MTB). Raccogliendo tutte le necessarie expertise, il MTB di IEO garantisce un trattamento ottimale dei pazienti, sfruttando le conoscenze molecolari del tumore e trasferendole dal laboratorio alla pratica clinica, facilitandone l'interpretazione e l'implementazione nella routine clinica. Il MTB di IEO, composto da clinici,

patologi molecolari, biologi clinici molecolari, genetisti e bioinformatici, discute i risultati del sequenziamento su larga scala, quali *whole exome* and *whole genome sequencing*. Il MTB contribuisce in maniera critica a tradurre la complessa informazione genetica in decisioni cliniche personalizzate, portando di fatto l'oncologia di precisione nella pratica quotidiana. Per maggiori informazioni sul MTB di IEO, clicca [qui](#) (solo in italiano).

Referenza. Clinical bioinformatics desiderata for molecular tumor boards. *Matteo Pallocca, Martina Betti, Sara Baldinelli, Ramona Palombo, Gabriele Bucci, Luca Mazzearella, Giovanni Tonon, Gennaro Ciliberto*. Briefings in Bioinformatics 2024. doi: 10.1093/bib/bbae447.

What's new from IEO Researchers?

Il potenziale predittivo del microbiota intestinale: dall'analisi bioinformatica al laboratorio.

Un'alterata composizione del microbiota intestinale (disbiosi intestinale) è stata associata con diverse patologie infiammatorie, tra cui il cancro. Nel melanoma, la prevalenza di alcune specie microbiche correla con la resistenza all'immunoterapia. In alcuni casi, è possibile ovviare alla resistenza modificando il microbiota attraverso il trapianto di microbiota fecale, sottolineando il ruolo critico del microbiota nel successo dell'immunoterapia. Sebbene i meccanismi coinvolti non siano stati ancora chiaramente definiti, diversi studi si sono concentrati sull'identificazione di "signature" basate sul microbiota -ovvero "liste" di specie del microbioma intestinale- in grado di identificare in maniera affidabile coloro che probabilmente risponderanno ad immunoterapia, così da evitare eventuali tossicità associate al trattamento in pazienti che hanno poche probabilità di beneficiarne.

In un articolo recente, gli autori, tra cui Nicola Segata –Group leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e Professore ordinario all'Università di Trento–, hanno caratterizzato il microbiota

intestinale di pazienti con tumore al polmone, non trattati, focalizzandosi, invece che sulle singole specie, sulle interazioni tra specie microbiche nell'intestino. Sulla base di queste interazioni, le diverse specie microbiche sono state suddivise in gruppi. Due di questi gruppi rappresentano delle signature del microbiota: 45 specie della signature SIG2 sono associate con risposta ad immunoterapia anti-PD1 e 37 specie della signature SIG1 sono associate a una mancata risposta ad immunoterapia. Considerando anche l'abbondanza di *Akkermansia*, l'accuratezza della stratificazione dei pazienti aumenta ulteriormente, permettendo lo sviluppo di TOPOSCORE, uno score in grado di stimare la risposta dei pazienti ad immunoterapia anti-PD1, sulla base della

presenza/abbondanza/interazione di 83 specie batteriche. Infine, impiegando 21 specie batteriche delle 83 di TOPOSCORE, hanno sviluppato un test molecolare, di facile utilizzo (basato su qPCR) che, in appena 48 ore, è in grado di predire l'esito del trattamento immunoterapico in

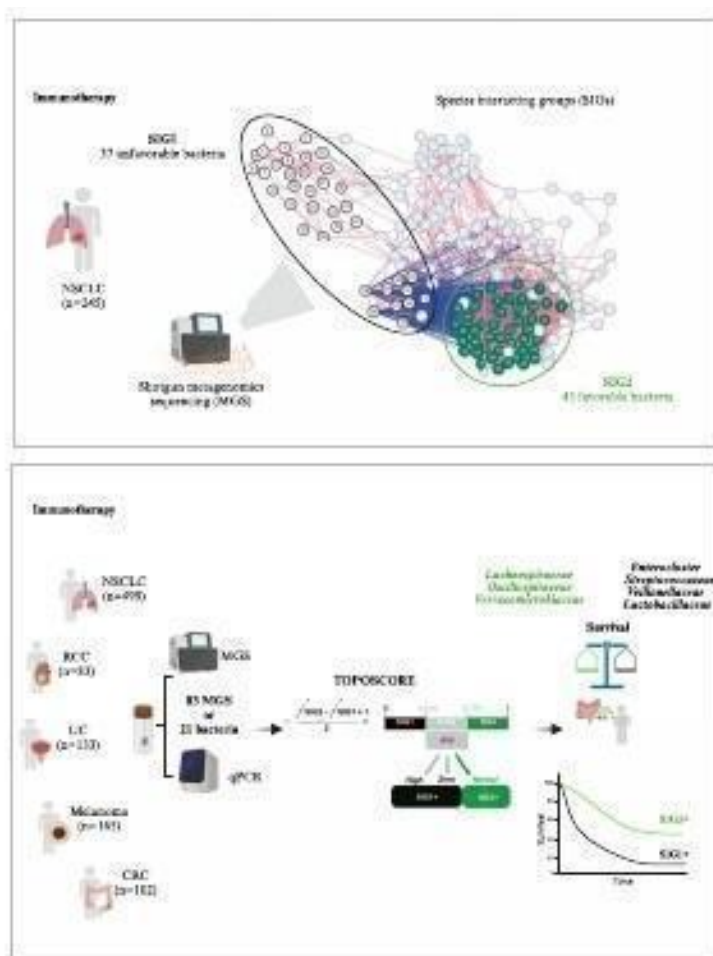


Figure from Derosa et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

pazienti con melanoma o tumore del colon retto, proponendo il suo potenziale impiego in ambito clinico, per selezionare i pazienti da sottoporre a trattamento immunoterapico con anti-PD1.

TELL ME MORE!

Gli autori hanno sfruttato le corti di pazienti degli studi clinici prospettici LUMIERE e ONCOBIOTICS. I campioni fecali sono stati analizzati tramite shotgun metagenomics.

Sebbene le loro analisi abbiano rilevato alcune differenze, prima del trattamento, nella composizione del microbiota a seconda della sopravvivenza dei pazienti, le singole specie microbiche non erano in grado di distinguere in maniera robusta e affidabile long term e short term survivors. Al contrario, considerare l'interazione tra le specie era informativo: considerando non solo le coppie di specie microbiche che erano presenti o assenti, ma anche quelle che erano presenti nello stesso ospite o assenti nello stesso ospite, i ricercatori hanno sviluppato due signature, SIG1 e SIG2, associate rispettivamente con sopravvivenza a lungo e a breve termine (ovvero più di 12 mesi o meno di 12 mesi). SIG1 includeva 37 specie precedentemente identificate in pazienti immuno-resistenti; SIG2 comprendeva specie precedentemente associate con una buona salute e un esito clinico positivo. Includere l'abbondanza di *Akkermansia* consentiva di rifinire l'accuratezza delle signature del microbiota nel distinguere i due gruppi di pazienti e ha permesso lo sviluppo di TOPOSCORE, uno score in grado di definire gli effetti benefici del trattamento nei pazienti. I pazienti con TOPOSCORE SIG2+ (ovvero SIG2 con livelli fisiologici di *Akkermansia*) rispondevano meglio ad immunoterapia anti-PD1; quelli con livelli di *Akkermansia* elevati o privi di *Akkermansia*, che non rientravano nelle categorie SIG1 o SIG2, mostravano una probabilità intermedia di risposta ad immunoterapia e quelli quelli SIG1+ (ovvero SIG1 con livelli fisiologici di *Akkermansia*) non rispondevano al trattamento. Il TOPOSCORE rappresentava quindi un biomarcatore robusto, che correlava con la

risposta ad immunoterapia in pazienti con tumore del polmone e tumore del tratto urogenitale. Il TOPOSCORE è stato sviluppato in una discovery cohort, inizialmente validato in una validation cohort indipendente, e successivamente validato in coorti di pazienti aggiuntive.

Inoltre, quando venivano inclusi i dati di una coorte di individui sani (dataset pubblici), il TOPOSCORE distingueva gli individui sani dai pazienti con tumore (caratterizzati da disbiosi intestinale, che probabilmente aumenta la permeabilità intestinale, promuovendo la presenza di batteri immunosoppressivi, e definiti dal fenotipo SIG1+).

Analisi focalizzate sui pathway funzionali dei microrganismi che facevano parte di SIG1 e SIG2 hanno mostrato che sebbene alcuni pathway metabolici microbici fossero presenti solo in SIG1, alcuni altri solo in SIG2, ed alcuni in entrambe le *signature*, i pathway metabolici potevano essere sfruttati per distinguere i pazienti con probabilità di sopravvivenza a lungo e a breve termine altrettanto bene delle due signature.

Successivamente, hanno usato 21 specie microbiche delle 83 impiegate per sviluppare TOPOSCORE e hanno generato un "TOPOSCORE ridotto", con efficienza paragonabile. Hanno quindi analizzato i campioni fecali tramite PCR sulle 21 specie del TOPOSCORE ridotto piuttosto che tramite shotgun metagenomic sequencing, con risultati paragonabili. Il test basato su PCR distingueva infatti in maniera efficiente i pazienti con probabilità di sopravvivenza a lungo e a breve termine, fornendo uno strumento di facile utilizzo da poter sfruttare in ambito clinico, per identificare i pazienti che potrebbero potenzialmente rispondere al trattamento immunoterapico.

Referenza. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. Lisa Derosa, Valerio Iebba, Carolina Alves Costa Silva, Gianmarco Piccinno, Guojun Wu, Leonardo Lordello, Bertrand Routy, Naisi Zhao, Cassandra Thelemaque, Roxanne Birebent, Federica Marmorino, Marine Fidelle, Meriem Messaoudene, Andrew Maltez Thomas, Gerard Zalcman, Sylvie Friard, Julien Mazieres, Clarisse Audigier-Valette, Denis Moro-Sibilot, Francois Goldwasser, Arnaud Scherpereel, Herve Pegliasco, Francois Ghiringhelli, Nicole Bouchard, Cisse Sow, Ines Darik, Silvia Zoppi, Pierre Ly, Anna Reni, Romain Daillere, Eric Deutsch, Karla A. Lee, Laura A. Bolte, Johannes R. Bjork, Rinse K. Weersma, Fabrice Barlesi, Lucas Padilha, Ana Finzel, Morten L. Isaksen, Bernard Escudier, Laurence Albiges, David Planchard, Fabrice Andre', Chiara Cremolini, Stephanie Martinez, Benjamin Besse, Liping Zhao, Nicola Segata, Jerome Wojcik, Guido Kroemer and Laurence Zitvogel. Cell 2024. doi: 10.1016/j.cell.2024.05.029.

What's new from IEO Researchers?

Modulando l'attività del sistema immunitario, un microrganismo intestinale aumenta l'efficacia dell'immunoterapia.

Diversi studi hanno rivelato il ruolo del microbiota intestinale nel modulare la risposta al trattamento immunoterapico e la somministrazione degli antibiotici, alterandone la composizione, è stata associata ad una ridotta efficacia dell'immunoterapia, sia in modelli preclinici che nei pazienti. E' quindi di interesse strategico definire le caratteristiche specifiche del microbiota intestinale associate con la risposta al

trattamento immunoterapico. Studi clinici hanno precedentemente mostrato, in diversi tipi di tumore, la correlazione tra risposta ad immunoterapia e sopravvivenza e la presenza nell'intestino umano del microrganismo *F. Prausnitzii*, un batterio noto per modulare l'attività del sistema immunitario ed associato con la salute umana. In che modo *F. Prausnitzii* è associato con l'efficacia dell'immunoterapia?

In un articolo recente, gli autori, tra cui Nicola Segata –Group leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e professore ordinario all'Università di Trento–, hanno mostrato che nei pazienti con tumore polmonare, l'abbondanza di *F. Prausnitzii* predice la risposta ad immunoterapia e, in modelli preclinici *in*

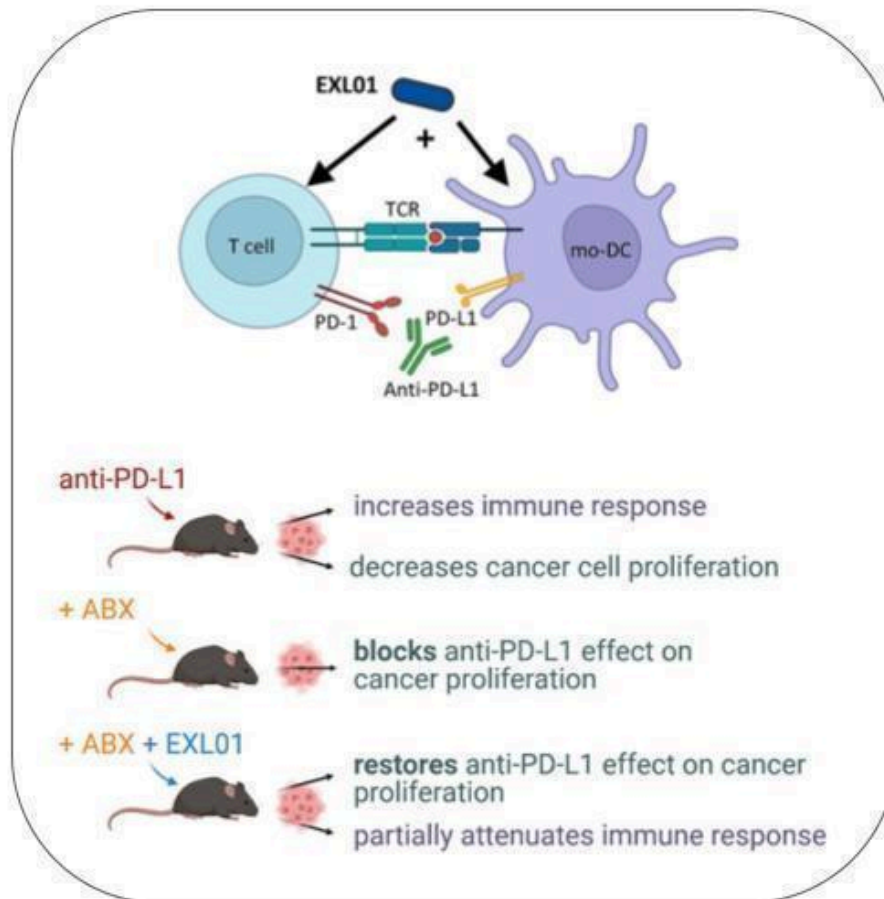


Figure from Bredon et al., an open access [article](#) under the [CC-BY-NC](#) licence.

vivo, la somministrazione di una sottospecie di *F. Prausnitzii* (la strain EXL01, attualmente in sviluppo clinico per il trattamento di malattie infiammatorie intestinali), pur non alterando nel complesso la composizione del microbiota intestinale, ripristina la risposta ad immunoterapia (inibitori dei checkpoint immunitari) persa in seguito al trattamento antibiotico. Infine, *in vitro*, i linfociti T trattati con inibitori dei checkpoint immunitari manifestano, in presenza di *F. Prausnitzii*, una maggiore attività antitumorale, suggerendo che

l'effetto di *F. Prausnitzii* osservato nei pazienti sia molto probabilmente la conseguenza di un'attività immunomodulatoria diretta di *F. Prausnitzii* sul sistema immunitario.

Ancora una volta, i risultati di questo studio sostengono il potenziale di interventi clinici mirati volti a modulare il microbiota intestinale per potenziare l'efficacia dell'immunoterapia. Sebbene numerosi studi clinici abbiano mostrato il ruolo critico del microbiota intestinale, e quindi l'efficacia del trapianto di microbiota fecale, un approccio terapeutico in grado di modulare il microbiota in maniera più controllata, identificando i microrganismi specifici che determinano dei benefici significativi, potrebbe permettere sia di evitare eventuali tossicità sia di aumentare l'efficacia. Studi clinici sono attualmente in corso per valutare l'efficacia della somministrazione di *F. Prausnitzii* in pazienti con tumore gastrico sottoposti a trattamento immunoterapico.

TELL ME MORE!

Analizzando il microbiota intestinale di pazienti con tumore polmonare in stadio avanzato, gli autori hanno mostrato che l'abbondanza (a baseline) di *F. Prausnitzii* era associata con l'efficacia dell'immunoterapia (inibitori dei checkpoint immunitari, ICI). Questa efficacia si perdeva in seguito alla somministrazione di antibiotici, che riducevano sia l'abbondanza di *F. Prausnitzii* sia la diversità del microbiota intestinale. Dato che la presenza di *F. Prausnitzii* appariva associata alla risposta ad ICI, hanno valutato l'eventuale effetto della somministrazione orale di *F. Prausnitzii* sull'efficacia dell'immunoterapia: nei topi pre-trattati con antibiotici, che quindi rispondevano poco al trattamento immunoterapico, la somministrazione per via orale della strain EXL01 di *F. Prausnitzii* (attualmente in sviluppo clinico per il trattamento della malattia di Crohn) ripristinava l'efficacia dell'immunoterapia, determinando una significativa riduzione della massa tumorale e aumentando la sopravvivenza degli animali. Analizzando la composizione del microbiota intestinale nel tempo, gli autori hanno mostrato che, al contrario degli antibiotici, né

l'immunoterapia né la somministrazione di *F. Prausnitzii* alteravano in maniera significativa la composizione del microbiota, indicando che l'effetto modulatore di *F. Prausnitzii* era mediato da meccanismi diversi. La somministrazione di *F. Prausnitzii*, infatti, induceva profondi cambiamenti nell'espressione genica: il profilo di espressione genica dei tumori trattati con *F. Prausnitzii* –in cui la risposta a ICI che veniva persa in seguito alla deregolazione del microbiota intestinale indotta dal trattamento antibiotico veniva ripristinata– somigliava a quello dei tumori trattati con ICI, mentre differiva da quello degli animali trattati con antibiotici. Infine, studi *in vitro* hanno mostrato l'effetto diretto di *F. Prausnitzii* sulle cellule del sistema immunitario: l'aggiunta di *F. Prausnitzii* al trattamento immunoterapico determinava una maggiore produzione di molecole immunitarie antitumorali da parte dei linfociti T e aumentava l'espressione dei marcatori di attivazione delle cellule dendritiche, dimostrando che la maggiore efficacia dell'immunoterapia indotta dalla strain EXL01 era il risultato dell'attivazione di cellule dendritiche e linfociti T.

Referenza. Faecalibacterium prausnitzii strain EXL01 boosts efficacy of immune checkpoint inhibitors. Marius Bredon, Camille Danne, Hang Phuong Pham, Pauline Ruffié, Alban Bessede, Nathalie Rolhion, Laura Creusot, Loïc Brot, Iria Alonso, Philippe Langella, Lisa Derosa, Alexis B. Cortot, Bertrand Routy, Laurence Zitvogel, Nicola Segata & Harry Sokol. OncoImmunology 2024. doi: 10.1080/2162402X.2024.2374954.

What's new from IEO Researchers?

Un progetto per studiare l'efficacia di tamoxifen a basse dosi, restrizione calorica intermittente e cambiamenti dello stile di vita nel ridurre il rischio di cancro al seno in soggetti ad alto rischio – lo studio TOLERANT.

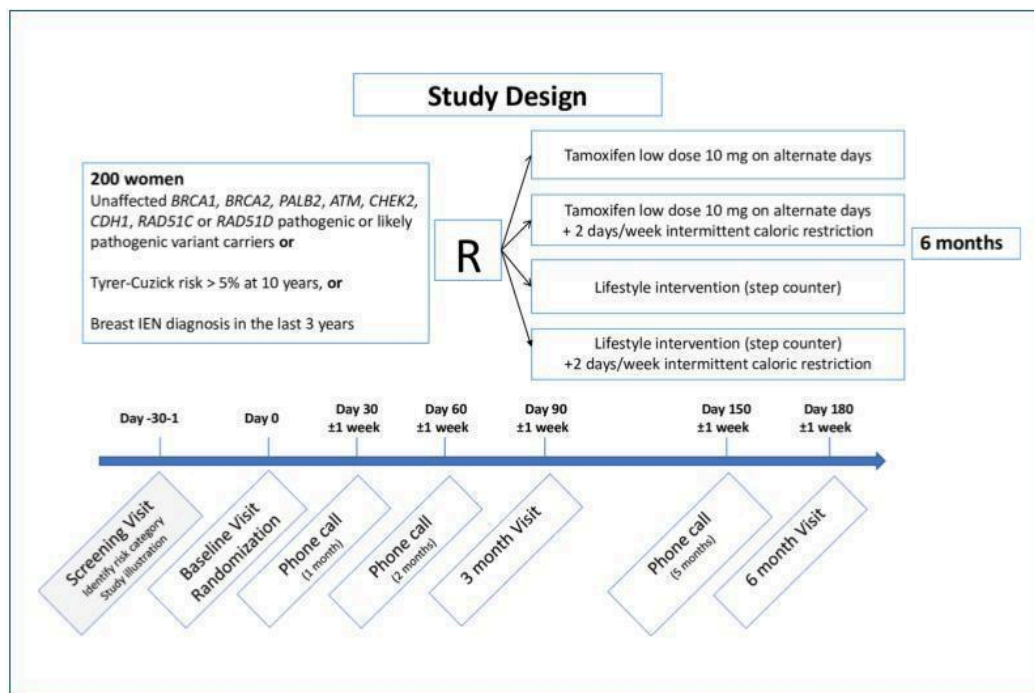


Figure from Gonzaga et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

Nel contesto di una collaborazione tra i clinici di IEO guidati da Bernardo Bonanni –Direttore della Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica di IEO– e Sara Gandini –PI al Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO–, finanziata dall’Unione Europea (Next Generation EU – PNRR per la valorizzazione e il potenziamento della ricerca biomedica del sistema sanitario nazionale), i ricercatori clinici stanno conducendo uno studio per valutare se la combinazione del trattamento farmacologico con tamoxifen a basso dosaggio, la restrizione calorica e un'aumentata attività fisica possano ridurre l'incidenza del tumore al seno.

In particolare, verificheranno se la somministrazione di basse dosi di tamoxifen (un farmaco comunemente utilizzato come misura preventiva per le persone ad alto rischio di tumore al seno), la restrizione calorica intermittente (due giorni a settimana) e cambiamenti dello stile di vita (come l'aumentata attività fisica) e/o la loro combinazione siano in grado di ridurre il rischio di incidenza del tumore al seno. Nello specifico, gli

effetti di questi interventi di prevenzione saranno valutati attraverso la misurazione dei livelli della proteina SHBG nel sangue. A questo scopo, gli autori stanno conducendo uno studio clinico randomizzato, di fase II, in cui ogni partecipante verrà seguito per 6 mesi, in quattro centri italiani: IEO, Ospedale Galliera, Istituto Nazionale dei Tumori Pascale, Istituto Oncologico Veneto (IOV). Lo studio arruolerà 200 donne ad alto rischio di tumore al seno, a causa della presenza di varianti geniche patogene (in *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDH1*, *RAD51C* o *RAD51D*), o con una precedente diagnosi di neoplasia *in situ* della mammella, o considerate a maggior rischio ($\geq 5\%$ a 10 anni) secondo il modello di valutazione di rischio Tyrer-Cuzick. La maggiore comprensione dell'interazione tra i vari fattori di rischio e le diverse misure di prevenzione, acquisita attraverso questo studio, permetterà di mettere a punto strategie di prevenzione personalizzate e più efficaci.

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

Il disegno di questo studio si basa sul razionale che lo sviluppo del tumore al seno è fortemente influenzato dai livelli circolanti degli ormoni sessuali; in particolare l'estradiolo. I livelli e l'attività dell'estradiolo sono associati alla presenza della proteina SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) nel sangue, che agisce sia legando e sequestrando l'estradiolo, sia inibendo direttamente l'attività dell'estradiolo. I livelli della proteina SHBG nel sangue sono modificabili attraverso l'attività fisica, alcuni farmaci (ad esempio il tamoxifen, non solo a dosi standard, ma anche a dosi basse, aumenta i livelli di proteina SHBG) e la dieta (ad esempio, la

restrizione calorica aumenta i livelli della proteina SHBG, mentre una dieta proinfiammatoria riduce i livelli di SHBG). Nel complesso, i livelli più elevati di proteina SHBG circolante sono associati con un minore rischio di tumore al seno. Saranno inoltre valutati altri aspetti come sicurezza, tossicità, qualità di vita, indice di massa corporea, infiammazione, composizione del microbioma. Ad oggi, sono state arruolate 24 partecipanti in IEO (Milano), IOV (Padova), e Istituto Pascale (Napoli) (dettagli sul protocollo dello studio possono essere trovati [qui](#)). Per ulteriori informazioni: studiotolerant@ieo.it).

Referenza. Low dose TamOxifen and Lifestyle changes for bReast cANcer prevention (TOLERANT study): Study protocol of a randomized phase II biomarker trial in women at increased risk for breast cancer. *Aliana Guerrieri-Gonzaga, Davide Serrano, Patrizia Gnagnarella, Harriet Johansson, Stefania Zovato, Mariateresa Nardi, Matilde Pensabene, Simona Buccolo, Andrea DeCensi, Irene Maria Briata, Luigi Pistelli, Clementina Sansone, Sara Mannucci, Valentina Aristarco, Debora Macis, Matteo Lazzeroni, Gaetano Aurilio, Chiara Arianna Accornero, Sara Gandini#, Bernardo Bonanni#*. PLoS One 2024. doi: 10.1371/journal.pone.0309511.

What's new from IEO Researchers?

Immunoterapia - un potente strumento per il trattamento della leucemia?

L'immunoterapia è sempre più spesso impiegata in ambito clinico per il trattamento dei tumori solidi, con ottimi risultati. In una review recente di Restelli et al., gli autori, coordinati da Emanuela Colombo –ricercatrice senior nel gruppo Pelicci al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO–, discutono le evidenze scientifiche attualmente disponibili che indicano il potenziale dell'immunoterapia per il trattamento della leucemia mieloide acuta (AML).

Il sistema immunitario è in grado di controllare la crescita della AML; infatti, ad esempio, l'incidenza della AML è maggiore nei pazienti sottoposti a trattamenti immunosoppressivi in seguito ad un trapianto di organi.

Modulare l'attività del sistema

immunitario potrebbe quindi rappresentare una strategia vincente per arrestare la progressione della leucemia. In questo scenario, gli autori offrono una panoramica delle diverse strategie per promuovere l'attività del sistema immunitario contro le cellule leucemiche, come l'uso di inibitori dei checkpoint immunitari –che rimuovendo i “freni” all'attività delle cellule immunitarie determinano una risposta immunitaria antitumorale più forte–, le terapie cellulari –che sfruttano cellule T e NK ingegnerizzate (CAR-T/CAR-NK cells)–, specifici anticorpi e vaccini antitumorali. I dati raccolti nell'ambito di studi preclinici e i risultati ottenuti fino ad oggi nel contesto clinico-sperimentale su questi approcci innovativi vengono discussi ed esaminati con spirito critico.

Nonostante la notevole efficacia osservata nel trattamento dei tumori solidi, gli autori sottolineano la necessità di studi ulteriori perché queste terapie vengano applicate con lo stesso successo al trattamento della AML, per rifinire gli approcci attualmente disponibili e per valutare il potenziale di terapie di combinazione in grado di sfruttare allo stesso tempo meccanismi immuno-stimolatori e l'inibizione di meccanismi immunosoppressivi, così da poter offrire in un futuro prossimo terapie personalizzate nuove e più efficaci, grazie alla definizione di meccanismi descritti nell'ambito di studi preclinici.

“Il sistema immunitario è in grado di controllare la crescita della AML; infatti, ad esempio, l'incidenza della AML è maggiore nei pazienti sottoposti a trattamenti immunosoppressivi in seguito ad un trapianto di organi. Modulare l'attività del sistema immunitario potrebbe quindi rappresentare una strategia vincente per arrestare la progressione della leucemia.”

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

Diversi studi clinici, discussi in maniera esaustiva in questa review, sono in corso per valutare l'efficacia degli **Inibitori dei Checkpoint Immunitari** (ICI) per il trattamento della AML. I risultati raccolti fino ad oggi hanno mostrato una scarsa efficacia di ICI somministrati da soli (probabilmente per via della senescenza delle cellule T infiltranti, target principali degli ICI), suggerendo che una maggiore efficacia potrebbe essere ottenuta somministrandoli come parte di terapie di combinazione. Dopo aver fornito una panoramica degli attuali studi clinici, gli autori sottolineano anche la necessità di identificare degli adeguati marcatori di risposta e discutono la

tossicità associata al trattamento, che ostacola l'utilizzo diffuso degli ICI per il trattamento dei pazienti con AML.

Le **terapie cellulari** impiegano cellule T o NK, isolate dai pazienti, ingegnerizzate –per esprimere recettori (CAR) in grado di riconoscere una data proteina espressa sulla superficie delle cellule tumorali ed attivare meccanismi citotossici– e reinfuse nei pazienti per potenziare l'attività antitumorale del sistema immunitario: le cellule CAR-T/CAR-NK. Studi preclinici hanno identificato diverse proteine (antigeni leucemici) da testare in un contesto clinico per guidare l'attività antitumorale delle CAR-T/CAR-NK;

tuttavia, finora l'efficacia clinica è stata limitata (principalmente per via dell'eterogeneità biologica della malattia, della mancanza di antigeni *specifici* delle cellule tumorali e per la ridotta funzionalità del sistema immunitario). In

“le strategie per promuovere l'attività del sistema immunitario contro le cellule leucemiche sono diverse, come ad esempio gli inibitori dei checkpoint immunitari, le terapie cellulari, gli anticorpi antitumorali, o i vaccini”

questo contesto, la tossicità rappresenta un aspetto critico, dato che generalmente questi antigeni non sono esclusivamente espressi dalle cellule tumorali, portando così anche all'eliminazione di cellule sane. Un'altra priorità è rappresentata dalla messa a punto di un approccio “*off the shelf*”, che consenta la generazione di cellule CAR-T/CAR-NK a partire da cellule T/NK di donatori sani pronte e utilizzabili per ogni paziente, permettendo così di ridurre notevolmente i tempi di produzione, in maniera compatibile con l'aggressività della malattia. Nonostante l'enorme potenziale di queste terapie, diverse questioni devono quindi essere affrontate prima del loro utilizzo diffuso.

Gli **anticorpi antitumorali** coniugati a farmaci –costituiti da anticorpi contro specifici antigeni tumorali che permettono di veicolare in maniera precisa alle cellule tumorali i farmaci citotossici– rappresentano un altro approccio immunoterapico che potrebbe rivoluzionare il trattamento della AML. Gli autori enfatizzano i risultati promettenti, in termini di efficacia clinica, in specifici contesti patologici, evidenziando anche la necessità dell'identificazione di predittori di risposta al trattamento per ottimizzare l'impiego di questi nuovi strumenti.

Infine, permettendo di promuovere le difese naturali dell'organismo per uccidere le cellule tumorali, e potenzialmente in grado di generare un'immunità antitumorale duratura, i **vaccini tumorali** possiedono un enorme potenziale; tuttavia, fino ad oggi i risultati in ambito clinico per il trattamento della AML sono stati limitati. La ricerca sui vaccini terapeutici è estremamente attiva, per un'ulteriore ottimizzazione degli strumenti attualmente disponibili e delle procedure di somministrazione, per affrontare le sfide rappresentate dall'identificazione di antigeni tumorali adeguati e per ovviare alle condizioni immunosoppressive del microambiente tumorale.

Referenza. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Acute Myeloid Leukemia. Cecilia Restelli, Marco Ruella, Luca Paruzzo, Corrado Tarella, Pier Giuseppe Pelicci, and Emanuela Colombo. Blood Cancer Discov 2024. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0202.

What's new from IEO Researchers?

Inibitori di LSD1 e immunoterapia: da studi preclinici, una strategia vincente.

La terapia cellulare –che sfrutta le cellule del sistema immunitario, di un donatore o del paziente stesso, isolate, modificate e ri-trapiantate, per uccidere le cellule tumorali– ha ottenuto risultati notevoli nel trattamento di diversi tumori ematologici. Eppure, nei tumori solidi l'efficacia di questo approccio terapeutico è ancora limitata, soprattutto a causa del fatto che, dopo il trapianto, i linfociti T perdono la loro capacità di modificare il loro metabolismo, adattarsi al microambiente tumorale ostile e, di conseguenza, la loro attività si riduce progressivamente.

In un articolo recente di Isabella Pallavicini et al., in collaborazione con il gruppo Manzo all'Università di Torino, i ricercatori, tra cui Saverio Minucci e Luigi Nezi –entrambi Group Leader presso il dipartimento di oncologia sperimentale di IEO–, hanno mostrato che l'inibitore della proteina LSD1 (LSD1i, un farmaco epigenetico che agisce bloccando l'attività di LSD1), modulando il profilo epigenetico dei linfociti T, aumenta il loro funzionamento e, di conseguenza, ne sostiene l'attività antitumorale. Inoltre, la combinazione di LSD1i con l'immunoterapia anti-PDL1 consente l'instaurarsi di una sorveglianza tumorale duratura, sostenendo l'attività antitumorale del sistema immunitario, correlando i farmaci epigenetici con la risposta immunitaria antitumorale.

Studi precedenti, guidati da ricercatori IEO, hanno contribuito a definire i meccanismi d'azione degli inibitori di LSD1 e ne hanno dimostrato l'efficacia antitumorale, in diversi modelli preclinici di leucemia, da soli o in combinazione con un regime dietetico di restrizione calorica. Inoltre, diversi inibitori di LSD1 sono attualmente in fase di sperimentazione clinica per il trattamento di patologie ematologiche o tumori solidi. Sebbene siano necessari studi ulteriori, in un contesto clinico, questi risultati sottolineano ancora una volta l'enorme potenziale degli inibitori di LSD1 che, attraverso la loro azione sulle cellule del sistema immunitario, potrebbero rappresentare uno strumento nuovo e utile per potenziare l'efficacia della terapia cellulare per il trattamento dei tumori solidi, semplicemente sfruttando un composto chimico, senza bisogno di ulteriori interventi di terapia genica.

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

Gli autori hanno osservato che la somministrazione di LSD1i influenzava fortemente il funzionamento dei linfociti T, inducendo il fenotipo tipico delle cellule della memoria (lontano quindi dal fenotipo delle cellule effettrici), modulando l'espressione di diversi geni, tra cui la ridotta espressione della proteina PD1, l'aumentata espressione di geni associati con il fenotipo della memoria, il rimodellamento del citoscheletro e la migrazione cellulare (suggerendo che LSD1i potrebbe determinare una maggiore infiltrazione dei linfociti T all'interno della massa tumorale), e aumentando il metabolismo mitocondriale (in linea con il noto aumento dell'attività mitocondriale delle cellule T della memoria); tutto ciò determinava un aumento dell'attività dei linfociti T e potenziava l'efficacia dell'immunoterapia con cellule T: l'iniezione in vivo di cellule trattate con LSD1i induceva un

aumento del numero di cellule infiltranti il tumore che, anche in un microambiente ostile come quello tumorale, mostravano un aumento dell'attività mitocondriale, erano più funzionali e di conseguenza maggiormente in grado di controllare la crescita del tumore, senza indurre tossicità. Anche le cellule umane esibivano le stesse caratteristiche delle cellule T murine quando trattate in vitro con LSD1i. Tuttavia, nonostante la maggiore attività anti-tumorale dei linfociti T trattati con LSD1i osservata in acuto, nel lungo termine (cioè dopo 14 giorni) l'effetto dell'inibitore si perdeva e le cellule perdevano progressivamente il fenotipo acquisito, fortemente antitumorale. Studi approfonditi hanno rivelato che la perdita del fenotipo associato all'inibizione di LSD1 era dovuta all'attivazione del pathway di IFN γ nei linfociti T trattati con LSD1i che, da un lato, aumentava l'espressione di PDL1 sulle cellule

tumorali; dall'altro, induceva nei linfociti T un nuovo aumento dell'espressione della proteina PD1 che LSD1i inizialmente aveva ridotto; ciò determinava infine una riduzione dell'attività delle cellule T a 14 giorni e la perdita dell'immunosorveglianza tumorale a lungo termine. Quindi, sulla base degli effetti a lungo termine di LSD1i sull'asse PD1/PDL1, gli autori hanno valutato gli effetti della combinazione LSD1i e immunoterapia anti-PD1: il trattamento combinato dei due farmaci era di fatto più efficace e instaurava una sorveglianza antitumorale duratura. Promuovendo la migrazione dei linfociti T nel tumore, e aumentandone il funzionamento, il trattamento combinato riduceva fortemente la crescita del tumore in modelli preclinici murini in vivo e prolungava la sopravvivenza degli animali. Inoltre, il trattamento combinato induceva una memoria immunologica tumore-specifica, come dimostrato dal fatto che anche se le cellule tumorali venivano iniettate nuovamente negli animali trattati, il

sistema immunitario era in grado di evitare la crescita di nuovi tumori.

La sinergia dei due meccanismi era fondamentale perché, da un lato, LSD1i promuoveva la migrazione dei linfociti T nel tumore e il fenotipo di cellule della memoria; dall'altro, l'immunoterapia anti-PDL1 interferiva con l'asse PD1/PDL1, che era up-regolato come "effetto collaterale" dell'attivazione di IFN γ indotta da LSD1i e che avrebbe altrimenti limitato l'attività dei linfociti T. L'iniezione diretta di LSD1i negli animali promuoveva l'infiltrazione dei linfociti T all'interno del tumore e, quando somministrato insieme alla terapia anti-PDL1, riduceva la crescita tumorale, senza alcuna tossicità. In particolare, questo approccio ha evidenziato l'interazione specifica tra LSD1i e la terapia anti-PDL1 attraverso la modulazione dell'asse PD1/PDL1, poiché LSD1i non ha mostrato sinergia con altri inibitori dei checkpoint immunitari.

Farmaci epigenetici nel cancro – non solo inibitori di LSD1.

Una deregolazione epigenetica può indurre diverse condizioni patologiche e diversi studi riportano un'alterata regolazione epigenetica nel cancro, come l'alterata metilazione/demetilazione del DNA, l'alterata modificazione post-traduzionale degli istoni e della struttura della cromatina, la repressione mediata da polycomb tramite ubiquitinazione e metilazione. Nella leucemia, la deregolazione epigenetica è una delle principali responsabili del mancato differenziamento cellulare, dell'acquisizione della capacità di self-renewal così come del mantenimento e dell'espansione della leucemia.

I farmaci epigenetici -o "epidrug"- consentono di colpire queste alterazioni, modulando i programmi di espressione genica e il fenotipo cellulare. Permettendo di bypassare il profilo epigenetico alterato delle cellule tumorali, gli epidrug sono in grado di potenziare l'effetto di altri farmaci, così da permettere di colpire più facilmente altri processi di tumorigenesi. Ad esempio, gli epidrug sono stati combinati con farmaci molecolari, altri epidrug (sulla base del profilo epigenetico del tumore), o, come mostrato anche in questo lavoro di Pallavicini et al., potenziando l'attività del sistema immunitario attraverso il reprogramming epigenetico dei linfociti T poco attivi.

Tra le varie terapie epigenetiche di combinazione in via di sviluppo, vale la pena menzionare gli inibitori di DNMT e HDAC (DNMTi e HDACi), gli epidrug più comunemente studiati in ambito clinico, sia per i tumori solidi che per quelli ematologici; ad esempio, come pretrattamento prima della chemioterapia, o in pazienti leucemici non-APL, in combinazione con ATRA (sulla base del rationale che HDACi/DNMTi possono modificare le cellule tumorali non-APL così da potenziare gli effetti del trattamento con ATRA come nei pazienti APL). Inoltre, studi preclinici in vivo guidati da ricercatori IEO (gruppo Minucci) hanno mostrato che colpire contemporaneamente le cellule staminali leucemiche e non, attraverso il co-trattamento con gli inibitori di HDAC VPA e SAHA in combinazione con trattamento standard ATRA, determinava la remissione completa della leucemia. Per quanto riguarda gli inibitori di LSD1, sono state testate numerose combinazioni nel contesto di diversi studi preclinici -nel gruppo Minucci, in combinazione con basse dosi di ATRA- e in studi clinici. Inoltre, la combinazione di epidrug che inibiscono EZH2 con venetoclax ha mostrato esito favorevole in modelli preclinici, gli inibitori di IDH1 sono attualmente in corso di valutazione in un contesto clinico in combinazione con DNMT1i e DNMTi/HDACi sono attualmente testati in combinazione con inibitori tirosin chinasi o regolatori metabolici (Hayatigolkhatmi et al., International Review of Cell and Molecular Biology, 2024. doi: 10.1016/bs.ircmb.2024.06.003).

Referenza. LSD1 inhibition improves efficacy of adoptive T cell therapy by enhancing CD8+ T cell responsiveness. Isabella Pallavicini, Teresa Maria Frascioni #, Carlotta Catozzi #, Elena Ceccacci, Silvia Tiberti, Dorothee Haas, Jule Samson, Christoph Heuser-Loy, Carina B Nava Lauson, Marta Mangione, Elisa Preto, Alberto Bigogno, Eleonora Sala, Matteo Iannaccone, Ciro Mercurio, Luca Gattinoni, Ignazio Caruana, Mirela Kuka, Luigi Nezi, Saverio Minucci, Teresa Manzo. Nat Commun 2024. doi: 10.1038/s41467-024-51500-9.

What's new from IEO Researchers?

Un progetto finanziato da AIRC per potenziare l'efficacia dell'immunoterapia nei pazienti con tumore testa-collo.



Susanna Chiocca e Mohssen Ansarin

Nel contesto di una collaborazione guidata da Domenico Mattoscio dell'università di Chieti-Pescara e finanziata da AIRC, Susanna Chiocca –PI del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– e Mohssen Ansarin –Direttore del programma cervico-facciale di IEO– saranno coinvolti in un progetto volto ad aumentare l'efficacia dell'immunoterapia per il trattamento dei tumori testa-collo.

Infatti, nonostante l'immunoterapia sia sempre più spesso impiegata per il trattamento dei tumori solidi, con ottimi risultati, solo pochi dei pazienti con tumori del distretto testa-collo di fatto beneficiano di questo approccio.

Nel contesto di questo progetto, assumendo che l'ambiente infiammatorio associato con il tumore rappresenti uno degli ostacoli principali verso l'efficacia dell'immunoterapia, riducendo il funzionamento dei linfociti T e generando quindi un ambiente immunosoppressivo che di fatto ostacola l'efficacia dell'immunoterapia, i ricercatori valuteranno se risolvere l'infiammazione associata col tumore risulti in una maggiore efficacia dell'immunoterapia nei pazienti con tumore testa-collo.

A questo scopo, sfrutteranno delle molecole endogene che mediano la risoluzione dell'infiammazione, le cosiddette resolvine di serie D (RvD, ovvero mediatori lipidici endogeni, anti-infiammatori, non steroidei derivati da acidi grassi omega-3). Nello specifico, analizzeranno il microambiente infiammatorio dei campioni tumorali chirurgici dei pazienti, successivamente esposti a RvD, valutando, attraverso approcci tecnici differenti, l'effettivo effetto di RvD sull'infiammazione associata al tumore. Il trattamento con RvD promuoverebbe di conseguenza un ambiente tumorale immuno-stimolatorio e quindi l'attività antitumorale del sistema immunitario.

Questo progetto ha il potenziale di fornire, nel prossimo futuro, un approccio innovativo per aumentare l'efficacia dell'immunoterapia antitumorale, sfruttando molecole endogene –RvD– per migliorare l'esito clinico dei pazienti con tumori testa-collo. I ricercatori prevedono l'applicazione nell'ambito di studi clinici nei prossimi cinque anni.

What's new from IEO Researchers?

Terapia personalizzata per limitare la chirurgia e migliorare la qualità di vita dei pazienti con tumore testa-collo: PRESERVE, uno studio in corso finanziato dalla Regione Lombardia.



Micaela Compagnoni, Susanna Chiocca, Yinxu Zhan

I tumori testa-collo localmente avanzati come il tumore della laringe e dell'ipofaringe possono essere eventualmente trattati con chemioterapia di induzione seguita da radioterapia, per preservare la laringe. In caso di risposta incompleta, i pazienti sono sottoposti a laringectomia totale. Quest'ultimo approccio, più invasivo e aggressivo, danneggia significativamente la qualità di vita dei pazienti.

Identificare quindi dei solidi biomarcatori per personalizzare la gestione dei pazienti ed assicurare l'approccio terapeutico più adatto, al fine di evitare una chirurgia estesa quando non strettamente necessaria, migliorerebbe la qualità di vita dei pazienti.

Nel contesto di una collaborazione coordinata dall'ASST Spedali Civili di Brescia (Dott. Paolo Bossi, attualmente in Humanitas), finanziata dalla

“una gestione personalizzata del paziente è un aspetto chiave della medicina e dell’oncologia di precisione, permettendo di migliorare la risposta dei pazienti ad una data terapia somministrando l’approccio di trattamento più adeguato a seconda delle caratteristiche molecolari del tumore, e allo stesso tempo evitando terapie aggressive e non necessarie a quei pazienti che non ne hanno bisogno”

Regione Lombardia attraverso la *Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica*, Susanna Chiocca –PI del dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO– è coinvolta in un [progetto](#) volto a migliorare la gestione dei pazienti, selezionando i pazienti sulla base delle caratteristiche molecolari del tumore e permettendo così l’approccio di trattamento ottimale. Identificando i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di un approccio terapeutico che include la conservazione della laringe, questo progetto ridurrebbe il numero di pazienti sottoposti ad una chirurgia estesa.

A questo scopo, impiegando un approccio multi-omico, i ricercatori definiranno una *signature* prognostica che sarà il risultato dell’integrazione di dati trascrittomici, molecolari e clinici. Un modello predittivo basato sull’intelligenza artificiale, costruito sfruttando questi dati, sarà validato nel contesto di uno studio clinico di fase II, per fornire evidenze sperimentali di una possibile applicazione in ambito clinico.

Negli ultimi mesi, grazie ad una collaborazione con Yinxu Zhan, coordinatore della Data Science

Unit al Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO, sono stati ottenuti dati preliminari per la definizione e validazione di una *signature* prognostica. Sono stati raccolti circa 200 campioni isolati da pazienti con cancro della laringe e

dell’ipofaringe, trattati con chemioterapia (di induzione) e le analisi di espressione genica hanno rivelato i geni con il più elevato valore predittivo. Sulla base di questi geni è stato sviluppato un modello prognostico in grado di identificare pazienti che hanno risposto alla chemioterapia e in cui è stato quindi possibile preservare il funzionamento dell’organo, con un’accuratezza dell’80%.

Una gestione personalizzata del paziente è un aspetto chiave della medicina e dell’oncologia di precisione, permettendo di migliorare la risposta dei pazienti ad una data terapia somministrando l’approccio di trattamento più adeguato a seconda delle caratteristiche molecolari del tumore, e allo stesso tempo evitando terapie aggressive e non necessarie a quei pazienti che non ne hanno bisogno. Biomarcatori e *signature* predittive sono componenti chiave della terapia personalizzata del paziente. Sfruttando approcci tecnologici multi-omici di ultima generazione, questo studio permetterà la definizione di *signature* predittive solide contribuendo infine a migliorare l’esito clinico dei pazienti e aumentare la qualità di vita.

What's new from IEO Researchers?

La proteina p62 nel controllo dell'instabilità cromosomica.

Errori nella segregazione dei cromosomi durante la duplicazione cellulare causano instabilità cromosomica (CIN), una delle principali caratteristiche distintive dei tumori, associata con prognosi infausta e resistenza alla chemioterapia. Una delle principali conseguenze della CIN è la formazione di piccole strutture all'interno della cellula contenenti frammenti di cromosomi avvolti da membrane difettose. Queste strutture sono chiamate micronuclei. La rottura -e il successivo collasso- dei micronuclei espone il DNA contenuto all'interno dei micronuclei, che viene ulteriormente danneggiato, acquisisce anomalie e contribuisce ulteriormente alla CIN. La rottura dei micronuclei e l'esposizione del loro contenuto sono note indurre l'attivazione di uno specifico pathway cellulare (cGAS-STING) che attiva la risposta infiammatoria della cellula che a sua volta promuove l'invasione e la disseminazione metastatica della cellula tumorale. Quali sono invece i meccanismi che portano alla rottura dei micronuclei? Quali sono le proteine coinvolte? In un articolo di Sara Martin et al., recentemente pubblicato sulla rivista *Science*, i ricercatori coordinati da Stefano Santaguida –Group Leader al Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO e professore all'Università di Milano– hanno scoperto che la proteina p62 gioca un ruolo cruciale nell'integrità o nel collasso dei micronuclei, sia in cellule non trasformate che in cellule tumorali e che i livelli (elevati) di p62 correlano con la prognosi (peggiore) dei pazienti con tumore gastrico. Hanno definito i meccanismi molecolari alla base del controllo dei micronuclei da parte di p62, che implicano l'aumento dei livelli di ossidazione, l'assemblaggio di p62 in complessi multiproteici, la localizzazione a livello di strutture (ubiquitinate) dei micronuclei, il danno della membrana dei micronuclei e la regolazione negativa dei meccanismi di riparo, causando infine la rottura dei micronuclei, il rilascio del DNA contenuto all'interno e l'attivazione del pathway cGAS-STING. Questo studio aggiunge un elemento importante alla conoscenza dei micronuclei, rivelando i meccanismi cellulari a monte, che portano alla rottura dei micronuclei, complementando in questo modo studi precedenti che descrivono i meccanismi a valle del collasso dei micronuclei. Questi risultati offrono quindi potenziali nuovi meccanismi con cui interferire farmacologicamente, da approfondire nell'ambito di studi ulteriori, e identifica un nuovo potenziale biomarcatore prognostico di malattia. L'articolo ha ottenuto la cover di *Science*.

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

Confrontando il contenuto proteico dei micronuclei, fragili e difettosi, con quello dei nuclei primari, gli autori hanno scoperto che la proteina p62 era quella maggiormente up-regolata nei micronuclei, sia nelle cellule non trasformate contenenti micronuclei sia nelle cellule tumorali. Nella maggioranza delle cellule, p62 era reclutato a livello dei micronuclei poche ore dopo la formazione del micronucleo stesso, prima del collasso dei micronuclei.

Sui micronuclei, p62 co-localizzava con l'ubiquitina. L'autofagia implica il legame selettivo delle proteine autofagiche -come p62- a strutture ubiquitinate. Gli autori hanno mostrato che le strutture ubiquitinate erano abbondanti sui micronuclei e co-localizzavano con p62; erano

necessarie sia le molecole di ubiquitina che uno specifico dominio di p62. In particolare, p62 localizzava soprattutto a livello delle membrane danneggiate dei micronuclei -ma non a livello dei nuclei primari-; nello specifico, con i micronuclei in cui le membrane esterne erano quasi assenti e le membrane interne fortemente danneggiate. L'associazione tra p62 e il collasso dei micronuclei non era soltanto una correlazione, ma piuttosto una relazione causale: la perdita di p62 riduceva infatti il numero di micronuclei danneggiati, mentre la sovraespressione di p62 determinava un aumento -dipendente dall'ubiquitina- del numero di micronuclei danneggiati (rottura



Image credit: AAAS Science

dell'involucro micronucleare seguito dal collasso del micronucleo), ancora una volta sia nelle cellule non trasformate che nelle cellule tumorali.

Analizzando il meccanismo attraverso cui p62 modulava l'integrità della membrana micronucleare, hanno dimostrato che la prossimità dei micronuclei con i mitocondri

determinava un aumento localizzato dell'ossidazione, induceva l'oligomerizzazione di p62, che quindi localizzava a livello dei micronuclei ubiquitinati. La localizzazione di p62 sui micronuclei, da un lato, danneggiava l'integrità dell'involucro nucleare; dall'altro, regolava negativamente l'attività del complesso molecolare responsabile del riparo della membrana micronucleare, aumentando infine il collasso dei micronuclei. Il collasso dei micronuclei causava il rilascio del DNA contenuto

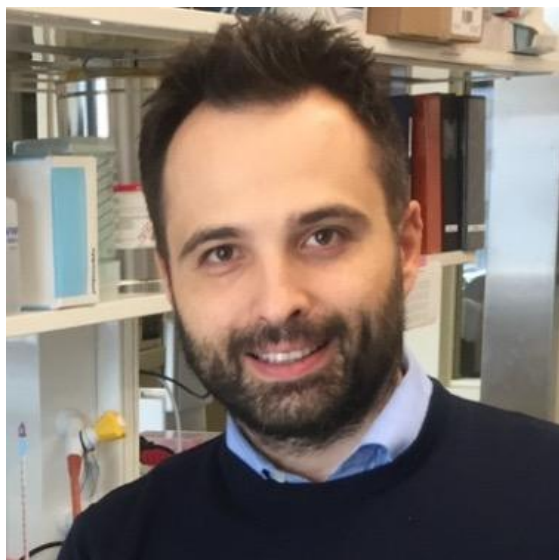
all'interno, la cui presenza era percepita dal pathway cGAS-STING, inducendo infine una risposta infiammatoria.

I livelli elevati di p62 correlavano con la frammentazione e il riarrangiamento dei cromosomi (cromotripsie) all'interno dei micronuclei -un processo noto per aumentare CIN ed eventi mutageni, indurre metastasi e correlare con cattiva prognosi-, con il grado di aneuploidia e CIN nel tumore del colon e con una ridotta sopravvivenza dei pazienti con tumore gastrico.

What's new from IEO Researchers?

La rottura dei micronuclei attraverso una lente molecolare.

Errori nella segregazione dei cromosomi al momento della divisione cellulare causano diversi difetti genomici, tra cui la formazione di micronuclei, ovvero piccole strutture all'interno della cellula contenenti frammenti di cromosomi avvolti da membrane "difettose". In un articolo recente pubblicato sulla rivista Science, gli autori, tra cui Stefano Santaguida –Group Leader del dipartimento di oncologia sperimentale di



Stefano Santaguida

IEO e professore dell'Università di Milano–, in collaborazione con il gruppo Bakhom al Memorial Sloan Kettering Cancer Center, hanno identificato il meccanismo che lega l'aumento dei livelli di ossidazione derivante dai mitocondri con la rottura dei micronuclei, che coinvolge la proteina CHMP7. Lo stress ossidativo agisce sulla proteina CHMP7 e sulla successiva rottura dei micronuclei a diversi livelli, determinando l'aggregazione della proteina CHMP7 con altre proteine CHMP7 a formare grandi complessi molecolari. Questi aggregati molecolari di CHMP7 interagiscono con la proteina LEMD2, associata con la membrana micronucleare interna, inducendo di conseguenza la deformazione della membrana dei micronuclei, che infine determina la rottura dei micronuclei. Gli autori hanno mostrato che questo meccanismo è presente anche nei tumori umani ed è associato ad ipossia, una caratteristica tipica dei tumori, suggerendo che interferire con questo meccanismo potrebbe rappresentare un possibile approccio per ostacolare la progressione tumorale

indotta da ipossia.

TELL ME MORE!

Gli autori hanno osservato una maggiore probabilità di rottura dei micronuclei localizzati in prossimità dei mitocondri, a causa dei ROS

prodotti dai mitocondri e hanno dimostrato il ruolo critico della proteina CHMP7. CHMP7 è una proteina strutturale del complesso (ESCRT-III)

coinvolto nel riparo della membrana nucleare. Il coinvolgimento di CHMP7 correlato alle specie reattive dell'ossigeno (ROS) di origine mitocondriale nell'integrità dei micronuclei non era però dovuto al suo ruolo come parte del complesso di riparo. In questo contesto, infatti, i ROS inibivano l'uscita di CHMP7 dai micronuclei -la quale a sua volta si accumulava sulla membrana dei micronuclei- e rafforzavano l'aggregazione di CHMP7 in grandi complessi molecolari. Inoltre, i ROS inibivano l'attività della CDK1 micronucleare e la ridotta attività di CDK1 determinava una riduzione della fosforilazione di

“hanno identificato il meccanismo che lega l'aumento dei livelli di ossidazione derivante dai mitocondri con la rottura dei micronuclei, che coinvolge la proteina CHMP7. Questo meccanismo è presente anche nei tumori umani ed è associato ad ipossia, una caratteristica tipica dei tumori, suggerendo che interferire con questo meccanismo potrebbe rappresentare un possibile approccio per ostacolare la progressione tumorale indotta da ipossia”

CHMP7. Il minore livello di fosforilazione di CHMP7 promuoveva l'interazione patologica (associata con stress ossidativo e rottura dei micronuclei) di CHMP7 con LEMD2, una proteina della membrana micronucleare interna.

L'interazione CHMP7-LEMD2 deformava la membrana micronucleare, promuovendo infine la rottura dei micronuclei. I ROS prodotti dai mitocondri contribuivano anche, al momento della rottura dei micronuclei, alla frammentazione dei cromosomi contenuti all'interno, esacerbando ulteriormente lo stress cellulare. Oltre all'aumento della rottura dei micronuclei attraverso il meccanismo descritto, l'insufficienza dei meccanismi di riparo della membrana micronucleare (attraverso l'azione della proteina p62; Martin et al., Science 2024) contribuiva ulteriormente alla fragilità dei micronuclei rispetto ai nuclei primari. Infine, gli autori hanno dimostrato che l'ipossia, una condizione frequente nei tumori, induceva la generazione di ROS, che contribuivano a regolare l'integrità dei micronuclei attraverso il meccanismo descritto. La formazione di ROS indotta da ipossia e la successiva rottura dei micronuclei avveniva anche nei tumori umani.

Infatti, i livelli di ROS erano più elevati e la rottura dei micronuclei più frequente a livello della parte più interna dei tumori, ipossici, rispetto al bordo della massa tumorale e più comune nei tumori ipossici rispetto alla controparte normossica.

Referenze.

A p62-dependent rheostat dictates micronuclei catastrophe and chromosome rearrangements. Sara Martin, Simone Scorzoni, Sara Cordone, Alice Mazzagatti, Galina V Beznoussenko, Amanda L Gunn, Melody Di Bona Yonatan Eliezer, Gil Leor, Tal Ben-Yishay, Alessia Loffreda, Valeria Cancila, Maria Chiara Rainone, Marica Rosaria Ippolito, Valentino Martis, Fabio Bedin, Massimiliano Garrè, Laura Pontano Vaites, Paolo Vasapolli, Simona Polo, Dario Parazzoli, Claudio Tripodo, Alexander A Mironov, Alessandro Cuomo, Uri Ben-David, Samuel F Bakhoun, Emily M Hatch, Peter Ly, Stefano Santaguida. Science. doi: 10.1126/science.adj7446.

Micronuclear collapse from oxidative damage. Melody Di Bona, Yanyang Chen, Albert S Agustinus, Alice Mazzagatti, Mercedes A Duran, Matthew Deyell, Daniel Bronder, James Hickling, Christy Hong, Lorenzo Scipioni, Giulia Tedeschi, Sara Martin, Jun Li, Aušrinė Ruzgaitė, Nadeem Riaz, Parin Shah, Edridge K D'Souza, D Zack Brodtman, Simone Sidoli, Bill Diplas, Manisha Jalan, Nancy Y Lee, Alban Ordureau, Benjamin Izar, Ashley M Laughney, Simon Powell, Enrico Gratton, Stefano Santaguida, John Maciejowski, Peter Ly, Thomas M Jeitner, Samuel F Bakhoun. Science. doi: 10.1126/science.adj8691.

RENOVO per predire la rilevanza clinica delle varianti geniche: follow up a 4 anni.

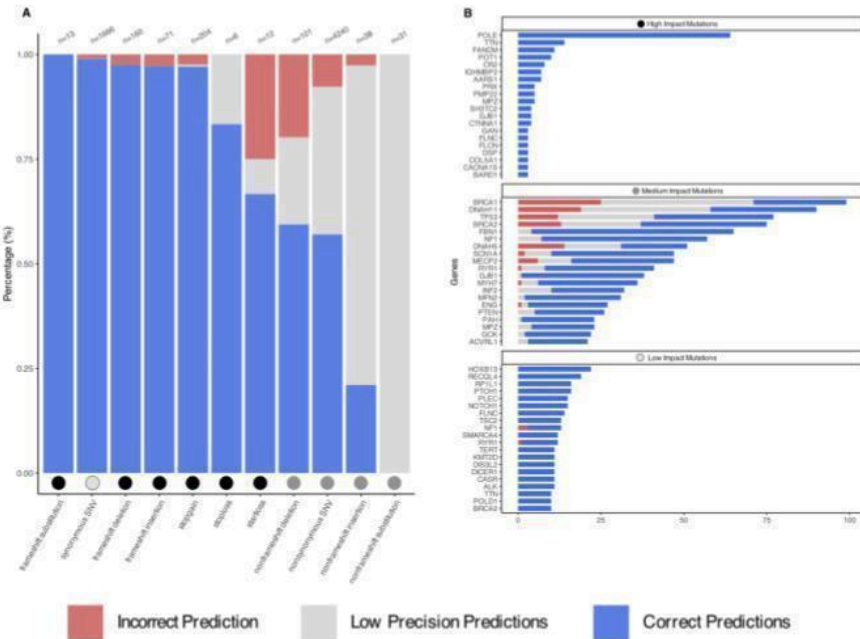


Figure from Bonetti et al., an open access [article](#) under the [CC-BY-NC-ND](#) licence.

La progressiva riduzione dei costi delle tecnologie di sequenziamento ha sostenuto la diffusione del sequenziamento genomico, permettendo l'identificazione di un numero sempre crescente di varianti geniche. Alcune di esse possono influenzare la salute umana e, ad esempio, causare una malattia o aumentare il rischio di malattia. Per poter sfruttare appieno il potenziale di questa enorme quantità di informazioni, circa dieci anni fa è stato creato un database –ClinVar– che raccoglie tutte le varianti geniche note insieme alle evidenze scientifiche della loro rilevanza clinica in termini di impatto sulla salute umana. Non tutte le varianti geniche possono però essere identificate come neutrali (benigne) o causa di malattia (patogeniche); in questo caso vengono definite varianti di significatività non nota (VUS) o varianti con informazioni contrastanti sulla loro patogenicità (CIP). I ricercatori IEO guidati da Luca Mazzarella hanno precedentemente sviluppato RENOVO, uno strumento di machine learning in grado di predire, in assenza di solide evidenze scientifiche, la probabilità di una VUS o una CIP di essere benigna o patogena, quindi il loro impatto sulla salute umana, con elevata accuratezza.

In un articolo recente, i ricercatori IEO Emanuele Bonetti e Giulia Tini, guidati da Luca Mazzarella –Group Leader al Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO– hanno testato, quattro anni dopo la pubblicazione di RENOVO, se la classificazione predetta da RENOVO era corretta (ovvero se le varianti VUS e CIP venivano riclassificate come benigne o patogeniche nel database ClinVar come aveva predetto RENOVO). Il loro lavoro ha mostrato che l'82.6% delle predizioni di RENOVO era di fatto corretta, dimostrando la solidità dell'algoritmo nel predire la patogenicità di una data variante genica in assenza di adeguate evidenze

Come funziona RENOVO?

RENOVO è un algoritmo che viene sviluppato sulla base di informazioni riguardanti varianti benigne o patogene "assodate" (ovvero "stabili", la cui classificazione nel database ClinVar non cambia nel tempo) e genera per ognuna di esse uno "score" (Pathogenicity Likelihood Score, PLS). Successivamente, sulla base delle caratteristiche di ogni variante VUS o CIP (ad esempio, la specifica regione genomica in cui sono presenti o l'impatto che hanno sulla proteina risultante), RENOVO può predire se sono benigne o patogene. Quindi, anche se le attuali evidenze scientifiche non sono sufficienti per predire la potenziale patogenicità di una variante, RENOVO è in grado di stimarla. Dopo aver sviluppato RENOVO su varianti benigne/patogene "stabili", gli autori hanno testato RENOVO su varianti "instabili", ovvero quelle varianti la cui classificazione variava nel tempo a seconda delle evidenze scientifiche disponibili: RENOVO prediceva la loro probabilità di patogenicità.

scientifiche e quindi il suo potenziale nell'aiutare clinici e ricercatori nel valutare la rilevanza clinica delle varianti genomiche identificate dalle analisi di sequenziamento. Sebbene non possa sostituire le linee guida standard dell'*American College of Medical Genetics* (ACMG) per l'interpretazione delle varianti geniche in ambito diagnostico, dato che non tiene in considerazione alcuni fattori che possono essere valutati solo caso per caso, RENOVO rappresenta uno strumento utile, nel campo in rapida crescita del sequenziamento genomico, per ottimizzare l'intero workflow e dare priorità alle varianti da sottoporre ad esami ulteriori con strumenti standard.

TELL ME MORE!

Confrontando la lista di VUS derivata da ClinVar disponibile nel 2020 con quella rilasciata nel 2024, gli autori hanno trovato oltre 10.000 varianti che erano state riclassificate, ovvero che in questi ultimi quattro anni si sono rivelate essere benigne/probabilmente benigne/patogene/probabilmente patogene. Hanno poi confrontato la nuova classificazione di ClinVar con le predizioni fatte da RENOVO nel 2020. L'accuratezza della predizione era maggiore dell'80%, cioè quelle classificate da RENOVO come benigne erano infatti benigne e quelle classificate da RENOVO come patogene sono risultate essere di fatto patogene. In particolare, RENOVO appariva più *sensibile* nel trovare varianti probabilmente patogene piuttosto che varianti benigne (cioè le varianti patogene erano più facilmente identificate da RENOVO delle varianti benigne), ma più *preciso* (cioè faceva meno errori) nell'identificazione di varianti benigne. Analisi ulteriori effettuate sulla base del *tipo di mutazione* hanno rivelato che RENOVO era più preciso nel trovare alcune

specifiche varianti (ovvero, inserzioni frameshift, delezioni frameshift, sostituzioni frameshift, introduzione di sequenza di stop, varianti nucleotidiche sinonime) e meno preciso in altre (ovvero, inserzioni nonframeshift, delezioni nonframeshift, sostituzioni nonframeshift, varianti nucleotidiche non sinonime). Analisi effettuate secondo il *tipo di variante* hanno mostrato che la performance di RENOVO era migliore per le varianti che avevano un impatto maggiore o minore sulla salute umana, mentre la sua performance era peggiore per quelle che avevano un impatto medio.

Una versione migliorata di RENOVO è attualmente in via di sviluppo, volta ad incorporare informazioni aggiuntive al fine di ovviare alle attuali limitazioni dell'algoritmo che, sebbene rare e quindi con un impatto minimo sulla performance finale di RENOVO, potrebbero influenzare la valutazione clinica dei risultati genomici.

Referenza. Accuracy of renovo predictions on variants reclassified over time. Emanuele Bonetti, Giulia Tini# and Luca Mazzarella#. Journal of Translational Medicine 2024. doi: 10.1186/s12967-024-05508-w.

Il pannello genico Myelo-panel per la caratterizzazione molecolare delle neoplasie ematologiche in un contesto familiare.

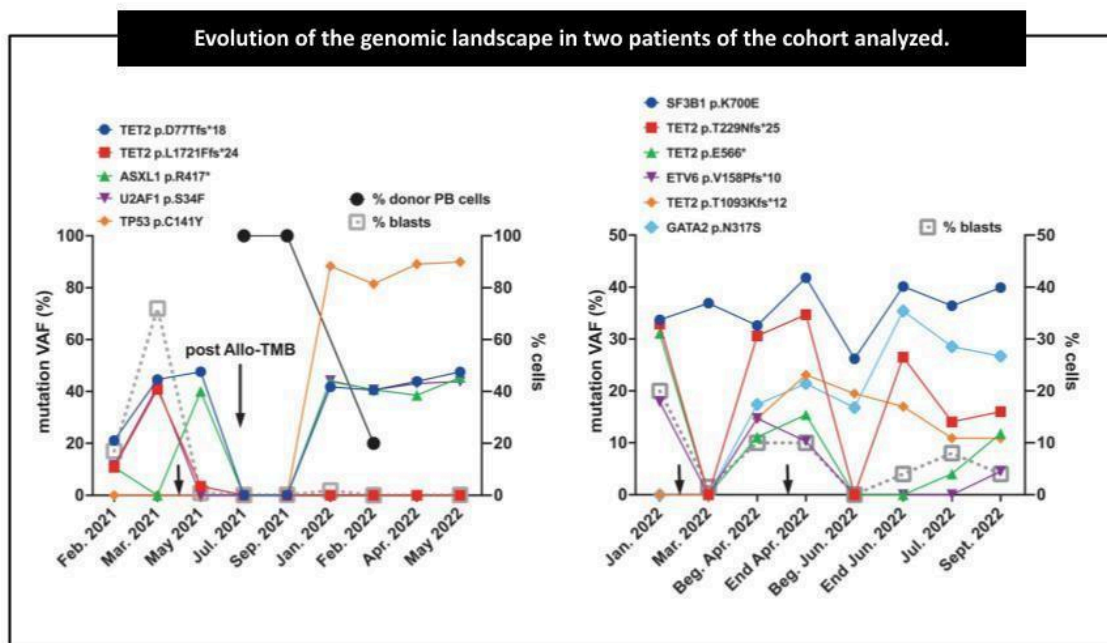


Figure from Ronchini et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

La diffusione del *next-generation sequencing* (NGS) ha permesso l'identificazione di numerose alterazioni nei cosiddetti geni di rischio, ovvero alterazioni, nella linea germinale, in geni che determinano un aumentato rischio di sviluppare un tumore. L'identificazione di queste alterazioni è importante dal punto di vista clinico, perché consente una gestione ottimale sia degli individui portatori della mutazione –permettendo la scelta dell'approccio terapeutico più adeguato– sia delle loro famiglie –inserendole in programmi di sorveglianza e prevenzione. In particolare nei pazienti leucemici, valutare la presenza di alterazioni nei geni di rischio è importante soprattutto per gestire coloro che riceveranno un trapianto di cellule staminali da donatore. In questi casi, infatti, i donatori sono spesso i parenti dei pazienti; pertanto, è importante assicurarsi che non ci siano mutazioni “pericolose” nelle cellule trapiantate.

In un articolo recente di Chiara Ronchini et al., i ricercatori, supervisionati da Myriam Alcalay, e in collaborazione con gli ematologi di IEO e altri ospedali italiani, guidati da Elisabetta Todisco –ora primario dell'ematologia della ASST Valle Olona–, hanno impiegato Myelo-panel, un pannello genico da loro precedentemente messo a punto, per identificare eventuali alterazioni in 256 geni precedentemente associati con la leucemia mieloide. Gli autori hanno caratterizzato il panorama molecolare della malattia in quattro famiglie con fratelli affetti da neoplasie mieloidi e hanno identificato nuove varianti geniche potenzialmente patogene, ovvero alterazioni molecolari che aumentano il rischio di sviluppare leucemia.

Questo lavoro sottolinea l'utilità della caratterizzazione molecolare tramite pannelli genici in un contesto clinico, che possa fornire informazioni ai medici riguardo al rischio di sviluppare la malattia per i portatori di queste mutazioni ed, eventualmente, all'età di insorgenza, al comportamento della malattia e alla prognosi del paziente, permettendo una diagnosi precoce, anche in assenza di sintomi, e decisioni informate sulla gestione del paziente, tra cui la scelta di uno specifico approccio terapeutico o di un monitoraggio stretto.

TELL ME MORE!

La caratterizzazione molecolare tramite il pannello genico Myelo-panel dei campioni dei pazienti ha rivelato la ben nota dinamicità ed eterogeneità genomica della leucemia, con la presenza di diverse cellule tumorali caratterizzate da mutazioni differenti, così come i diversi percorsi evolutivi della malattia anche in fratelli portatori della stessa variante ereditaria. Inoltre, i loro risultati indicano che la familiarità nei tumori ematologici è più frequente di quanto si ritenesse e, impiegando strumenti genomici come i pannelli genici basati su NGS, queste varianti geniche possono essere facilmente identificate anche in contesti clinici in cui la diagnosi risulta particolarmente difficile (in cui ad esempio non si ipotizza familiarità), agevolando così la gestione clinica dei pazienti e delle loro famiglie. Infine, i loro risultati suggeriscono la patogenicità di alcune varianti geniche attualmente definite "varianti di significatività non nota" (per cui, cioè, non è noto se siano benigne o patogeniche), suggerendo un loro coinvolgimento diretto nello sviluppo della leucemia e, quindi, la loro riclassificazione negli attuali database.

Il pannello genico Myelo-panel.

Un pannello genico è un mix di componenti molecolari che permettono l'identificazione di eventuali alterazioni in uno specifico gruppo di geni. Il pannello genico Myelo-panel in particolare include 256 geni, tra cui 79 geni di suscettibilità, ovvero geni più frequentemente associati con il rischio di sviluppare tumori ematologici; 38 geni driver di leucemia mieloide acuta, ovvero geni con un ruolo chiave nell'insorgenza della malattia; 113 geni cosiddetti *actionable*, ovvero geni per cui sono disponibili dei trattamenti molecolari mirati; 26 geni che appartengono a più di una di queste categorie e 126 varianti geniche associate con la suscettibilità a specifici farmaci.

Referenza. Identification of Novel Potential Predisposing Variants in Familial Acute Myeloid Leukemia. Chiara Ronchini, Federica Gigli, Martina Fontanini, Raffaella Furgi, Viviana Amato, Fabio Giglio, Giuliana Gregato, Francesco Bertolini, Michela Rondoni, Francesco Lanza, Atto Billio, Enrico Derenzini, Corrado Tarella, Pier Giuseppe Pelicci, Myriam Alcalay, Elisabetta Todisco. Cancer Reports 2024. doi: 10.1002/cnr2.2141.

What's new from IEO Researchers?

Meccanismi molecolari di tumorigenesi gastrica indotta da Myc/Wnt.

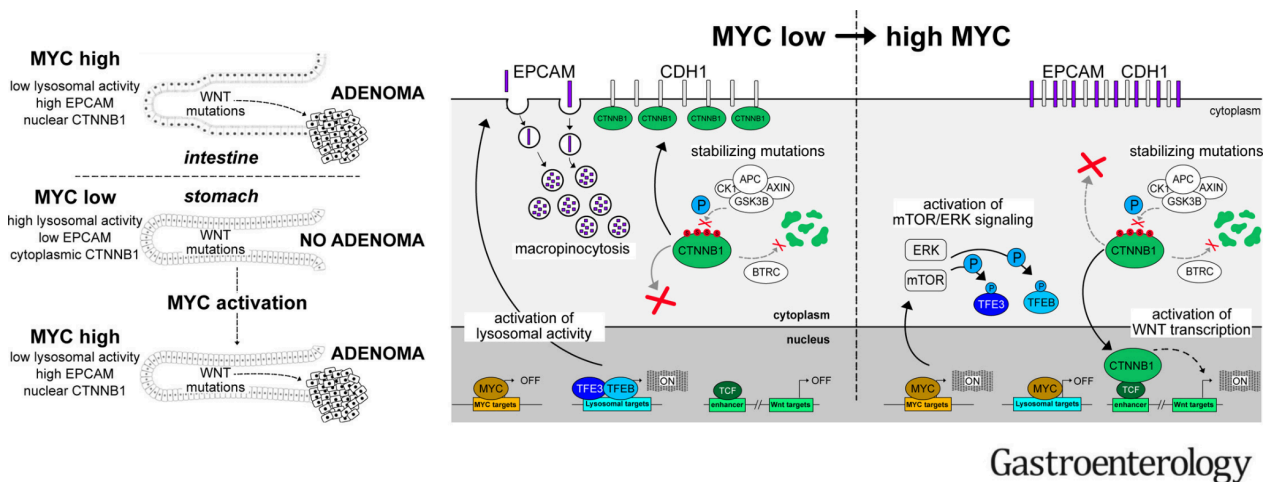


Figure from Mulè, Fernandez-Perez et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

Circa il 90% dei tumori del colon-retto sono caratterizzati da mutazioni in geni del pathway di WNT, che determinano l'iperattivazione dei processi cellulari a valle e alterano il profilo di espressione genica della cellula. WNT è frequentemente alterato anche nei tumori gastrici, ma in questo tessuto il suo ruolo è meno caratterizzato.

In uno studio recente di Mulè, Fernandez Perez et al., i ricercatori coordinati da Diego Pasini –Group Leader del Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO– rivelano i meccanismi molecolari alla base della tumorigenesi gastrica indotta da alterazioni di WNT in combinazione con livelli elevati di Myc. Gli autori mostrano come, pur non essendo sufficiente per sé ad indurre tumorigenesi gastrica, un'alterata signaling di WNT determini la formazione di tumori gastrici in presenza di alterazioni che aumentano i livelli di Myc. Descrivono, inoltre, i meccanismi molecolari coinvolti, dimostrando che, nello stomaco, danneggiando il processo di formazione dei lisosomi e modificando i livelli della proteina EPCAM, Myc sostiene ulteriormente la già iper-attivata signaling di WNT e, di conseguenza, la cellula va incontro a trasformazione neoplastica. La descrizione dei meccanismi implicati ha rivelato per la prima volta che, almeno nello stomaco, l'interazione Myc/WNT è diversa da quanto precedentemente proposto per altri tessuti: Myc non è un bersaglio di WNT, ma le due proteine/pathway lavorano piuttosto in parallelo e in sinergia nell'indurre la tumorigenesi.

Gli autori descrivono quindi un nuovo meccanismo cellulare con cui poter potenzialmente interferire per contrastare la progressione del tumore gastrico. Inoltre, rivelando il coinvolgimento di mTOR (un fattore chiave –regolato e regolatore– nel metabolismo cellulare), gli autori identificano in questo meccanismo una relazione tra metabolismo cellulare e trasformazione maligna indotta da WNT, che potrebbe essere rilevante in chiave traslazionale.

"la descrizione dei meccanismi implicati ha rivelato per la prima volta che, almeno nello stomaco, l'interazione Myc/WNT è diversa da quanto precedentemente proposto per altri tessuti: Myc non è un bersaglio di WNT, ma le due proteine/pathway lavorano piuttosto in parallelo e in sinergia nell'indurre la tumorigenesi"

TELL ME MORE!

Gli autori hanno sfruttato un modello murino caratterizzato dalla ridotta degradazione della proteina beta catenina, la proteina effettrice a valle di WNT. Nello stomaco di questi modelli murini, mentre l'attivazione costitutiva di WNT non era sufficiente ad indurre trasformazione neoplastica, la contemporanea elevata espressione di Myc sosteneva una progressione tumorale rapida e aggressiva. La sinergia tra i livelli elevati di Myc e le alterazioni della signaling di WNT (ovvero, la ridotta degradazione della beta catenina) portava ad una proliferazione cellulare incontrollata e profondi cambiamenti dell'espressione genica, che coinvolgevano anche geni comunemente presenti nel tumore gastrico. Gli organoidi derivanti da questi modelli murini mostravano le stesse caratteristiche osservate in vivo, risultato della cooperazione tra elevati livelli di Myc e alterazioni di WNT, con una signaling di WNT intrinsecamente più attiva e una maggiore proliferazione. Dal punto di vista molecolare, la sinergia tra Myc e WNT determinava un aumento del legame di beta catenina al DNA, con conseguente iper-attivazione della signaling di WNT dovuta alla repressione della biogenesi dei

lisosomi indotta da Myc attraverso l'attivazione delle chinasi mTOR e ERK. Tutto ciò riduceva la degradazione lisosomiale della proteina EPCAM, determinandone una maggiore presenza a livello della membrana plasmatica che a sua volta (destabilizzando le interazioni E-Caderina/beta-catenina) aumentava l'accumulo di beta-catenina a livello del DNA e l'attività trascrizionale, promuovendo la proliferazione cellulare incontrollata e la tumorigenesi. Infine, sottolineando la rilevanza traslazionale delle loro scoperte, analizzando sezioni tissutali di pazienti, gli autori hanno mostrato che mentre i livelli di EPCAM erano più elevati sia nei tessuti del colon normale che in quelli tumorali, nello stomaco EPCAM era poco espressa nel tessuto gastrico normale, dove WNT e Myc erano normali, ma molto più espressa nelle aree tumorali, dove, invece, i livelli di Myc erano più elevati, l'attività lisosomiale era bassa, e la beta-catenina si accumulava sul DNA. Questi risultati indicano l'esistenza, nei tumori gastrici umani, di meccanismi simili a quelli descritti nei modelli murini.

Referenza. WNT Oncogenic Transcription Requires MYC Suppression of Lysosomal Activity and EPCAM Stabilization in Gastric Tumors. *Patrizia Mulè, Daniel Fernandez-Perez, Simona Amato, Daria Manganaro, Paola Oldani, Stefania Brandini, Giuseppe Diaferia, Alessandro Cuomo, Camilla Recordati, Chiara Soriani, Ambra Dondi, Marika Zanotti, Samantha Rustichelli, Andrea Bisso, Salvatore Pece, Simona Rodighiero, Gioacchino Natoli, Bruno Amati, Karin Johanna Ferrari, Fulvio Chiacchiera, Diego Pasini.* Gastroenterology 2024. doi: 10.1053/j.gastro.2024.06.029.

What's new from IEO Researchers?

In una review, il “manuale di istruzioni” di Polycomb.

Le proteine del gruppo Polycomb sono dei regolatori chiave dell'espressione genica, coinvolte in processi cellulari fondamentali. Queste proteine funzionano all'interno di grandi complessi multiproteici, che, agendo attraverso la modificazione delle proteine istoniche associate al DNA, spengono la trascrizione; nello specifico, attraverso la metilazione dell'istone H3 –da parte di PRC2 (attraverso EZH1 e EZH2)– e l'ubiquitinazione di H2A –da parte di PRC1 (attraverso RING1A e RING1b). PRC1 e PRC2 solitamente co-localizzano a livello delle stesse regioni, facilitando la doppia modificazione (ovvero ubiquitinazione e metilazione). Ubiquitinazione e metilazione sono il risultato della dinamica deposizione e rimozione di queste modificazioni da parte di specifiche componenti del complesso Polycomb.

Per via del ruolo chiave delle proteine del gruppo Polycomb nella regolazione dell'espressione genica e quindi nella fisiologia cellulare, la loro disregolazione è alla base di diverse condizioni patologiche, come disordini del neurosviluppo e cancro.

In una review recente di Simone Tamburri et al., i ricercatori del gruppo di Diego Pasini –Group Leader al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– offrono una panoramica chiara ed esauriente del complesso Polycomb, riassumendo tutte le attuali conoscenze riguardanti i complessi multiproteici PRC1 e PRC2, le componenti molecolari coinvolte, il modo in cui

Le proteine Polycomb da un punto di vista clinico.

Numerosi studi indicano un ruolo delle proteine Polycomb nei tumori, descrivendo la deregolazione –in termini di mutazioni, livello di espressione, attività– delle proteine Polycomb nel cancro. Ad esempio, l'aumentata attività di PRC2 è stata associata con una malattia più aggressiva in diversi tipi di tumore, come quello della vescica, della prostata o nel melanoma, mentre la sua attività è ridotta nella leucemia (linfoblastica a cellule T) e nel tumore al seno. Diversi inibitori della subunità EZH2 del complesso Polycomb, interferendo con la regolazione alterata da parte di Polycomb e quindi modificando il risultante profilo di espressione genica anomalo delle cellule tumorali, sono stati testati nel contesto di studi clinici. Inoltre, sebbene sia ampiamente accettato che le mutazioni geniche inducono il cancro, recentemente è stato dimostrato, in un organismo più semplice come *Drosophila*, che un meccanismo puramente non genetico come l'alterazione transiente del silenziamento mediato da Polycomb è sufficiente ad indurre il cancro, evidenziando ancora una volta il ruolo chiave delle proteine Polycomb in contesti patologici tumorali e sottolineando l'importanza di ottenere una caratterizzazione dei meccanismi molecolari associati per ottenere una comprensione approfondita di questi processi cellulari da poter sfruttare in futuro a scopo terapeutico.

regolano –attraverso la repressione– l'espressione di specifici geni, e sottolineando come le cellule abbiano evoluto dei meccanismi paralleli al fine di compensare l'eventuale perdita di funzione di uno di questi complessi proteici ed assicurare il corretto funzionamento cellulare, oppure per rafforzare specifici processi cellulari.

Offrendo un compendio delle conoscenze scientifiche riguardanti Polycomb attualmente disponibili e fornendo uno strumento utile per i ricercatori che lavorano in questo campo, gli autori riconoscono le attuali lacune nella comprensione molecolare della biologia di Polycomb, che saranno oggetto di studi futuri, in parallelo ad un'analisi approfondita delle conseguenze funzionali delle anomalie associate a Polycomb in specifici contesti fisiopatologici, che potrebbe rivelare dei punti deboli delle cellule tumorali da poter sfruttare, in futuro, a scopo terapeutico.

TELL ME MORE!

Gli autori descrivono i meccanismi che regolano l'assemblaggio dei complessi multiproteici Polycomb a livello di specifiche regioni e le proteine accessorie coinvolte nella rimozione delle modificazioni depositate dai due complessi molecolari. Approfondiscono i meccanismi molecolari che regolano la specificità dei complessi repressivi Polycomb per le loro regioni target, i meccanismi attraverso cui determinate componenti molecolari regolano quando e dove i complessi Polycomb depositano ubiquitina o gruppi metili, regolando così l'espressione genica. Gli autori discutono anche le conseguenze funzionali di metilazione e ubiquitinazione mediata da Polycomb nella regolazione dell'espressione genica, facendo riferimento, ad esempio, al ruolo dell'ubiquitina depositata da Polycomb nelle cellule staminali embrionali, durante lo sviluppo, l'omeostasi intestinale, lo sviluppo della cute, la rigenerazione

epatica e l'ematopoiesi, suggerendo come il meccanismo possa essere potenzialmente differente in cellule proliferanti rispetto alle cellule post-mitotiche. Discutono i dati attuali che descrivono come, dal punto di vista meccanicistico, la repressione mediata da Polycomb correli direttamente con la trascrizione

“offrendo un compendio delle conoscenze scientifiche riguardanti Polycomb attualmente disponibili e fornendo uno strumento utile per i ricercatori che lavorano in questo campo, gli autori riconoscono le attuali lacune nella comprensione molecolare della biologia di Polycomb, che saranno oggetto di studi futuri, in parallelo ad un'analisi approfondita delle conseguenze funzionali delle anomalie associate a Polycomb in specifici contesti fisiopatologici, che potrebbe rivelare dei punti deboli delle cellule tumorali da poter sfruttare, in futuro, a scopo terapeutico”

da parte della RNA polimerasi, sebbene ad oggi il meccanismo preciso non sia del tutto chiaro. Espongono il ruolo dei complessi Polycomb nella compattazione della cromatina e il livello di regolazione ulteriore dell'espressione genica derivante dalla diretta interazione delle proteine del complesso Polycomb con le molecole di RNA.

Referenza. Navigating the complexity of Polycomb repression: Enzymatic cores and regulatory modules. *Simone Tamburri, Samantha Rustichelli, Simona Amato, Diego Pasini*. Mol Cell 2024. doi: 10.1016/j.molcel.2024.07.030.

What's new from IEO Researchers?

Una nuova efficace terapia per il trattamento dei pazienti con tumore polmonare - risultati di uno studio clinico di fase III.

Circa un 15% dei pazienti con tumore polmonare adenocarcinoma presenta mutazioni nel gene EGFR (in particolare, la maggior parte presenta una delezione dell'esone 19 o una sostituzione L858R). Attualmente,



Filippo de Marinis

l'approccio terapeutico standard per questi pazienti prevede la somministrazione di osimertinib, una molecola in grado di inibire la proteina recettore EGFR. Tuttavia, questi pazienti spesso sviluppano resistenza e a tre anni solo il 50% di loro risulta ancora vivo.

In un articolo recentemente pubblicato sulla rivista *The New England Journal of Medicine*, nell'ambito di una collaborazione internazionale, gli autori, tra cui i medici di IEO Filippo de Marinis –Direttore della Divisione di Oncologia Toracica di IEO– ed il suo Aiuto Antonio Passaro, hanno valutato, nel contesto dello studio clinico di fase III MARIPOSA, efficacia e sicurezza della terapia di combinazione amivantamab-lazertinib rispetto al trattamento standard con osimertinib da solo, come trattamento *di prima linea* in pazienti con tumore al polmone in stadio avanzato con mutazione del gene EGFR.

Amivantamab è un trattamento approvato per i pazienti con tumore polmonare e mutazione di EGFR; è un anticorpo che lega -e inibisce- sia la proteina recettore EGFR che la proteina MET; il pathway di MET è frequentemente alterato nei pazienti con mutazioni di EGFR. Lazertinib è un altro inibitore che, come

osimertinib, inibisce la proteina EGFR e, in aggiunta, è in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale ed è specifico per EGFR mutato, risultando quindi ininfluente sull'attività della proteina EGFR non mutata.

I risultati dello studio MARIPOSA hanno mostrato che la terapia combinata amivantamab-lazertinib può essere somministrata come trattamento di prima linea in pazienti con tumore polmonare in stadio avanzato e mutazione del gene EGFR, è più efficace nel controllo della malattia rispetto all'attuale terapia con osimertinib e il suo profilo di tossicità è nel complesso buono; infatti, nonostante la maggiore frequenza di eventi avversi, questi risultano gestibili in una larga maggioranza dei casi. Inoltre, la somministrazione di amivantamab-lazertinib come trattamento di prima linea permette eventualmente di somministrare la chemioterapia in fasi successive del percorso terapeutico.

“Per quanto riguarda la commercializzazione di questa combinazione in I linea –commenta il Dott. de Marinis– si sta attendendo l'approvazione da parte di EMA che, per Amivantamab, riguarderà anche la

possibilità di una infusione sottocutanea al posto della infusione endovenosa, con una riduzione di tempo e di effetti collaterali, come dimostrato nello studio PALOMA 3”.

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

Lo studio ha incluso 429 pazienti trattati con osimertinib e 429 trattati con amivantamab-lazertinib. Sono stati valutati *progression-free survival* (in termini di mesi in assenza di progressione della malattia), *overall survival* (in termini di percentuale di pazienti ancora vivi ad una specifica data cutoff), così come la sicurezza, la risposta obiettiva (parziale o completa) al trattamento e la durata della risposta (valutate attraverso CT e MRI).

Efficacia. Ad eccezione della risposta obiettiva, che era simile nei due gruppi, tutti i parametri considerati, ovvero la *progression-free survival*, la capacità del trattamento di controllare la diffusione delle metastasi a livello del sistema nervoso centrale, la *overall survival*, la durata della risposta, erano migliori nel gruppo di pazienti trattati con amivantamab-lazertinib rispetto al gruppo trattato con osimertinib, sebbene per quanto riguarda la *overall survival* sia necessario un follow-up più lungo al fine di trarre delle conclusioni solide.

Sicurezza. Gli eventi avversi erano nel complesso più comuni tra i pazienti trattati con amivantamab-lazertinib rispetto a quelli trattati

con osimertinib; in ogni caso, eventi avversi seri erano poco frequenti in entrambi i gruppi. In particolare, gli eventi tromboembolici erano piuttosto comuni, presumibilmente dovuti alla rapida morte cellulare indotta dal trattamento

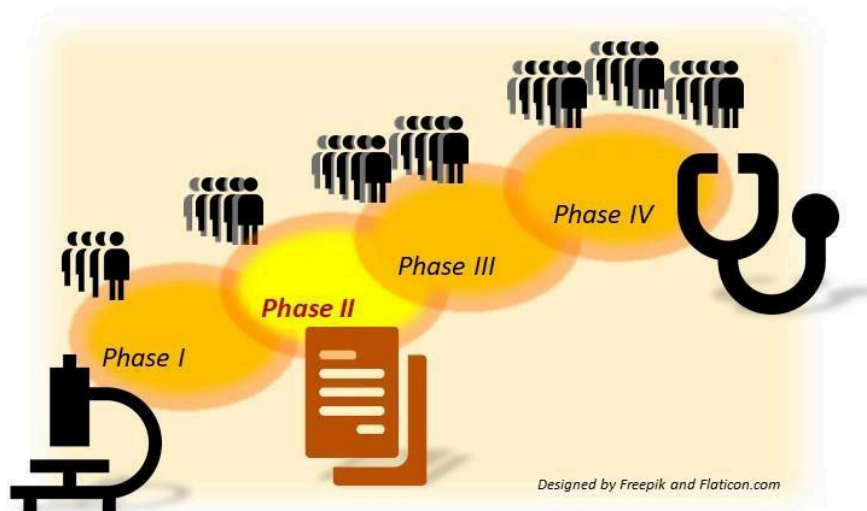
“Per quanto riguarda la commercializzazione di questa combinazione in I linea –commenta il Dott. de Marinis– si sta attendendo l’approvazione da parte di EMA che, per Amivantamab, riguarderà anche la possibilità di una infusione sottocutanea al posto della infusione endovenosa, con una riduzione di tempo e di effetti collaterali, come dimostrato nello studio PALOMA 3”

amivantamab-lazertinib, e molto probabilmente evitabili con la somministrazione di una terapia anticoagulante. Sebbene in alcuni pazienti del gruppo amivantamab-lazertinib (più che nel gruppo osimertinib), gli eventi avversi abbiano portato all’interruzione del trattamento, nel complesso ciò era poco frequente, dimostrando che erano gestibili e quindi il profilo di sicurezza del trattamento amivantamab-lazertinib era buono.

Referenza. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. B.C. Cho, S. Lu, E. Felip, A.I. Spira, N. Girard, J.-S. Lee, S.-H. Lee, Y. Ostapenko, P. Danchaivijitr, B. Liu, A. Alip, E. Korbenfeld, J. Mourão Dias, B. Besse, K.-H. Lee, H. Xiong, S.-H. How, Y. Cheng, G.-C. Chang, H. Yoshioka, J.C.-H. Yang, M. Thomas, D. Nguyen, S.-H.I. Ou, S. Mukhedkar, K. Prabhash, M. D’Arcangelo, J. Alatorre-Alexander, J.C. Vázquez Limón, S. Alves, D. Stroyakovskiy, M. Peregudova, M.A.N. Şendur, O. Yazici, R. Califano, V. Gutiérrez Calderón, F. de Marinis, A. Passaro, S.-W. Kim, S.M. Gadgeel, J. Xie, T. Sun, M. Martinez, M. Ennis, E. Fennema, M. Daksh, D. Millington, I. Leconte, R. Iwasawa, P. Lorenzini, M. Baig, S. Shah, J.M. Bauml, S.M. Shreeve, S. Sethi, R.E. Knoblauch, and H. Hayashi, for the MARIPOSA Investigators*. New England Journal of Medicine 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403614.

What's new from IEO Researchers?

Colpire contemporaneamente i geni EGFR e MET: risultati di uno studio clinico di fase II.



I pazienti con tumore polmonare caratterizzato da mutazione del gene EGFR sono tipicamente trattati con inibitori tirosin-chinasici (TKI), come osimertinib. In questi pazienti, però, la parallela amplificazione del gene MET determina l'insorgenza della resistenza al trattamento con TKI. In caso di farmaco-resistenza, ai pazienti viene generalmente somministrata chemioterapia a base di platino.

Sulla base di incoraggianti risultati preclinici, nel

contesto dello studio clinico di fase II INSIGHT2, gli autori, tra cui Filippo de Marinis –Direttore della Divisione di Oncologia Toracica di IEO–, hanno valutato efficacia e tossicità del trattamento combinato con tepotinib -un inibitore di MET altamente specifico- e osimertinib -inibitore di EGFR- in pazienti con tumore polmonare con mutazione di EGFR e amplificazione di MET, in cui la malattia è progredita dopo il trattamento di prima linea con osimertinib. Ad oggi, quando la malattia progredisce nonostante il trattamento con TKI, a questi pazienti non restano molte opzioni in termini di terapie molecolari e per questo vengono sottoposti a chemioterapia. I risultati di questo studio indicano che l'approccio di trattamento che combina inibitori di EGFR e di MET è una strategia promettente, che offre la possibilità di evitare al paziente un trattamento chemioterapico aggressivo e psicologicamente gravoso.

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

INSIGHT 2 è uno studio multicentrico, che ha arruolato pazienti con tumore polmonare avanzato/metastatico con mutazione nel gene EGFR, in cui la malattia è progredita dopo il trattamento di prima linea con inibitori di EGFR e che mostrano la contemporanea amplificazione del gene MET.

Efficacia. Gli autori hanno osservato dei vantaggi notevoli del trattamento combinato rispetto all'approccio standard attuale a base di platino, con un 50% di risposta obiettiva (definita come risposta parziale o completa) e un aumento di durata della risposta,

progression-free survival (in termini di mesi in assenza di progressione della malattia), *overall survival* (in termini di percentuale di pazienti ancora vivi ad una specifica data cutoff). Al contrario, come atteso, gli inibitori di MET da soli non inducevano alcun effetto significativo, dato

“I risultati di questo studio indicano che l'approccio di trattamento che combina inibitori di EGFR e di MET è una strategia promettente, che offre la possibilità di evitare al paziente un trattamento chemioterapico aggressivo e psicologicamente gravoso”

che l'amplificazione di MET conferisce resistenza al trattamento con inibitori di EGFR e, al fine di controllare la resistenza acquisita da parte della cellula tumorale, entrambe le proteine devono essere funzionalmente inibite.

Un'analisi approfondita dello stato di MET in relazione alla risposta dei pazienti al trattamento combinato ha rivelato che l'efficacia era nel complesso la stessa, indipendentemente dai livelli di amplificazione di MET. Dati preliminari hanno tuttavia mostrato una minore attività in caso di

contemporanea alterazione di EGFR a livello della cisteina 797, di mutazioni di RAS o BRAF, o fusioni ALK.

Sicurezza. Il profilo di tossicità del trattamento combinato è risultato in linea con quanto noto per i due agenti somministrati in monoterapia e nel complesso gestibile. La frequenza di interruzioni del trattamento dovute ad eventi avversi era bassa e anche la qualità di vita veniva mantenuta.

Referenza. Tepotinib plus osimertinib in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with MET amplification following progression on first-line osimertinib (INSIGHT 2): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Yi-Long Wu, Valentina Guarneri, Pei Jye Voon, Boon Khaw Lim, Jin-Ji Yang, Marie Wislez, Cheng Huang, Chong Kin Liam, Julien Mazieres, Lye Mun Tho, Hidetoshi Hayashi, Nguyen Viet Nhung, Puey Ling Chia, Filippo de Marinis, Jo Raskin, Qinghua Zhou, Giovanna Finocchiaro, Anh Tuan Le, Jialei Wang, Christophe Doods, Terufumi Kato, Ernest Nadal, How Soon Hin, Egbert F Smit, Martin Wermke, Daniel Tan, Masahiro Morise, Aurora O'Brate, Svenja Adrian, Boris M Pfeiffer, Christopher Stroh, Dilafruz Juraeva, Rainer Strotmann, Kosalaram Goteti, Karin Berghoff, Barbara Ellers-Lenz, Niki Karachaliou, Xiuning Le, Tae Min Kim, for the INSIGHT 2 investigators*. Lancet oncology 2024. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00270-5.

What's new from IEO Researchers?

Un metodo per sfruttare la biopsia liquida nella diagnosi e nel monitoraggio del glioblastoma.

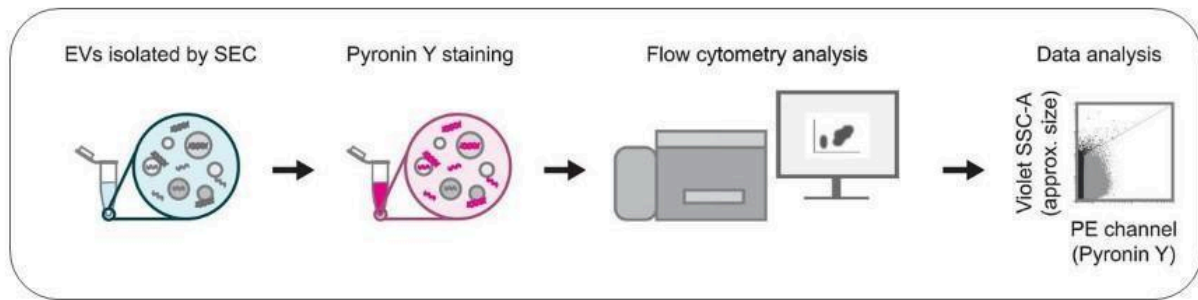


Figure from Rackles et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

La biopsia liquida è uno strumento potenzialmente molto utile in ambito oncologico, per la diagnosi e il monitoraggio del tumore. Per biopsia liquida si intende l'analisi di DNA nucleare e mitocondriale, RNA messaggero e non codificante liberi nel sangue, così come DNA, RNA e proteine associati con vescicole extracellulari (EV) o particelle extracellulari (EP). Acidi nucleici e proteine sono rilasciati nel sangue sia dalle cellule sane che da quelle tumorali; essendo però poco abbondanti, per poterli rilevare sono necessari approcci molto sensibili che sono difficili da mettere a punto. I tumori cerebrali rappresentano lo scenario ideale per lo sviluppo della biopsia liquida, dato che la diagnosi e il monitoraggio della malattia sono effettuati sulla base di imaging e chirurgia, rischiosi o non sufficientemente accurati.

In un articolo recente, i ricercatori, tra cui Giuliana Pelicci –PI del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– ed Elena Zaccheroni –dottoranda nel gruppo di Giuliana Pelicci– in collaborazione con il gruppo spagnolo di Juan M Falcon-Perez, riportano la messa a punto di una nuova tecnica, molto sensibile, che consente l'analisi di DNA e RNA circolante nei pazienti con glioblastoma (GBM). Applicando questo approccio ai pazienti con GBM, gli autori hanno rivelato l'esistenza di differenze, in termini di abbondanza di DNA e RNA circolante, nel sangue dei pazienti con GBM rispetto agli individui sani.

Questo approccio sfrutta strumentazione di laboratorio molto diffusa – come il marcatore fluorescente Pyronin Y e la citometria a flusso. Gli acidi nucleici liberi nel sangue possono essere quindi impiegati come marcatori di malattia, rappresentando uno strumento diagnostico utile, non invasivo, relativamente economico, non troppo dispendioso in termini di tempo, potenzialmente utilizzabile anche per il monitoraggio della malattia dopo la chirurgia. Inoltre, definire il valore diagnostico degli acidi nucleici circolanti (sia DNA che RNA) permette di evitare l'eventuale perdita di materiale e informazione associata con la procedura di isolamento delle EV. Sebbene la specificità per la malattia del biomarcatore/saggio necessiti di ulteriori verifiche nell'ambito di futuri studi sperimentali, questo lavoro dimostra che la marcatura con Pyronin Y e la citometria a flusso possono essere impiegati per la diagnosi della malattia e, grazie alla loro ampia diffusione, sono potenzialmente utilizzabili in ambito clinico.

TELL ME MORE!

La tecnica si basa sull'uso di un marcatore fluorescente in grado di attraversare le membrane cellulari –Pyronin Y– e marcare DNA e

RNA, sia liberi nel sangue che associati alle EV. Gli acidi nucleici marcati con Pyronin Y, sono poi analizzati con una tecnica di laboratorio molto

“questo approccio sfrutta strumentazione di laboratorio molto diffusa – come il marcatore fluorescente Pyronin Y e la citometria a flusso, rappresentando uno strumento diagnostico utile, non invasivo, relativamente economico, non troppo dispendioso in termini di tempo, potenzialmente utilizzabile in ambito clinico”

diffusa come la citometria a flusso, rendendo questo approccio ampiamente utilizzabile. Prima di tutto, gli autori hanno mostrato che Pyronin Y marcava DNA e RNA libero, così come DNA e RNA associati alle EV. Analizzando i campioni di sangue dei pazienti, hanno trovato che la marcatura con Pyronin Y, identificando sia acidi nucleici circolanti che associati alle EV, potrebbe essere usata anche direttamente su campioni di plasma (diluiti) non preventivamente sottoposti ad isolamento delle

EV (tramite *size exclusion chromatography*, SEC). La metodologia garantiva un'elevata riproducibilità dei risultati e ha permesso di rilevare delle differenze, in termini di abbondanza di acidi nucleici liberi, nei pazienti con GBM rispetto ai controlli sani. Inoltre, analisi focalizzate in maniera specifica sulle EV isolate dal sangue dei pazienti mostravano una maggiore abbondanza delle EV nei pazienti con GBM rispetto ai controlli; tuttavia, l'abbondanza degli acidi nucleici associati alle EV non era statisticamente diversa nei due gruppi, indicando che, almeno in questi pazienti, l'analisi degli acidi nucleici liberi è da preferire all'analisi degli acidi nucleici associati alle EV. Infine, hanno validato il loro approccio in un'altra coorte di pazienti GBM e individui sani.

Referenza. Increased levels of circulating cell-free double-stranded nucleic acids in the plasma of glioblastoma patients. Elisabeth Rackles, Elena Zaccheroni, Patricia Hernandez Lopez, Stefania Faletti, Massimiliano Del Bene, Francesco DiMeco, Giuliana Pelicci, Juan M Falcon-Perez. J of Extracellular Bio, 2024. doi: 10.1002/jex2.168.

What's new from IEO Researchers?

Ricerca di base e applicata – due facce della stessa moneta.

Una chiacchierata con Pier Giuseppe Pelicci, Gioacchino Natoli, Stefano Santaguida.



Pier Giuseppe Pelicci, Gioacchino Natoli, Stefano Santaguida.

La rivista eLife ha recentemente pubblicato un [commento](#) sull'importanza della ricerca di base e della ricerca applicata per il progresso biomedico, sottolineando il ruolo chiave, sebbene troppo spesso sottostimato, della ricerca di base. Traducendo le scoperte scientifiche in nuovi approcci terapeutici e quindi in benefici per i pazienti, la ricerca applicata cattura facilmente l'interesse pubblico e, spesso, finanziamenti. Eppure, sebbene critica, dato che rappresenta la fase finale, cruciale per il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti e della qualità di vita, la ricerca applicata non può esistere senza l'analisi approfondita dei meccanismi alla base dei processi patologici che viene fornita dalla ricerca di base. L'oncologia odierna sta subendo un cambiamento radicale, da un approccio uno-per-tutti (in cui uno stesso farmaco è utilizzato per il trattamento di tutti i pazienti, indipendentemente dalle caratteristiche molecolari della malattia) ad uno di medicina di precisione, volto a interferire in maniera specifica con un dato meccanismo alterato, al fine di correggerlo. Come è però possibile testare gli effetti di un farmaco ed interferire con un processo cellulare all'origine di una malattia senza conoscere in dettaglio gli aspetti biomolecolari della malattia, che affondano le radici in un meccanismo cellulare alterato? In questo scenario, la ricerca cosiddetta “*curiosity-driven*”, ovvero spinta semplicemente dal puro desiderio di conoscenza, ha portato alle maggiori scoperte scientifiche del secolo scorso, identificando meccanismi biologici critici che in un secondo momento sono diventati dei bersagli farmacologici.

Il progresso scientifico è un viaggio lungo, che può durare anni dall'iniziale scoperta scientifica –in laboratorio, al bancone– fino all'effettiva applicazione clinica –al letto del paziente. All'interno di questo processo, la ricerca di base è un po' come piantare un albero: i ricercatori che inizialmente hanno piantato il seme potrebbero non immaginare neanche le ripercussioni delle loro azioni, ma senza quel seme la comunità biomedica non avrebbe “l'albero” e non potrebbe offrire ai pazienti nuove speranze di cura.

Nel panorama italiano, l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) offre una realtà che, se non unica, è estremamente rara: la possibilità di avere in un singolo istituto l'intero processo, dalla scienza di base agli studi clinici.

Pier Giuseppe Pelicci, lei è Direttore delle Ricerche di IEO e Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale (DEO), un dipartimento principalmente focalizzato sulla ricerca di base e traslazionale. Qualcuno potrebbe obiettare che la ricerca di base dovrebbe essere condotta in università, lasciando ai centri di ricerca il ruolo di *tradurre* le scoperte scientifiche in nuove opzioni terapeutiche. Perché lei crede che sia importante avere attività di ricerca di base e applicata nello stesso istituto?

“L'integrazione di ricerca di base e applicata all'interno di un singolo istituto, come l'IEO, offre diversi vantaggi che accelerano l'applicazione delle scoperte scientifiche nella pratica clinica. Tra le ragioni fondamentali c'è sicuramente il rapido trasferimento delle conoscenze; la vicinanza tra ricercatori di base e applicati promuove infatti una cultura di collaborazione e condivisione di informazioni, permettendo una rapida trasformazione delle scoperte nell'ambito della ricerca di base in studi preclinici e clinici. Ricerca di base e applicata possono inoltre lavorare in sinergia, fornendo informazioni l'una all'altra, potenziandosi di conseguenza. La ricerca di base può fornire una cornice teorica per studi applicativi, mentre la ricerca applicata può identificare le domande critiche da affrontare attraverso lo studio dei meccanismi fondamentali. Un istituto unificato può inoltre contare sulla condivisione di infrastrutture ed expertise, sfruttare risorse comuni, come strumentazione di ultima generazione, facility specializzate e staff tecnico esperto. Questo può ridurre significativamente i costi e aumentare l'efficienza, soprattutto per progetti di ricerca che necessitano di grandi risorse. Non solo, lavorando a stretto contatto con i clinici, i ricercatori possono essere certi che il loro lavoro sia rilevante per le necessità dei pazienti, aiutando a dare priorità a determinate domande scientifiche. Infine, un ambiente multidisciplinare che incoraggia sia la ricerca di base che la ricerca applicata può promuovere una cultura di innovazione e creatività, con il conseguente sviluppo di nuovi approcci terapeutici per il cancro, e alla prevenzione”.

Gioacchino Natoli, lei è Group Leader al DEO e la sua ricerca potrebbe essere definita sia come “di base” che “traslazionale”; ovvero, attraverso il suo lavoro investiga, con tecnologie all'avanguardia, i dettagli meccanicistici dei processi cellulari di tumorigenesi, che potrebbero essere sfruttati in futuro per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. Perché lei crede che la ricerca di base/traslazionale sia fondamentale per il progresso biomedico?

“Come medico sono ben consapevole della necessità di trovare soluzioni per i pazienti che soffrono di malattie incurabili o parzialmente curabili, come molte forme di cancro. Questa necessità dovrebbe motivare tutti noi a dedicare il nostro tempo, il nostro impegno e le nostre risorse alla ricerca di nuovi trattamenti. Tuttavia, la storia della medicina e della scienza biomedica dimostra che le scoperte fondamentali spesso arrivano da direzioni inaspettate, come la ricerca dei meccanismi fondamentali che regolano le normali funzioni cellulari.

Come evidenziato nell'articolo di eLife da tre direttori dell'NIH, predire la prossima scoperta rivoluzionaria è impossibile. Un esempio è la scoperta degli inibitori dei checkpoint immunitari –probabilmente il progresso più significativo in ambito oncologico degli ultimi quindici anni– che ha allungato e salvato la vita di tanti pazienti. E' interessante sottolineare che queste scoperte derivano da studi di ricerca di base nell'ambito di meccanismi autoimmuni e non direttamente da studi sul cancro.

Creare un ambiente professionale in grado di promuovere la stretta interazione tra necessità cliniche e ricerca di base focalizzata sullo studio dei meccanismi biomolecolari può accelerare sia l'applicazione delle scoperte scientifiche alla cura del paziente, sia lo studio di fenomeni clinici come la resistenza alla terapia. La creazione di centri oncologici come l'IEO incarna questo approccio, con il fine ultimo di costruire un ponte tra la pratica clinica e la ricerca all'avanguardia”.

Stefano Santaguida, lei è Group Leader al DEO e il suo laboratorio ha recentemente pubblicato tre articoli che hanno fornito una visione approfondita di un meccanismo di base di tumorigenesi, mostrando come svelare meccanismi cellulari di base possa offrire spunti critici per la ricerca applicata. In che modo ritiene

che l'ambiente di ricerca di IEO, che include sia scienza di base che attività clinica, abbia giovato alla sua ricerca?

“Integrare ricerca di base e applicata all'interno di un singolo istituto come IEO permette di definire lo scenario in grado di accelerare la “trasformazione” delle scoperte scientifiche in nuove terapie, da un lato, sostenendo i progressi della ricerca oncologica, dall'altro, migliorando la cura dei pazienti. Questo approccio integrato promuove un approccio multidisciplinare, garantendo che i ricercatori condividano risorse e conoscenze, senza mai perdere di vista la rilevanza clinica. Spezzando le tradizionali barriere tra la ricerca fondamentale e l'applicazione clinica, questo modello riduce in maniera significativa i tempi tra la scoperta scientifica e il suo impatto nel mondo reale. La ricerca di base gioca un ruolo critico in questo processo, fornendo le conoscenze fondamentali necessarie a comprendere i complessi sistemi biologici, gettando le fondamenta per l'identificazione di nuovi bersagli e strategie terapeutiche. Di conseguenza, i pazienti possono arrivare più rapidamente a beneficiare delle più recenti innovazioni e la ricerca sul cancro progredisce con lo sviluppo di terapie più efficaci e personalizzate. Questo approccio non solo consolida le capacità di affrontare domande biologiche complesse, ma getta anche le fondamenta per la messa a punto di nuove terapie, in grado di portare dei reali benefici ai pazienti e al sistema sanitario in generale”.

“L'integrazione tra ricerca di base e applicata all'interno di un singolo istituto come l'IEO –conclude Pier Giuseppe Pelicci– permette di creare una “piattaforma” per accelerare l'applicazione delle scoperte scientifiche nella pratica clinica. Promuovendo la collaborazione, la condivisione delle risorse, e garantendo la rilevanza clinica, un approccio di questo tipo può migliorare in maniera significativa l'esito delle cure fornite ai pazienti e far progredire la ricerca sul cancro. In una visione più ampia, la ricerca traslazionale, definita come lo studio di meccanismi cellulari di base, in un contesto fisiologico e patologico, che sia essa guidata dalla pura curiosità o orientata alla definizione di processi clinici, è fondamentale per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. A livello nazionale, il potenziamento di programmi di finanziamento sullo stile dell'ERC, che supportino economicamente la ricerca di tipo meccanicistico, è un aspetto critico sia dal punto di vista economico, sia per mandare un segnale chiaro all'intera comunità scientifica riguardo all'importanza attribuita alla ricerca fondamentale”.

What's new from IEO Researchers?

Sesso e genere nella ricerca biomedica – un podcast.

Evidenze sperimentali indicano che sesso e genere possono influenzare i risultati della ricerca. Sebbene storicamente la medicina abbia considerato il maschio come il soggetto standard in ricerca e in clinica, recentemente la medicina ha accettato l'esistenza di differenze tra i due sessi in grado di influenzare il decorso della malattia, la sintomatologia, la risposta alla terapia, il rischio e l'incidenza, in diverse condizioni patologiche. Le crescenti evidenze sperimentali hanno portato ad una maggiore consapevolezza della rilevanza di queste differenze e quindi alla crescente inclusione di sesso e genere come variabili biologiche nella ricerca scientifica.

Eppure, nonostante la maggiore sensibilità e la comunicazione sull'argomento siano aumentate notevolmente negli ultimi anni, c'è ancora molta strada da fare e diversi programmi nazionali ed internazionali sono impegnati a promuovere la consapevolezza, così da incoraggiare l'adozione di misure adeguate per una ricerca ed una pratica clinica accurata e personalizzata.

In questo contesto, nell'ambito del progetto *"Integrating Gender in Precision Medicine"*, finanziato dalla fondazione Cariplo, Susanna Chiocca –PI del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– ha partecipato ad un progetto di divulgazione sulla medicina di genere, volto a sensibilizzare la comunità scientifica sull'importanza di includere sesso e genere come variabili biologiche nella ricerca e nella pratica clinica, così come promuovere l'uguaglianza di genere sul posto di lavoro, nell'ambito della ricerca. Il progetto comprende un podcast, *"Genericamente"*, in sei episodi, in cui medici e ricercatori impegnati nella diffusione della medicina di genere spiegano concetti fondamentali, descrivono la situazione attuale ed esprimono il loro punto di vista.

Nei sei episodi, Paolo Maugeri e Giuseppe Schiavone intervistano Susanna Chiocca –direttrice del progetto–, Camilla Gaiaschi –ricercatrice presso il Dipartimento di Scienze Umane e Sociali dell'Università del Salento, dove

insegna Metodi e Tecniche della Ricerca Sociale–, Marialuisa Appetecchia –Direttore di struttura della Unità Operativa di Endocrinologia Oncologica presso l'Istituto Nazionale Tumori

Sesso e genere – la definizione.

Nel linguaggio di tutti i giorni, le parole "sesso" e "genere" sono spesso utilizzate in maniera intercambiabile, sebbene in realtà indichino due concetti distinti. "Sesso" si riferisce alle caratteristiche biologiche (e.g. i cromosomi) di un individuo alla nascita, mentre "genere" si riferisce ai comportamenti, stili di vita, esperienze individuali, ruoli sociali, atteggiamento verso la malattia e la percezione del dolore. Sesso e genere sono tratti umani strettamente interconnessi, che si influenzano a vicenda durante la vita di un individuo. Data la difficoltà di distinguere i due aspetti e considerare il loro impatto sulla salute e la malattia umana in maniera distinta, si fa spesso riferimento a questi concetti semplicemente come "questione di sesso e genere".

"Regina Elena" IFO IRCCS di Roma e componente dell'Osservatorio sulla Medicina di genere dell'Istituto Superiore di Sanità, come rappresentante degli IRCCS–, Elvira Grandone –professoressa associata in Ginecologia e ostetricia al Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Foggia e responsabile dell'Unità di Ricerca Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo–, Nicola Fazio –direttore del Programma Tumori dell'Apparato Digerente e Neuroendocrini di IEO. Al progetto partecipano anche Sara Gandini, Aurora Gaeta, Lavinia Ghiani, Oriana D'eccelesi di IEO.

Insieme agli intervistatori, gli ospiti affrontano numerosi aspetti legati alla questione di sesso e genere nella ricerca biomedica.



Susanna Chiocca

Medicina di genere – a che punto siamo?

Evidenze scientifiche supportano la necessità di includere sesso/genere come variabili nella ricerca biomedica, sottolineando le differenze biologiche tra i due sessi che influenzano incidenza/decorso della malattia, sintomatologia, risposta ai farmaci. Pur riconoscendo che c'è ancora tanta strada da fare, gli intervistati sottolineano gli obiettivi raggiunti finora, evidenziando le nuove politiche editoriali di alcune riviste che hanno reso necessario includere sesso e genere negli articoli di ricerca, così come le nuove regole dei diversi enti di finanziamento riguardo all'inclusione di sesso e genere tra i requisiti necessari nei progetti di finanziamento. Sottolineano come, sebbene l'inclusione di sesso e genere non sia omogenea nei diversi istituti di ricerca, molti scienziati stiano diventando sempre più "curiosi" di approfondire la questione, con l'organizzazione di momenti di disseminazione specifici all'interno di conferenze scientifiche, sottolineando l'importanza di informare e discutere per aumentare la

consapevolezza e quindi l'integrazione di sesso e genere nella ricerca. Sottolineano altresì l'importanza di diffondere queste informazioni soprattutto tra i giovanissimi, che mostrano una sensibilità diversa sull'argomento.

La pandemia covid19 ha rappresentato una lezione ulteriore sull'importanza dell'argomento, sottolineando l'effetto differente dei due sessi sul decorso della malattia (ad esempio, per quanto riguarda la differenza in termini di incidenza di tromboembolia) e allo stesso tempo l'assenza di studi sistematici stratificati per sesso.

La componente sesso/genere in ambito oncologico: dall'IEO i tumori indotti da papilloma virus umano (HPV) e i tumori neuroendocrini. Susanna Chiocca, direttrice dell'unità di ricerca *Viruses and cancer* al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO-accenna a come il suo lavoro sul virus HPV abbia portato nella sua vita lavorativa la questione di sesso/genere nella ricerca scientifica. Scoperto inizialmente come fattore di rischio per il cancro della cervice, il virus HPV è infatti successivamente emerso come possibile causa anche di tumori dell'orofaringe, spostandosi quindi da un fattore di rischio prettamente femminile ad un fattore di rischio tumorale per entrambi i sessi, tanto da portare a consigliare il vaccino contro HPV, prima esclusivamente riservato alle bambine e alle donne, anche agli uomini. Ci spiega come ciò l'abbia portata a prestare più attenzione alla componente di sesso e genere nella ricerca, per una ricerca più accurata.

Nicola Fazio –ricercatore e clinico in IEO– ha discusso la questione sesso e genere in relazione ai tumori neuroendocrini, evidenziando come ad oggi i dati in questo ambito siano scarsi, evidenziando la scarsa attenzione, almeno fino ai tempi più recenti, all'argomento. Alcuni studi suggeriscono una possibile maggiore prevalenza tra le donne dei tumori neuroendocrini del polmone e dell'appendice, sebbene non siano chiari i fattori biologici (associati al sesso) o culturali (associati al genere) responsabili. Le informazioni riguardo alle potenziali differenze in termini di risposta al trattamento sono altrettanto limitate, ma uno studio preliminare condotto nella loro unità clinica/di ricerca ha evidenziato possibili differenze in termini di tossicità tra uomini e donne che potrebbero meritare studi ulteriori. In un contesto formativo, suggerisce che

presentare l'argomento con un taglio meno ideologico e più pragmatico, volto a raccogliere dati epidemiologici robusti, potrebbe essere d'aiuto. Inoltre, una maggiore organizzazione istituzionale potrebbe contribuire ad aiutare i medici a portare avanti una che includa la componente sesso/genere.

Medicina di genere – aspetti regolatori in Italia.

Attraverso queste interviste viene fornita una visione d'insieme sulla posizione dell'Italia nel cammino verso l'applicazione della medicina di genere. In Italia, infatti, la medicina di genere ha iniziato ad essere considerata a partire dal 1998, grazie al contributo dei ministeri delle pari opportunità e della salute, con il contributo di AIFA, AGENAS e ISS. Nel 2012, per la prima volta la medicina di genere è stata menzionata nel piano regionale della salute, sottolineando l'importanza di stimolare la comunità scientifica a considerare le differenze di sesso/genere al fine di garantire un trattamento adeguato ed equo. Nel 2016, il ministero della salute ha redatto e diffuso un documento che fornisce linee guida per l'applicazione e la disseminazione dei principi della medicina di genere nel sistema sanitario nazionale, di fatto includendo per la prima volta in Italia il parametro di sesso/genere in ambito clinico. Nel 2018, il ministero della salute ha stabilito un gruppo di lavoro permanente degli IRCCS dedicato alla medicina di genere, coordinato da Marialuisa Appetecchia, che ha redatto un piano per l'applicazione della medicina di genere su territorio nazionale, seguito dalla creazione di un Osservatorio con lo scopo di assicurare il monitoraggio delle attività incluse in questo piano.

Risultati del progetto “Integrating Gender in Precision Medicine”. Il progetto, finanziato da Fondazione Cariplo, ha approfondito due aspetti principali associati con la questione sesso/genere in ambito biomedico: da un lato, l'uguaglianza di genere sul luogo di lavoro, ovvero tutto ciò che riguarda la carriera delle donne nel campo biomedico; dall'altro, l'impatto di sesso e genere a livello clinico e di ricerca.

Il progetto di cui fa parte questo podcast segue il progetto europeo LIBRA e attraverso una serie di interviste con clinici e ricercatori IEO ha valutato il livello di consapevolezza sull'argomento.

Per quanto riguarda il primo punto, gli intervistati hanno enfatizzato come il cambiamento di

mentalità sia più lento di quanto atteso in relazione al ricambio generazionale e che in assenza di azioni specifiche e mirate l'attesa non è sufficiente perché vi sia un effettivo abbattimento dei pregiudizi e delle disuguaglianze di genere e un riconoscimento totale del lavoro e del valore delle donne, con la conseguente perdita di talenti in ambito biomedico. Rosalind Franklin è stata menzionata come uno dei primi esempi storici di disuguaglianza di genere, con l'importanza del suo lavoro sottovalutata rispetto al lavoro di Watson e Crick e l'opportunità “mancata” di un premio Nobel ad una donna.

Per quanto riguarda il secondo aspetto, discutono i pregiudizi legati a sesso e genere che in passato hanno influenzato aspetti clinico-diagnostici, come quelli che hanno portato a sottovalutare negli uomini la sintomatologia associata a condizioni mediche come depressione e osteoporosi -comunemente associati più alle donne e quindi sotto-diagnosticate negli uomini- oppure quelli associati alle malattie cardiovascolari, più frequentemente correlate agli uomini e quindi sotto-diagnosticate nelle donne, determinando cure inadeguate.

A livello di ricerca, viene ribadito come la mancata considerazione del sesso come variabile biologica nella ricerca biomedica abbia delle ripercussioni sul design della ricerca. Nella ricerca preclinica, in cui ancora troppo spesso il sesso di cellule e animali non è annotato o adeguatamente considerato nel design sperimentale. Nella ricerca clinica, in cui fino a tempi relativamente e inaspettatamente recenti, le donne non sono state inserite nei clinical trial, con conseguente valutazione di efficacia e tossicità di nuovi farmaci solo negli uomini, che ha portato a ritirare dal mercato numerosi farmaci in quanto risultati nocivi per le donne. Eppure, nonostante i progressi, uno studio recente ha dimostrato che solo nel 5% degli studi clinici viene effettuata una stratificazione per sesso/genere (Gaeta et al., NPJ Precis Oncol 2023).

Sebbene in IEO la consapevolezza sull'importanza di sesso e genere come variabili biologiche sia mediamente piuttosto elevata (essendo stato uno dei primi IRCCS a creare un centro clinico sulla salute femminile, o avendo creato all'interno del progetto LIBRA un piano per l'uguaglianza di genere), il progetto ha evidenziato i punti in cui sono necessari sforzi ulteriori, le sfide, gli ostacoli e le possibili soluzioni verso l'applicazione di una

vera medicina di genere. In particolare, nel contesto di questo progetto, ostacoli, soluzioni e buone pratiche sono suddivisi in tre categorie: “micro” (che riguardano direttamente i ricercatori), “meso” (che riguardano le istituzioni), “macro” (che riguardano case farmaceutiche e finanziatori, policy maker, etc). Dall’analisi è emerso che a livello “micro”, i ricercatori si scontrano spesso con la mancanza di evidenze pregresse sull’argomento -che preclude l’ottenimento di finanziamenti-, con aspetti tecnici (come, ad esempio, l’assenza di linee cellulari maschili o femminili), o con la necessità di raddoppiare la grandezza del campione sperimentale, con il conseguente aumento dei costi associati. A questo riguardo, studi recenti suggeriscono modifiche al disegno sperimentale per poter includere le variabili di sesso/genere nella ricerca, senza raddoppiare il campione sperimentale e quindi i costi associati, consentendo però di raccogliere risultati più accurati ([Yesenia Garcia-Sifuentes, Donna L Maney. eLife 2021](#)). A livello “meso” è emerso come una maggiore organizzazione degli istituti potrebbe permettere l’inclusione della componente sesso/genere da parte degli uffici di ricerca (Clinical trial office) ed un coinvolgimento attivo di questi uffici di ricerca, che potrebbero giocare un ruolo chiave nel promuovere la questione di sesso/genere attraverso l’organizzazione di incontri formativi (e la stesura di una checklist a scopo di ricerca, in ambito preclinico e clinico). Nel complesso, lo studio ha

sottolineato come consolidare la consapevolezza sull’argomento, attraverso programmi di formazione strutturati, all’interno di scuole di dottorato o in momenti di formazione esistenti (e.g. i grand round), potrebbe rappresentare un valido aiuto. Infine, a livello “macro”, il progetto suggerisce l’importanza di rendere le politiche di genere omogenee a livello internazionale -creando tavoli di coordinamento- e promuovendo progetti esplorativi di breve durata che permettano di raccogliere le evidenze sperimentali necessarie a formulare un’appropriata domanda scientifica.

Infine, gli intervistati sottolineano l’importanza dell’argomento in ogni ambito della ricerca biomedica e la necessità di studiarlo al fine di produrre evidenze scientifiche solide, che possano portare ad un miglioramento della salute e della qualità di vita. La cronicità delle malattie è economicamente dispendiosa, pertanto queste miglorie avrebbero anche un impatto in termini economici. Quindi, includere questi aspetti nella ricerca è un investimento che vale la pena affrontare non solo dal punto di vista etico -per una medicina più accurata ed inclusiva-, ma anche economicamente. In questo scenario, gli ospiti sottolineano due aspetti che possono contribuire in maniera decisiva ed avere un impatto maggiore: maggiori fondi alla ricerca di genere e maggiore comunicazione sull’argomento.

Puoi ascoltare il podcast qui: [Genericamente | Genere, sesso e medicina | Podcast on Spotify](#)

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO primo ospedale specialistico in Italia e fra i primi dieci al mondo secondo Newsweek.



L'Istituto Europeo di Oncologia si conferma per la quinta volta consecutiva al primo posto in Italia e quest'anno fra i primi dieci ospedali al mondo nella classifica ["World's Best Specialized Hospitals 2025"](#), stilata dal settimanale internazionale Newsweek in collaborazione con la società di ricerca Statista. A livello mondiale IEO fa un salto significativo, passando dal 16° al 9° posto per l'oncologia: un

risultato che conferma il suo ruolo di portabandiera dell'eccellenza dell'oncologia italiana nel mondo e che giunge a coronamento delle celebrazioni del suo trentesimo anniversario.

La classifica di Newsweek identifica i migliori centri specialistici al mondo in 12 discipline, selezionando i top 300 per oncologia e cardiologia. È basata su un'indagine globale che coinvolge migliaia di professionisti sanitari e tiene conto di accreditamenti, certificazioni internazionali e dei risultati dei Patient Reported Outcome Measures (PROMs), che valutano la percezione dei pazienti sulla propria salute e qualità di vita. Si tratta quindi di un ranking a tutto tondo, fra i più autorevoli a livello internazionale.

[Leggi qui il comunicato stampa](#)

News, initiatives and events from the IEO world!

Buon compleanno IEO Proton Center - Celebriamo oggi un anno di innovazione, ricerca e cura.

Il 29 novembre 2023, lo IEO ha compiuto un passo rivoluzionario inaugurando il Proton Center, diventando il primo IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) in Italia a dotarsi di un proprio centro di Protonterapia. Questo traguardo rappresenta una pietra miliare non solo per il nostro Istituto, ma anche per il Sistema Sanitario Nazionale, offrendo ai pazienti l'accesso a una delle tecnologie più avanzate nella cura dei tumori.

Durante il suo primo anno, il Proton Center ha accolto numerosi pazienti, dando loro la possibilità di accedere a una terapia d'avanguardia. Grazie a un sincrotrone di ultima generazione, capace di accelerare protoni alla velocità della luce, il tumore viene colpito con una precisione straordinaria, riducendo al minimo i danni ai tessuti sani circostanti. Questa terapia offre importanti vantaggi clinici, risultando particolarmente indicata per tumori in posizioni critiche, con forme irregolari o resistenti alla radioterapia tradizionale.

Lo IEO Proton Center non è solo un punto di riferimento per la cura, ma si distingue anche come centro di eccellenza nella ricerca scientifica avanzata, con progetti mirati a migliorare e ampliare le applicazioni della Protonterapia. Oltre alla sua tecnologia d'eccellenza, il Proton Center si caratterizza per un approccio integrato che pone il paziente al centro, combinando terapie oncologiche di alto livello con un'assistenza

umana e personalizzata. L'obiettivo è offrire un ambiente in cui il paziente si senta accolto, supportato e al sicuro in ogni fase del trattamento.

Celebriamo oggi un anno di innovazione, ricerca e cura. Verso un futuro in cui sempre più pazienti possano beneficiare di questa straordinaria tecnologia.

Scopri di più: IEO Proton Center <https://protoncenter.ieu.it/>.

News, initiatives and events from the IEO world!

La comunicazione del Clinical Trial Office si evolve: dalla Newsletter al CTO Magazine.



La “Newsletter del Data Management IEO” del Clinical Trial Office (CTO) si evolve e cambia veste diventando il “CTO Magazine”, una rivista semestrale di divulgazione scientifica. Il CTO Magazine rappresenta un’importante trasformazione, pensata per offrire una visione ancora più ampia e approfondita della Ricerca Clinica presso il nostro Istituto. Clicca [qui](#) per maggiori informazioni e scaricare la rivista.

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO e Curety: insieme per ottimizzare la gestione delle cure oncologiche a distanza.

Migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici e garantire un’assistenza personalizzata anche a distanza: questi sono gli obiettivi centrali della collaborazione tra l’Istituto Europeo di Oncologia e Curety, azienda leader nella salute digitale. Grazie alla piattaforma innovativa di Curety, un software certificato come dispositivo medico, i pazienti possono monitorare il proprio stato di salute da casa, segnalando problematiche e sintomi direttamente al team clinico tramite una app.

Dopo una fase pilota di successo, dall’inizio del 2024 oltre 450 pazienti sono stati seguiti con questa tecnologia presso lo IEO, completando più di 4.200 questionari. Oltre il 91% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto dell’esperienza, mentre oltre il 94% ha apprezzato la rapidità delle risposte ricevute. Inoltre, il 91% ritiene utili i consigli terapeutici ricevuti, che promuovono un ruolo attivo nella gestione della propria cura.

“Da anni allo IEO abbiamo preso coscienza dell’enorme potenzialità dell’“e-health”, ovvero l’impiego di internet e altre tecnologie avanzate di raccolta e trasmissione di dati per migliorare la salute e l’assistenza dei nostri pazienti – dichiara Roberto Orecchia, Direttore Scientifico e Department of Medical Imaging and Radiation Sciences - La collaborazione con la app Curety va esattamente in questa direzione. L’idea è di estendere il servizio a tutti i pazienti per contrastare il senso di “abbandono” che spesso provano dopo le dimissioni, a causa della difficoltà di parlare con i propri medici di riferimento dei problemi e i disturbi che si possono presentare nella quotidianità del rientro a casa.”

Questa collaborazione dimostra il potenziale dell'e-health per rendere l'assistenza più accessibile ed efficace, riducendo le ospedalizzazioni e aumentando l'autonomia dei pazienti.

News, initiatives and events from the IEO world!

Nuova sezione sito IEO: Ricerca Osservazionale Retrospettiva.



Sul sito IEO è stata introdotta una nuova sezione dedicata alla “Trasparenza e rendicontazione per studi osservazionali retrospettivi”, pensata per offrire informazioni chiare sulla gestione dei dati personali e dei campioni biologici relativi agli studi osservazionali retrospettivi condotti in Istituto.

Questa nuova pagina è stata realizzata secondo un approccio narrativo, riducendo al minimo l'uso di termini tecnici, al fine di garantire contenuti accessibili a tutti, inclusi i pazienti e gli aventi diritto. Pur sintetico, il testo illustra in modo completo i principali aspetti degli studi, come motivazioni, obiettivi e soggetti coinvolti.

Il progetto è frutto del lavoro di un team multidisciplinare dello IEO, composto da esperti in ricerca, medici, bioeticisti e giuristi, in collaborazione con l'Area Comunicazione, con l'obiettivo di promuovere una comunicazione chiara e trasparente.

Clicca [qui](#) per visualizzare la nuova sezione.

News, initiatives and events from the IEO world!

Progetto BEACON Cancer Care - un'iniziativa finanziata dall'Unione Europea.

Si è concluso di recente il *Progetto BEACON Cancer Care*, un'iniziativa biennale finanziata dall'Unione Europea nell'ambito del programma *EU4Health*.

Coordinato dalla Divisione di Psiconcologia IEO sotto la direzione della Prof.ssa Gabriella Pravettoni, Direttrice della Divisione, il Progetto si è posto come obiettivo principale la riduzione delle disuguaglianze nell'accesso alle cure e alle informazioni oncologiche in Europa.

Tra i principali risultati del progetto, [Un'applicazione mobile](#) progettata per supportare quattro gruppi chiave: pazienti oncologici, personale sanitario, ricercatori e responsabili delle politiche; [Un wiki collaborativo](#), che raccoglie informazioni dettagliate sui centri oncologici e sui servizi disponibili nei diversi paesi europei; [Booklet informativi](#), creati per facilitare l'utilizzo delle risorse digitali sviluppate.

Scopri di più sul progetto [qui](#) (solo in Italiano).

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER.

Daniela Osti, Tecnico di laboratorio, Giuliana Pelicci Group.



Mi chiamo Daniela Osti, e sono nata e cresciuta a Como. Sono biologa, e la mia formazione è avvenuta presso la sezione di Farmacologia dell'Università di Milano prima, e dell'Insubria poi. Dal 2006 lavoro come tecnico di laboratorio di ricerca nel gruppo Giuliana Pelicci. Ho sempre lavorato nel campo dell'oncologia molecolare, e da quando sono in IEO mi occupo di glioblastoma, il tumore cerebrale più aggressivo e ancora incurabile. Parallelamente alla gestione del laboratorio, ho la fortuna di contribuire alle diverse linee di ricerca del gruppo, sia a supporto delle mie colleghe che come diretta responsabile di progetti. Quello che ci proponiamo è cercare di studiare i meccanismi e le caratteristiche fenotipiche che contribuiscono all'eterogeneità del glioblastoma, attraverso lo sviluppo di modelli in vitro e tecniche che possano avere una applicabilità clinica. Negli ultimi anni, il mio principale interesse si è concentrato sullo studio delle vescicole extracellulari circolanti nel plasma di pazienti con glioblastoma,

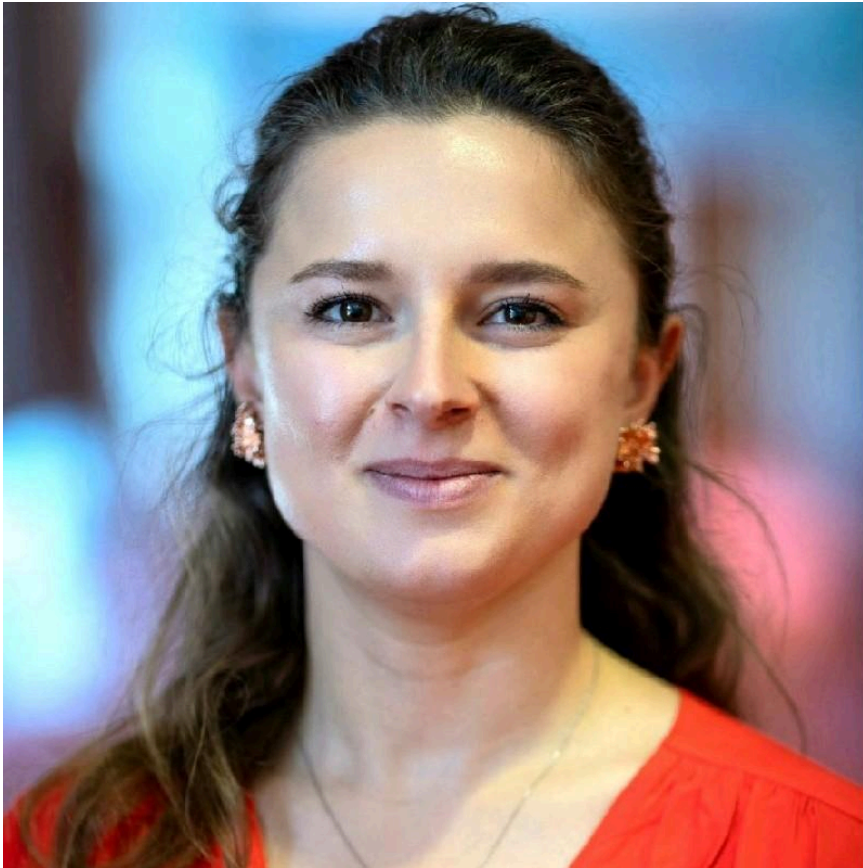
utilizzate come strumento di biopsia liquida per identificare firme molecolari associate alla patologia.

Il mio lavoro è affascinante e complesso: richiede creatività e curiosità, poiché le idee devono essere pensate, rielaborate e realizzate. Per questo, valorizzo molto le idee, l'entusiasmo, la competenza, e la determinazione. Gli insuccessi sono più numerosi dei successi nei nostri esperimenti, ma è essenziale credere in ciò che si fa. Questo è ciò che cerco di trasmettere sia alle colleghe più giovani, che a mio figlio.

Mi impegno a organizzarmi al meglio, ottimizzando il mio tempo. Con una famiglia, e da pendolare, è inevitabile dover adattare i ritmi, ma per me, oggi, sfera personale e lavorativa continuano a essere entrambe importanti.

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER.

Elena Zaccheroni, Dottoranda, Giuliana Pelicci Group.



Ho appena concluso quattro intensi anni di dottorato allo IEO nel gruppo di Giuliana Pelicci. Qui studio il Glioblastoma, focalizzandomi sulla caratterizzazione delle vescicole extracellulari plasmatiche e del loro contenuto di acidi nucleici e proteine. Il mio obiettivo è di capire se e come possano essere informative riguardo il tumore primario, e sfruttarle come mezzo affidabile per identificare la presenza del tumore e monitorarlo mediante biopsia liquida. Trovo questo approccio alla cura non invasiva e personalizzata dei pazienti affascinante e impegnativo allo stesso tempo. Nonostante lo squilibrio tra alti e bassi in questi anni, credo che abbiamo fatto notevoli passi avanti nel promettente e oscuro mondo della biopsia liquida e delle

vescicole extracellulari.

Mentre scrivo, sono a Stoccolma in visita al Karolinska Institutet nel laboratorio del prof. Samir El Andaloussi. Come avrete intuito, sento il bisogno di muovermi, fisicamente e geograficamente, abbastanza spesso. Anche per questo faccio la ricercatrice, per l'opportunità di viaggiare per condividere e imparare, dare e ricevere. Prima di iniziare il dottorato a Milano, ho conseguito la laurea magistrale in Biotecnologie Cellulari e Molecolari a Trento, e ancor prima quella triennale in Bioscienze e Biotecnologie tra Camerino, un'adorabile cittadina delle Marche, e Strasburgo. Inutile precisare che non sono nata né cresciuta in nessuno di questi posti, perfettamente in linea con la mia instancabile voglia di cambiamento.

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER.

Fiorenza Lotti, Ricercatrice, Lanfrancone Group.



Mi chiamo Fiorenza Lotti e sono una ricercatrice nell'Unità "Modeling and targeting metastatic melanoma" diretta da Luisa Lanfrancone. Dopo la laurea in Biologia all'Università "La Sapienza", ho conseguito il dottorato di ricerca all'ISS di Roma, consolidando una profonda esperienza sull'isolamento e la caratterizzazione delle cellule staminali tumorali allo scopo di individuare nuovi target molecolari per lo sviluppo di approcci terapeutici innovativi. Il mio interesse per la biologia delle cellule staminali tumorali e la voglia di fare un'esperienza all'estero mi hanno portato al mio primo Post-doc al Lerner Research Institute a Cleveland (Ohio), grazie ad una borsa di studio nel programma di oncoproteomica Italia-USA. I miei studi si sono focalizzati sul tumore del colon e sul doppio effetto della chemioterapia sul microambiente tumorale e sulla selezione di cellule staminali tumorali resistenti. L'opportunità di lavorare in diversi

laboratori ed in contesti internazionali è sicuramente un'esperienza che consiglio a chiunque voglia crescere umanamente e scientificamente. Quando sono rientrata in Italia ho deciso di seguire una nuova linea di ricerca al Campus Bio Medico a Roma. All'interno di un team interdisciplinare di neurologi, bio-ingegneri ed ortopedici mi sono occupata di trovare nuove soluzioni per limitare la risposta da corpo estraneo nelle interfacce neurali tra il sistema nervoso periferico e le protesi cibernetiche di arto superiore. Nel 2018 sono tornata alla mia prima passione, la biologia dei tumori, mi sono trasferita a Milano e sono entrata a far parte del gruppo della Dott.ssa Lanfrancone allo IEO. Qui ho vinto il mio primo grant "Giovani Ricercatori" del Ministero della Salute grazie ad uno stimolante progetto sull'isolamento e la caratterizzazione delle cellule quiescenti di melanoma metastatico in risposta ai cambiamenti del microambiente e sul loro contributo all'eterogeneità e plasticità del melanoma. Parallelamente, grazie all'utilizzo di biopsie da pazienti all'interno dei progetti di rete di Alleanza contro il Cancro (ACC), ho potuto generare ed implementare un modello *ex vivo* da poter utilizzare come piattaforma preclinica per screening di farmaci e per studi traslazionali nell'ottica di una medicina sempre più personalizzata. "Ricerare" è indubbiamente un concetto cardine che applico non solo nel mio lavoro ma soprattutto in quel meraviglioso esperimento che è la Vita.

What's new in science?

RNA-based vaccines against tumors – a quick update.

The UK has recently launched a phase I clinical study testing efficacy and safety of the BNT116 therapeutic anti-cancer vaccine against non-small cell lung cancer. **BNT116** is a RNA-based vaccine that aims at fostering the antitumor activity of the patient's own immune system by exploiting RNA molecules coding for lung tumor marker proteins/antigens in order to “instruct” the immune system, providing information about the traits of tumor cells to look for, and finally destroy the cells expressing them. By targeting the immune system to cancer cells expressing that specific tumor marker, it spares healthy cells, which are instead usually killed along with tumor cells with chemotherapy. Hence, toxicity results to be reduced. Moreover, the vaccine is also intended to prevent cancer relapse; indeed, the immune system is informed and, during surveillance, it mounts an immune response to kill potentially relapsing cancer cells encountered. The clinical testing phase has just begun, with the first UK patient receiving the vaccine, and will enroll 130 patients in different countries in the UK, USA, Poland, Hungary, Turkey, Germany, Spain, in early and late stage disease, both alone or in combination with other immunotherapy approaches or with chemotherapy.

BNT116 is a therapeutic vaccine. **Therapeutic anti-cancer vaccines** aim at fostering immune system activity against given tumor-specific proteins, differently from **preventive anti-cancer vaccines**, which prevent tumor-inducing viral infections. Examples of preventive cancer vaccines are the HPV (human papillomavirus) vaccine which, by preventing the viral infection, decreases the risk of cancer, or the vaccine against HBV virus (hepatitis B) which prevents infection, hence protecting against liver cancer.

The RNA-based vaccine technology has received a real boost during the covid19 pandemic, demonstrating its huge potential and greatly contributing to the management of the world health emergency. The BNT116 vaccine is

developed by BioNTech, the same German company that, together with Pfizer, developed one of the first RNA-based vaccine against covid19 (the BNT162).

BNT116 is not the first RNA-based anti-cancer vaccine launched. Several (mainly phase I or II) clinical trials are currently evaluating efficacy of different RNA-based therapeutic anti-cancer vaccines, coding for either tumor-specific antigens –namely proteins specifically expressed only on tumor cells– or tumor-associated antigens –namely proteins overexpressed on cancer cells, though expressed, albeit at lower levels, also on healthy cells. Concerning tumor-specific therapeutic anti-cancer vaccines, it is worth mentioning that last year, in UK, it has been launched a phase III clinical trial testing another RNA-based vaccine, the **mRNA-4157** (V940), developed by Moderna (the company that, together with the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, developed another RNA-based vaccine against covid19, the mRNA1273) and Merck. mRNA-4157 contains RNA sequences coding for several different patient-specific tumor proteins, identified through the genome sequencing of a patient's tumor, thus maximizing the chances of success through tumor escape of immune surveillance (namely avoiding that, by losing the antigen protein, tumor cells hide from the immune system). mRNA-4157 can be employed for the treatment of different solid tumors. After a successful phase II trial showing the ability of this personalized vaccine to prevent cancer relapse in melanoma patients who underwent surgical resection of primary tumor (in combination with the immunotherapeutic pembrolizumab), with an acceptable toxicity profile, the vaccine is now entering the phase III clinical testing. A similar approach was used for the development of **mRNA-4650** for patients with pancreatic cancer, showing good antitumor efficacy, and **BNT122**, containing up to 20 neoantigens, which was

tested in pancreatic cancer patients; responders showed longer recurrence-free survival.

Among the tumor-associated antigen vaccines, **BNT111** is a so-called tetravalent vaccine, containing four different RNAs coding for four proteins commonly overexpressed by melanoma cells. So far, clinical trials have shown encouraging results in terms of efficacy when administered in combination with immunotherapy in advanced melanoma patients, and a favorable safety profile. **mRNA-5671** contains RNA coding for the KRAS gene with four frequent KRAS mutations and has been currently tested in the frame of phase I clinical trials for the treatment of KRAS-mutated advanced/metastatic lung cancer (non-small cell lung cancer), colorectal and pancreatic cancer, alone or in combination with immunotherapeutics. **BNT115** (W_ova1 vaccine)

contains RNAs coding for proteins mostly expressed in ovarian cancer cells and has been evaluated in the frame of a phase I clinical trial, alone or in combination with chemotherapy.

RNA-based vaccines hold a great potential due to their versatility, their relatively easy manufacturing process, their potential as precision medicine tools, their putative efficacy for cancer treatment. The first clinical trials support such expectations. Although research is still needed, first to properly assess their efficacy, and second to potentially increase efficacy, reduce associated toxicity, evaluate the best type, optimal delivery route and potential more effective combinations, results collected so far are extremely encouraging, indicating that the biomedical community is on the right path.

References.

World's first lung cancer vaccine trial launched in the UK. *Elizabeth Gourd*. Lancet 2024. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00324-3.

The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. Jiao Wei, Ai-Min Hui. Cancer Treatment Reviews 2022. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102405.

Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Jeffrey S Weber, Matteo S Carlino, Adnan Khattak, Tarek Meniawy, George Ansstas, Matthew H Taylor, Kevin B Kim, Meredith McKean, Georgina V Long, Ryan J Sullivan, Mark Faries, Thuy T Tran, C Lance Cowey, Andrew Pecora, Montaser Shaheen, Jennifer Segar, Theresa Medina, Victoria Atkinson, Geoffrey T Gibney, Jason J Luke, Sajeve Thomas, Elizabeth I Buchbinder, Jane A Healy, Mo Huang, Manju Morrissey, Igor Feldman, Vasudha Sehgal, Celine Robert-Tissot, Peijie Hou, Lili Zhu, Michelle Brown, Praveen Aanur, Robert S Meehan, Tal Zaks*. Lancet 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7.

mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Shubhra Chandra, Jennifer C. Wilson, David Good, Ming Q. Wei*. Oncol Res 2024. doi: 10.32604/or.2024.043987.

Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Elias J. Saylor, David Boczkowski, Duane A. Mitchell & Smita K. Nair*. Nature reviews clinical oncology 2024. doi: 10.1038/s41571-024-00902-1.

Integrating bioinformatic expertise within the molecular tumor boards.

Modern medicine has undergone a deep digital revolution. With the development of omic sciences and their increasing employment in the clinical setting, the clinical approach to patient care has been rapidly and radically changing. The high throughput sequencing has allowed for the identification of many genomic alterations, in several cases guiding the clinical approach. Due to the massive increase of information collected through these assays, innovative computational tools have evolved for the analysis of such data, becoming an integral part of the clinical approach. Along with that, the digital revolution has brought with it the progressive development of electronic medical records, to digitise patient's information and make it easily available, to be correlated with other types of information. In this frame, artificial intelligence (AI) has become a main player, by enabling to handle as well as to integrate such a huge amount of data.

In this scenario, the creation of molecular tumor boards (MTBs) has played a pivotal role, bringing together expertise and professionals capable of exploiting and translating the digital information into patients' benefits. MTBs gather together expert oncologists, molecular biologists, biostatisticians and bioinformaticians, allowing for data discussion, transforming the "random" interdisciplinary interaction into an organized and structured regular collaboration among professionals.

Heirs of the digital revolution in the biomedical field and the advent of the new technologies, new figures such as the bioinformaticians have become critical for data analysis. However, as for many fields, bioinformatics includes a number of different expertise and specializations. What are the actual skills needed to be part of the clinical/computational workflow?

In a recent review, leveraging their experience in the context of large cancer networks such as [ACC](#) (Alleanza Contro il Cancro), [DRUP](#) (Drug Rediscovery Protocol) and [DigiCore](#), the authors

have discussed the specific bioinformatic skills required within the MTBs.

Genomic (variant annotation), transcriptomic, proteomic data analysis, actionability as well as management, tumor registries and knowledge bases, are all essential aspects of a MTB, all requiring specific bioinformatic expertise.

Variant annotation, namely the identification, correlation/prediction of a given gene variant with the biological consequences, is embedded in the workflow of a MTB, highlighting the progressively increasing exploitation of AI-based analytical tools in this field. Transcriptomic data analysis, so far mainly exploited in the context of biomarker discovery and the establishment of prognostic signatures, is also likely to be increasingly employed in the clinical setting. Likewise, liquid biopsy is rapidly gaining relevance in the clinical setting, for disease diagnosis and monitoring; thanks to its non-invasive nature, it is amenable for screening programs. In this scenario, proteomic and metabolomic data analysis holds a great potential, complementing genomic or transcriptomic information, providing key knowledge of disease mechanisms, expanding the currently available databases, and being integrated with patient clinical data. Finally, translation of molecular information into clinical actions requires specific analyses and tools integrating databases and annotation systems.

Along with data analysis, adequate management software programs ensure the smooth flow of work and information. Moreover, molecular tumor registries, to be integrated with electronic medical records, and knowledge bases require specific informatic tools, addressing the need to query the collected information and further valuing data also retrospectively, for a full exploitation of patient data, both "locally" and in the frame of large networks, and the final translation into clinical trials or patient-tailored therapeutic approaches.

With the technological advances, bioinformaticians are increasingly needed in the context of MTBs, at different steps of the whole workflow, from data collection, storage, analysis, interpretation, exploitation, and management. Different sets of skills are needed, along with basic biological/biomedical knowledge and a mandatory attitude towards discussion,

collaboration and interdisciplinary work, in order to create a functional multidisciplinary team equipped with all the needed expertise to best translate this knowledge into actual cancer patients' benefits (for a more comprehensive view, see [Pallocca et al., Briefings in Bioinformatics 2024](#)).

IEO Molecular Tumor Board

In order to support the integration of precision medicine in cancer treatment, in June 2019 IEO was one of the first centers in Italy creating its own Molecular Tumor Board (MTB). By gathering all the required expertise, the IEO MTB ensures an optimal patient treatment, by exploiting the tumor molecular knowledge and transferring such information from the lab to the clinical practice, facilitating interpretation and implementation in the clinical routine. The IEO

MTB, constituted by clinicians, molecular pathologists, molecular clinical biologists, geneticists and bioinformaticians, discusses results of whole exome and whole genome sequencing. The IEO MTB critically contributes to translating the complex genetic information in patient-focused clinical decisions, bringing precision oncology in the daily clinical practice. For further information on IEO MTB, see [here](#) (Italian only).

Reference. Clinical bioinformatics desiderata for molecular tumor boards. *Matteo Pallocca, Martina Betti, Sara Baldinelli, Ramona Palombo, Gabriele Bucci, Luca Mazzearella, Giovanni Tonon, Gennaro Ciliberto. Briefings in Bioinformatics 2024. doi: 10.1093/bib/bbae447.*

The predictive potential of the gut microbiota: From the bioinformatic analysis to the lab.

An altered gut microbiome composition (intestinal dysbiosis) has been previously associated with several inflammatory diseases, including cancer. In melanoma, the enrichment of some microbial species has been linked to resistance to immunotherapy. In some cases, resistance to immunotherapy can be circumvented by modifying the microbiota through fecal microbiota transplantation, underlining the critical role of microbiota in the efficiency of immunotherapy approaches. Although the underlying mechanisms have not been clearly defined yet, several studies have been focusing on the identification of microbiota-based “signatures” –namely “lists” of gut microbiota species– able to reliably identify patients likely to respond to immunotherapy, in order to avoid potential treatment-associated toxicity in unlikely responders. In a recent

paper, the authors, including Nicola Segata –Group leader of the department of experimental oncology of IEO and full professor at the University of Trento–, characterized the gut microbiota of patients with lung cancer, untreated, by focusing on the interactions among microbial species of the gut instead of on the single species. On the basis of these interactions, the different microbial species have been divided into groups. Two of these groups represent microbiota signatures: 45 microbial species of the SIG2 signature are associated with response to anti-PD1 immunotherapy and 37 species of the SIG1 signature are associated with failure in response to immunotherapy. Including the abundance of *Akkermansia*, further increased the accuracy of patient stratification, and allowed for the development of TOPOSCORE, a score capable of estimating patient response to anti-PD1 immunotherapy on the basis of the presence/abundance/interaction of 83 bacterial species. Finally, by employing 21 bacterial species of the 83 used to generate TOPOSCORE, they developed a user-friendly molecular (qPCR-based) test that, in as few as 48 hours, predicts

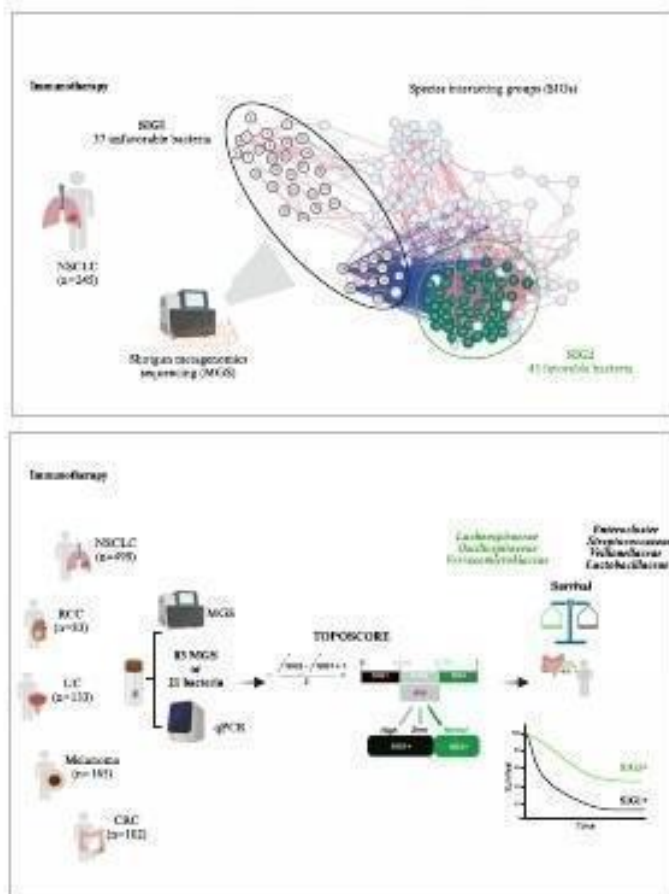


Figure from Derosa et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

immunotherapy outcome in melanoma and colorectal cancer patients, proposing its potential employment in a clinical setting, to select patients to be treated with anti-PD1 immunotherapy.

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

The authors exploited patient cohorts of the prospective LUMIERE and ONCOBIOTICS clinical trials. Fecal samples have been analyzed by shotgun metagenomics.

Although their analyses revealed some differences, before treatment, in the composition of the microbiota according to patient survival, the single species in the microbiota did not robustly and reliably distinguish long-term and short-term survivors. Conversely, considering interacting species was informative: By considering not only microbial species either present or absent, but also those pairs of microbial species that were present in the same host (co-occurrence) or absent in the same host (co-exclusion), they developed two signatures, SIG1 and SIG2, which were associated with long-term and short-term survival, respectively (namely more or less than 12 months). SIG1 included 37 species previously identified in immune-resistant patients; SIG2 comprised species previously associated with health and positive clinical outcome. Including *Akkermansia* abundance enabled to refine the accuracy of the microbiota-based signatures in distinguishing the two groups of patients and allowed for the development of a TOPOSCORE, namely a score able to define patient clinical outcome. The patients with SIG2+ TOPOSCORE (namely SIG2 with physiological *Akkermansia* levels) were good responders to anti-PD1 immunotherapy; those with high *Akkermansia* levels or no *Akkermansia*, who were neither SIG1 nor SIG2, showed an intermediate probability of response to immunotherapy, and those SIG1+ (meaning SIG1 with physiological *Akkermansia* levels) were poor

responders to anti-PD1 immunotherapy. The TOPOSCORE thus represents a robust biomarker, correlating with response to immunotherapy in patients with lung and genitourinary tract cancers. The TOPOSCORE was developed in a discovery cohort, primarily validated in an independent validation cohort, and then further validated in additional patient cohorts.

Moreover, when data of a cohort of healthy individuals (public dataset) were included in the analysis, the TOPOSCORE distinguished healthy individuals from cancer patients (who are characterized by intestinal dysbiosis, likely increasing gut permeability, fostering the presence of immunosuppressive bacteria, and defined by the SIG1+ phenotype).

Analyses focused on the functional pathways of the microorganisms associated with SIG1 and SIG2 showed that although some microbial metabolic pathways were only present in SIG1, some others only in SIG2, and some were present in both signatures, such pathways could be exploited to distinguish patients into long-term or short-term survival as much as the two SIGs.

Next, they used 21 microbial species of the 83 employed to develop the TOPOSCORE and generated a “reduced TOPOSCORE”, whose efficiency was comparable. Then, they analyzed fecal samples by PCR on the 21 species of the reduced TOPOSCORE rather than through metagenomic sequencing, with comparable results. Indeed, the PCR-based test successfully separated patients according to their survival, providing a user-friendly tool to be exploited in a clinical setting, to identify likely responders to immunotherapy.

Reference. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. Lisa Derosa, Valerio Iebba, Carolina Alves Costa Silva, Gianmarco Piccinno, Guojun Wu, Leonardo Lordello, Bertrand Routy, Naisi Zhao, Cassandra Thelemaque, Roxanne Birebent, Federica Marmorino, Marine Fidelle, Meriem Messaoudene, Andrew Maltez Thomas, Gerard Zalcman, Sylvie Friard, Julien Mazieres, Clarisse Audigier-Valette, Denis Moro-Sibilot, Francois Goldwasser, Arnaud Scherpereel, Herve Pegliasco, Francois Ghiringhelli, Nicole Bouchard, Cisse Sow, Ines Darik, Silvia Zoppi, Pierre Ly, Anna Reni, Romain Daillere, Eric Deutsch, Karla A. Lee, Laura A. Bolte, Johannes R. Bjork, Rinse K. Weersma, Fabrice Barlesi, Lucas Padilha, Ana Finzel, Morten L. Isaksen, Bernard Escudier, Laurence Albiges, David Planchard, Fabrice Andre, Chiara Cremolini, Stephanie Martinez, Benjamin Besse, Liping Zhao, Nicola Segata, Jerome Wojcik, Guido Kroemer and Laurence Zitvogel. Cell 2024. doi: 10.1016/j.cell.2024.05.029.

What's new from IEO Researchers?

By modulating immune system activity, a gut microorganism enhances immunotherapy efficacy.

Several studies proved the role of the gut microbiota in shaping the response to immunotherapy, and antibiotics administration, by altering the gut microbiota composition, has been associated with reduced immunotherapy efficacy, both in preclinical

models and in patients. Therefore, research efforts aim at defining the specific features of the gut microbiota associated with response to immunotherapy. Previous clinical studies showed, in different cancer types, a link between response to immunotherapy and survival, and the presence, in the human gut, of *F. Prausnitzii*, a bacterium that is known for modulating immune system activity and for being associated with human health conditions.

How is *F. Prausnitzii* linked to immunotherapy efficacy?

In a recent paper, the authors, including Nicola Segata –Group leader of the department of experimental

oncology of IEO and full professor at the University of Trento–, showed that, in lung cancer patients, *F. Prausnitzii* abundance predicts the response to immunotherapy and, in preclinical *in vivo* models, administration of a subspecies of *F. Prausnitzii* (the EXL01 strain, currently in clinical development for intestinal inflammatory diseases), while not altering the overall gut microbiota composition, restores the response to immunotherapy (immune checkpoint inhibitors) lost after antibiotics administration. Finally, *in vitro* experiments showed, in the presence of *F. Prausnitzii*, the enhanced antitumor activity of T cells upon immune checkpoint inhibitor treatment, indicating that the effect of *F. Prausnitzii* observed in patients is likely due to a direct immunomodulatory activity of *F. Prausnitzii*.

Once again, these results support the strong potential of clinical interventions targeting the gut microbiota to enhance immunotherapy efficacy. Although several clinical trials showed the key role of the gut microbiota, and thus the efficacy of fecal microbiota transplantation, a more controlled gut microbiota-modulating

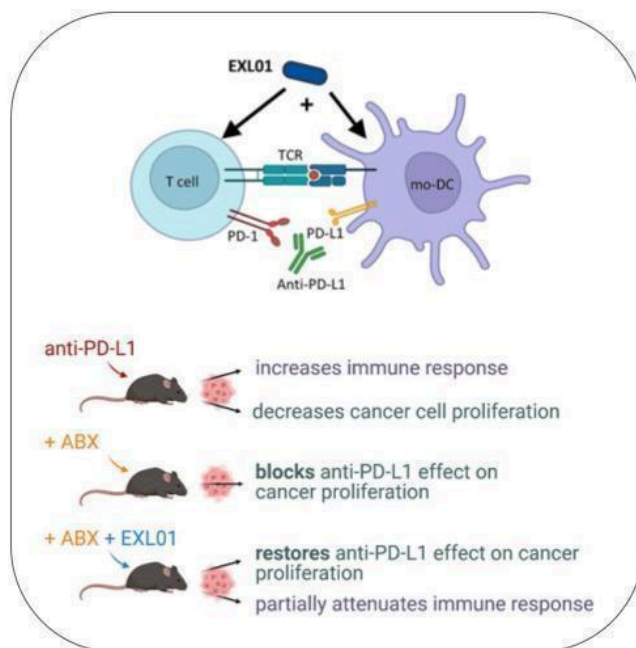


Figure from Bredon et al., an open access [article](#) under the [CC-BY-NC](#) licence.

therapeutic approach, through the identification of the specific bacterial strains that provide health benefits, may enable to avoid toxicity and improve efficacy. A clinical trial is currently ongoing evaluating the efficacy of *F. Prausnitzii* administration in immunotherapy-treated gastric cancer patients.

TELL ME MORE!

By analyzing the gut microbiota of a cohort of advanced lung cancer patients, the authors showed that the high abundance of *F. Prausnitzii* in patients' gut microbiota (at baseline) was associated with immunotherapy efficacy (immune checkpoint inhibitors, ICI). Immunotherapy efficacy was lost upon antibiotics administration, which reduced both *F. Prausnitzii* abundance and gut microbiota diversity. As *F. Prausnitzii* enrichment appeared to be linked to the response to ICI, they evaluated the potential effect of *F. Prausnitzii* oral administration on immunotherapy efficacy: In antibiotics-pretreated –and thus poorly-responding– mice, oral administration of the EXL01 strain of *F. Prausnitzii* (currently being tested in clinical trials for the treatment of crohn's disease) restored immunotherapy efficacy, resulting in a significantly decreased tumor size and improved mice survival. Analyses of gut microbiota composition over time showed that, differently from antibiotics, neither immunotherapy nor oral

administration of *F. Prausnitzii* induced any significant change in microbiota composition, indicating that *F. Prausnitzii* immunomodulatory effect was exerted through different mechanisms. *F. Prausnitzii* administration, indeed, elicited profound changes in tumor gene expression: The gene expression profile of *F. Prausnitzii*-supplemented tumors –in which the response to ICI was lost upon antibiotics-mediated gut microbiota dysregulation– resembled that of ICI-treated tumors, while it differed from that of antibiotics-treated mice. Finally, in vitro experiments showed the direct effect of *F. Prausnitzii* on immune cells: *F. Prausnitzii* addition to immunotherapy treatment resulted in a greater production of antitumor immune molecules by T cells and increased the expression of dendritic cell activation markers, demonstrating that EXL01 strain-induced potentiation of immunotherapy efficacy resulted from the activation of dendritic cells and T cells.

Reference. Faecalibacterium prausnitzii strain EXL01 boosts efficacy of immune checkpoint inhibitors. Marius Bredon, Camille Danne, Hang Phuong Pham, Pauline Ruffié, Alban Bessede, Nathalie Rolhion, Laura Creusot, Loic Brot, Iria Alonso, Philippe Langella, Lisa Derosa, Alexis B. Cortot, Bertrand Routy, Laurence Zitvogel, Nicola Segata & Harry Sokol. OncoImmunology 2024. doi: 10.1080/2162402X.2024.2374954.

What's new from IEO Researchers?

A project to investigate efficacy of low dose tamoxifen, intermittent caloric restriction and lifestyle interventions in reducing breast cancer risk in high risk individuals – the TOLERANT study.

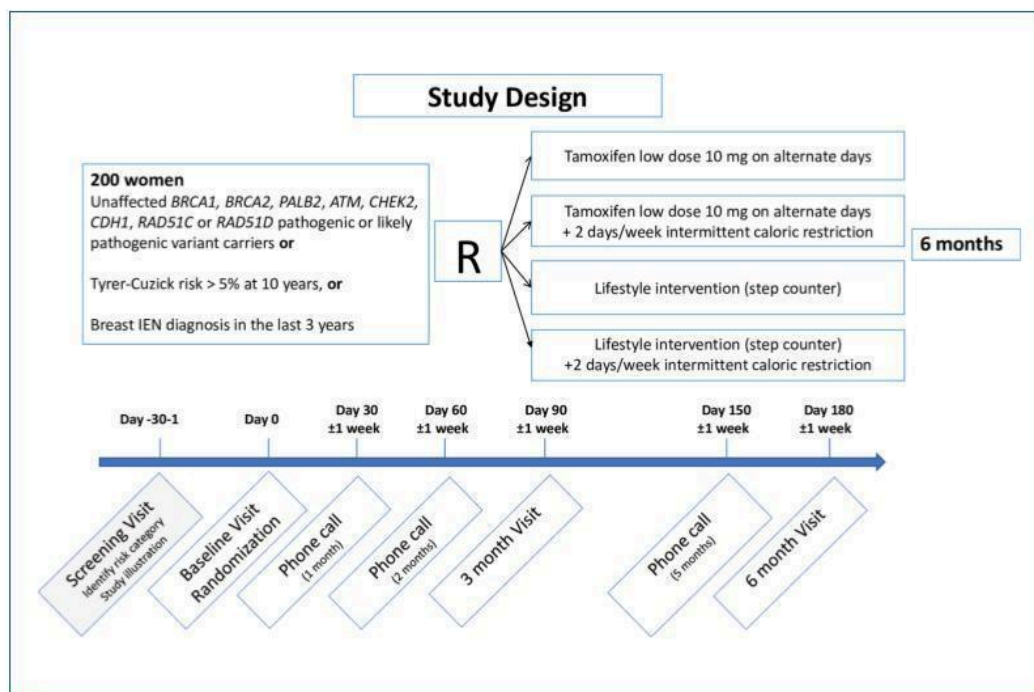


Figure from Gonzaga et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

In the frame of a collaboration between IEO clinicians headed by Bernardo Bonanni –Director of the IEO Division of Cancer Prevention and Genetics– and Sara Gandini –PI at the Department of Experimental Oncology of IEO–, funded by the European Union (Next Generation EU – PNRR for the valorization and potentiation of biomedical research of the national healthcare system), researchers are conducting a clinical trial aimed at exploring whether the combination of pharmacological treatment, caloric restriction and lifestyle intervention –such as an increased physical activity– can reduce breast cancer incidence.

In particular, they will verify 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. Specifically, the effects of these preventive interventions will be evaluated through the measurement of the levels of SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) protein in the blood. To this aim, the authors are conducting a randomized, phase II clinical study, with a 6-month intervention period, in four Italian clinical centers: IEO, Galliera Hospital, Istituto Nazionale dei Tumori

Pascale, Istituto Oncologico Veneto (IOV). The trial will enroll 200 women at high risk of breast cancer, carriers of a germline pathogenic variant (in *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDH1*, *RAD51C* or *RAD51D*), or with a previous diagnosis of *in situ* breast neoplasia, or considered at higher ($\geq 5\%$ at 10 years) risk of breast cancer according to the Tyrer-Cuzick Risk Assessment model.

The greater understanding of the interplay among the various risk factors and preventive measures gained through this study will allow for the definition of more effective, personalized prevention approaches.

TELL ME MORE!

The study is designed on the rationale that breast cancer development is strongly influenced by circulating sex hormones; in particular, estradiol. Estradiol levels and activity are related to the presence/levels of the SHBG protein in the blood, which works by binding and sequestering estradiol as well as directly inhibiting estradiol activity. Circulating levels of the SHBG protein are modifiable by different drugs (interestingly, tamoxifen, even at low doses, increases SHBG protein levels), physical activity and the diet (for instance, caloric restriction increases, while a

proinflammatory diet decreases SHBG levels). Overall, higher circulating levels of SHBG protein are associated with lower breast cancer risk. Other aspects such as safety, toxicity, quality of life, body mass index, inflammation, microbiome composition, will also be assessed in the frame of this study.

Up to now, 24 participants have been enrolled at IEO (Milan), IOV (Padua) and Pascale institute (Naples) (Detailed study protocol can be found [here](#). For further information: studiotolerant@ieo.it).

Reference. Low dose TamOxifen and Lifestyle changes for bReast cANcer prevention (TOLERANT study): Study protocol of a randomized phase II biomarker trial in women at increased risk for breast cancer. *Aliana Guerrieri-Gonzaga, Davide Serrano, Patrizia Gnagnarella, Harriet Johansson, Stefania Zovato, Mariateresa Nardi, Matilde Pensabene, Simona Buccolo, Andrea DeCensi, Irene Maria Briata, Luigi Pistelli, Clementina Sansone, Sara Mannucci, Valentina Aristarco, Debora Macis, Matteo Lazzeroni, Gaetano Aurilio, Chiara Arianna Accornero, Sara Gandini#, Bernardo Bonanni#*. PLoS One 2024. doi: 10.1371/journal.pone.0309511.

What's new from IEO Researchers?

Immunotherapy - a powerful tool for leukemia treatment.

Immunotherapy is increasingly used in the clinical setting for the treatment of solid tumors, displaying impressive results. In a recent review by Restelli et al., the authors, coordinated by Emanuela Colombo –senior scientist in Pelicci's team at the department of experimental oncology of IEO–, discuss the available scientific evidence sustaining a future successful exploitation of immunotherapy for the treatment of acute myeloid leukemia (AML).

The immune system is able to control AML growth; indeed, for instance, AML incidence is higher in patients undergoing

“the immune system is able to control AML growth; indeed, for instance, AML incidence is higher in patients undergoing immunosuppressive treatment after organ transplantation. Therefore, modulating immune system activity may represent a viable strategy to halt AML progression”

immunosuppressive treatment after organ transplantation. Therefore, modulating immune system activity may represent a viable strategy to halt AML progression. In this scenario, the authors provide an overview of the different strategies to promote the activity of the immune system against leukemic cells, such as the use of immune checkpoint inhibitors –which by removing “brakes” on immune cells, result in a stronger antitumor response–, the cell therapies –based on the exploitation of engineered T or NK cells (CAR-T/CAR-NK cells)–, specific antitumor antibodies and vaccines. The data collected so far in the frame of preclinical studies and results obtained in the clinical-experimental context on such innovative approaches are discussed and critically examined.

Despite the remarkable efficacy observed in the treatment of solid tumors, the authors highlight the need for further research efforts to achieve comparable efficacy in the treatment of AML, aimed at refining the current available approaches and investigating the potential of combination therapies, leveraging at the same time immune-stimulating and inhibition of immune-suppressive mechanisms, to offer, in the near future, novel, personalized, more effective therapies, rooted in the definition of mechanisms described in the frame of preclinical studies.

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

Several clinical trials, comprehensively discussed in this review, have been testing the efficacy of **Immune Checkpoint Inhibitors** (ICI) for the treatment of AML, in different clinical settings. However, results collected so far showed poor efficacy of ICI alone (likely because of exhaustion/senescence of infiltrating T cells, main target of ICI), suggesting their potential greater efficacy as part of combination therapy. After providing an overview of the current clinical trials, the authors also highlight the need to identify robust markers of response and discuss the non-negligible associated toxicity, which

challenges the widespread use of ICI for AML patient treatment.

Cell therapies employ T or NK cells, isolated from patients, engineered –to express receptors (CARs) targeting a given protein on leukemic cells and activating cytotoxic mechanisms–, and re-infused to boost immune system antitumor activity: The

“Despite the remarkable efficacy of immunotherapy in the treatment of solid tumors, the authors highlight the need for further research efforts to achieve comparable efficacy in the treatment of AML, aimed to offer, in the near future, novel, personalized, more effective therapies, rooted in the definition of mechanisms described in the frame of preclinical studies.”

CAR-T/CAR-NK cells. Preclinical studies identified several proteins (leukemic antigens) to be tested in the clinical setting to guide CAR-T/CAR-NK cell

antitumor activity; however, so far clinical efficacy has been limited (mainly due to the heterogeneous disease biology, the lack of unique targetable antigens, and immune exhaustion). In this context, toxicity is a major issue, as such antigens are usually not exclusively expressed by

“different strategies may be exploited to promote immune system activity against leukemia cells, such as immune checkpoint inhibitors, cell therapies, antibody-drug conjugates, or antitumor vaccines”

cancer cells, thus leading to the killing of healthy cells as well. Another priority is represented by the set-up of an “off the shelf” approach, enabling the generation of ready-to-use CAR-T/CAR-NK cells from T/NK cells of healthy donors to be used for every patient, thus allowing to significantly reduce the length of the manufacturing, compatible with the aggressive AML disease. Therefore, despite their huge potential, a number of issues must be faced before their widespread use.

Antibody-drug conjugates –made of tumor antigen-targeted antibodies enabling the precise delivery of cytotoxic drugs to leukemic cells– represent another immunotherapy approach that could revolutionize AML treatment. The authors emphasize the promising results, in terms of clinical efficacy, in specific disease contexts, highlighting as well the need for the identification of predictors of response to treatment to optimize the employment of such novel tools.

Finally, by enabling to foster the natural body defense to kill cancer cells, and potentially able to generate a lasting anti-cancer immunity, **cancer vaccines** hold a great potential; however, so far results in the clinical setting for AML treatment have been limited. Research on therapeutic cancer vaccines is extremely active, aiming at further refining the currently available tools and delivery procedures, to deal with challenges represented by the identification of adequate tumor antigens and to circumvent the immunosuppressive conditions of the tumor microenvironment.

Reference. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Acute Myeloid Leukemia. *Cecilia Restelli, Marco Ruella, Luca Paruzzo, Corrado Tarella, Pier Giuseppe Pelicci, and Emanuela Colombo.* Blood Cancer Discov 2024. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0202.

What's new from IEO Researchers?

LSD1 inhibitor and immunotherapy: From preclinical studies, a winning strategy.

Adoptive cell therapy –exploiting immune system cells either from a donor or the patient itself, isolated, modified and re-transplanted, to target and kill tumor cells– has achieved remarkable results in the treatment of several hematologic tumors. However, efficacy in the treatment of solid tumors is still limited, mainly due to the reduced ability of T cells, after transplantation, to modify their metabolism, adapt to the hostile tumor microenvironment, and, as a consequence, progressively reduce their activity.

In a recent paper by Isabella Pallavicini et al., in collaboration with Manzo's group at the University of Turin, researchers including Saverio Minucci and Luigi Nezi –both Group Leaders at the Department of Experimental Oncology of IEO– showed that the inhibitor of LSD1 protein (LSD1i, epigenetic drug blocking LSD1 activity), by modulating T cell epigenetic profile, enhances T cell functionality, and ultimately supports T cell antitumor activity. Moreover, the combination of LSD1i and anti-PDL1 immunotherapy enables the establishment of a long-lasting tumor surveillance, further sustaining antitumor immune system activity, and linking epigenetic drugs with immune system antitumor activity.

Previous studies headed by IEO researchers contributed to define the mechanism of action of LSD1 inhibitors and demonstrated their antitumor efficacy, in different preclinical models of leukemia, alone or in combination with caloric restriction. Moreover, several LSD1 inhibitors are currently in clinical trial for the treatment of hematologic diseases or solid tumors. Although further studies are needed, in a clinical context, these results highlight once again the huge potential of LSD1 inhibitors which, through their action on immune cells, may represent a new, useful tool to potentiate efficacy of cell-based therapies for the treatment of solid tumors, simply by exploiting a chemical, without additional gene therapy modification needed.

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

The authors found that LSD1i administration strongly influenced T cell function, promoting a memory T cell phenotype (and away from T effector cells), by changing the expression level of a number of genes, including the downregulation of PD1 expression, upregulation of genes associated with memory phenotype, cytoskeleton remodeling and cell migration (suggesting that LSD1i treatment may result in a greater recruitment of T cells inside the tumor) and increasing mitochondrial metabolism (in agreement with the known increased mitochondrial activity of memory T cells), likely resulting in improved T cell functionality and ultimately increasing the efficacy of T cell-based immunotherapy: Injection of LSD1-inhibited cells in tumor-bearing mice resulted in higher numbers of tumor-infiltrating T cells which, even in a hostile tumor microenvironment, displayed increased mitochondrial activity and greater functionality, ultimately resulting in a better

control over tumor growth, without causing toxicity. Interestingly, human cells showed the same features of murine T cells when in vitro treated with LSD1i.

However, despite the observed greater antitumor activity of LSD1i-treated T cells acutely, the effect was lost in the long term (that is, after 14 days) and cells progressively lost their acquired, strongly antitumoral phenotype. Mechanistic insights revealed that the loss of LSD1-induced reprogramming was due to the activation of the IFNgamma pathway in LSD1i-treated T cells, which, on one side, increased PDL1 expression on tumor cells; on the other side, re-increased on T cells the expression of PD1 protein that LSD1i initially reduced, ultimately resulting in the reduced T cell activity at 14 days and the loss of long-lasting tumor immunosurveillance.

Therefore, on the basis of the long term effects of LSD1i on the PD1/PDL1 axis, the authors tested an approach combining LSD1i and anti-PDL1

immunotherapy: The combined treatment was indeed more effective and established long-lasting tumor immune surveillance. By fostering T cell migration into the tumor, and increasing T cell functionality (that is, reducing exhaustion), this combined treatment strongly reduced tumor growth in in vivo preclinical mouse models and prolonged survival. Importantly, the combined treatment elicited tumor-specific immunological memory, as demonstrated by the fact that if tumor cells were re-transplanted in treated mice, the immune system was still able to prevent new tumor growth.

The synergy between the two mechanisms was key because, on one side, LSD1i promoted T cell

migration in the tumor and the memory phenotype; on the other side, anti-PDL1 immunotherapy interfered with the PD1/PDL1 axis, which was upregulated as a “side effect” by LSD1i-induced IFNgamma activation, preventing T cell exhaustion. The direct injection of LSD1i to the mice increased intratumoral infiltration of T cells and, when combined with anti-PDL1 therapy, resulted in reduced tumor growth, with no toxicity.

Importantly, this approach highlighted the specific crosstalk between LSD1i and anti-PDL1 therapy, through the modulation of the PD1/PDL1 axis, as LSD1i did not synergize with other immune checkpoint inhibitors.

Epigenetic drugs in cancer – not only LSD1 inhibitors.

Epigenetic dysregulation can induce several pathological conditions. A number of studies report altered epigenetic regulation in cancer, including altered DNA methylation/demethylation, altered histone post-translational modifications and chromatin structure, Polycomb-mediated repression by ubiquitination and methylation. In leukemia, epigenetic dysregulation is a main player in the loss of cell differentiation, the gain of self-renewal ability, as well as leukemia maintenance and expansion.

Epigenetic drugs –or “epidrugs”– can target these alterations, modulating gene expression programs and cell phenotype. By “bypassing” the altered epigenetic profile of leukemic cells, epidrugs can also potentiate the activity of other therapeutics, hence facilitating the targeting of other leukemia-inducing processes. For instance, epidrugs have been combined with targeted treatments, other epidrugs (administered on the basis of the cancer specific epigenetic profile), or, as shown in this article, by boosting immune system activity through epigenetic reprogramming of exhausted T-cells.

Among the different epigenetic-based combination therapies currently under development, it is worth to mention DNMT inhibitors and HDAC inhibitors (DNMTi and HDACi), which are the most commonly investigated epidrugs in a clinical setting, for both solid and hematological tumors; for instance, as pre-treatment before chemotherapy, or in non-APL leukemia patients, in combination with ATRA (based on the rationale that HDACi/DNMTi can modify non-APL cells and thus potentiate ATRA effect like in APL patients). Moreover, preclinical in vivo studies headed by IEO researchers (Minucci’s group) have shown that the co-targeting of leukemia stem cells (LSC) and non-LSC, through the co-treatment with the HDAC inhibitors VPA and SAHA in combination with standard ATRA treatment, eradicated leukemia. Regarding LSD1 inhibitors, other combinations have been tested in the context of several preclinical studies –in Minucci’s group, in combination with low-dose ATRA– and clinical trials. Furthermore, combination of the epidrug inhibiting EZH2 with venetoclax has shown favorable outcome in preclinical models, IDH1 inhibitors have been tested in a clinical setting in combination with DNMTi, and DNMTi/HDACi have been evaluated in combination with tyrosine kinase inhibitors or metabolic regulators (Hayatigolkhatmi et al., International Review of Cell and Molecular Biology, 2024. doi: 10.1016/bs.ircmb.2024.06.003).

Reference. LSD1 inhibition improves efficacy of adoptive T cell therapy by enhancing CD8+ T cell responsiveness. *Isabella Pallavicini, Teresa Maria Frasconi #, Carlotta Catozzi #, Elena Ceccacci, Silvia Tiberti, Dorothee Haas, Jule Samson, Christoph Heuser-Loy, Carina B Nava Lauson, Marta Mangione, Elisa Preto, Alberto Bigogno, Eleonora Sala, Matteo Iannaccone, Ciro Mercurio, Luca Gattinoni, Ignazio Caruana, Mirela Kuka, Luigi Nezi, Saverio Minucci, Teresa Manzo.* Nat Commun 2024. doi: 10.1038/s41467-024-51500-9.

What's new from IEO Researchers?

An AIRC-funded project to enhance immunotherapy efficacy in head and neck cancer patients.



Susanna Chiocca and Mohssen Ansarin

In the frame of a collaboration headed by Domenico Mattoscio of the university of Chieti-Pescara and funded by AIRC, Susanna Chiocca –PI of the Department of Experimental Oncology of IEO– and Mohssen Ansarin –Director of the IEO Head and Neck program– will be involved in a project aimed at increasing immunotherapy efficacy for the treatment of head and neck cancer.

Indeed, despite the increasing employment of immunotherapy, and the remarkable results, in the treatment of solid tumors, only few head and neck cancer patients actually benefit from this approach.

In the context of this project, under the assumption that the inflammatory environment associated with tumors represents a main obstacle towards immunotherapy efficacy, inducing T cell exhaustion and hence generating an immune-suppressive environment that de facto counters immunotherapy efficacy, researchers will test the hypothesis that resolving cancer-associated inflammation would ultimately

result into greater immunotherapy benefit for head and neck cancer patients.

To this end, they will exploit endogenous molecules mediating the resolution of inflammation, the so-called D-series resolvins (RvD, omega-3 fatty acids-derived non-steroidal anti-inflammatory endogenous lipid mediators). Specifically, they will analyze the inflammatory environment of patient surgical tumor samples later exposed to RvD, evaluating, through different technical approaches, the actual effect of RvD on tumor inflammation. As a consequence, they expect to promote an immune-stimulatory environment, fostering immune system antitumor activity.

This project holds promise to provide, in the next future, an innovative approach to enhance antitumor immunotherapy efficacy, relying on the exploitation of endogenous molecules -RvD- to improve head and neck cancer patients' clinical outcome. Researchers foresee the translation into clinical trial testing within the next 5 years.

What's new from IEO Researchers?

Personalized therapy to limit surgery and improve quality of life of head and neck cancer patients: PRESERVE, an ongoing, *Regione Lombardia*-funded project.



Micaela Compagnoni, Susanna Chiocca, Yinxiu Zhan

Locally advanced head and neck cancers such as laryngeal and hypopharyngeal tumors may be treated with induction chemotherapy followed by radiotherapy, to preserve the larynx. However, in case of poor response, patients undergo total laryngectomy. The latter more invasive and aggressive approach significantly impairs patients' quality of life. Therefore, finding robust biomarkers to personalize patient management and ensure the proper treatment in order to avoid extensive surgery when not strictly

necessary would ultimately improve patients' quality of life.

In the context of a collaboration coordinated by the ASST Spedali Civili in Brescia (Dr Paolo Bossi, currently at Humanitas) and funded by Regione Lombardia through the *Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica*, Susanna Chiocca –PI of the Department of Experimental Oncology of IEO– is involved in a project aimed at improving patient management, by selecting patients on the basis of the tumor molecular features and thus

“personalized patient management is a key aspect in precision medicine and oncology, allowing to improve patients’ response to treatment by administering the most adequate therapeutic approach according to the tumor molecular features, and at the same time avoiding unnecessary aggressive therapies to those patients that do not need it”

allowing for the optimal treatment approach. By identifying patients that are likely to benefit from a therapeutic approach including larynx preservation, this project would ultimately reduce the number of patients undergoing extensive surgery.

To this end, by employing a multi-omic approach, they will define a prognostic signature, resulting from the integration of transcriptomic, molecular and clinical data. An Artificial Intelligence-based predictive model built by exploiting such data will be validated in the frame of a phase II trial, to provide evidence for clinical translation.

In the past few months, thanks to a collaboration with Yinxu Zhan, coordinator of the Data Science Unit at the Department of Experimental Oncology of IEO, preliminary data have been obtained for the definition and validation of a prognostic

signature. About 200 samples from chemotherapy-treated laryngeal and hypopharyngeal cancer patients have been collected, and gene expression analysis revealed the genes with the highest predictive value. On the basis of these genes a prognostic model was “developed”, which was able to identify responders to (induction) chemotherapy, who could preserve

organ functionality, with 80% accuracy.

Personalized patient management is a key aspect in precision medicine and oncology, allowing to improve patients’ response to treatment by administering the most adequate therapeutic approach according to the tumor molecular features, and at the same time avoiding unnecessary aggressive therapies to those patients that do not need it. Predictive biomarkers and signatures are critical components in personalized patient therapy. By exploiting cutting-edge multi-omic technological approaches, this study will allow for the definition of a robust predictive signature, ultimately contributing to improve patient clinical outcome and quality of life.

What's new from IEO Researchers?

p62 protein in the control of chromosome instability.

Mistakes in chromosome segregation during cell duplication cause chromosome instability (CIN), which is a main hallmark of cancer and is associated with poor prognosis and resistance to chemotherapy. A main consequence of CIN is the formation of small structures inside the cell containing fragments of chromosomes enveloped by defective membranes. Such structures are called micronuclei. Rupture –and the ensuing collapse– of micronuclei exposes the DNA contained inside the micronuclei, which gets further damaged, acquires abnormalities and further contributes to CIN. Micronuclei rupture and exposure of their content are known to activate a specific cell pathway (cGAS-STING) which promotes the cell inflammatory response, in turn fostering cancer cell invasion and metastases. However, what are the mechanisms leading to micronuclear rupture? What are the proteins involved?

In a paper by Sara Martin et al., recently published in *Science*, researchers coordinated by Stefano Santaguida –Group Leader at the Department of Experimental Oncology of IEO and professor at the University of Milan– found that p62 protein plays a crucial role in integrity or collapse of micronuclei, both in micronuclei-containing untransformed and cancer cells, and that (high) p62 levels correlate with (worse) prognosis of gastric cancer patients. They dissected the molecular mechanisms underlying p62 control of micronuclei, involving increased cell oxidation levels, p62 assembly into multiprotein complexes, localization at (ubiquitinated) structures of the micronuclei, damage of micronuclear membrane and negative regulation of repair, ultimately causing micronuclear collapse, release of DNA micronuclear content, and activation of the cGAS-STING pathway.

This study adds a further piece of information to micronuclei knowledge, by unraveling the mechanisms leading to micronuclei rupture and complementing previous studies describing cell mechanisms downstream of micronuclei collapse. By doing so, these results offer potential novel actionable mechanisms to be further investigated in the future and a novel putative prognostic disease biomarker. The article gained the cover of *Science*.

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

By comparing protein content of defective, fragile micronuclei and primary nuclei, the authors found p62 protein as the most significantly upregulated in micronuclei, both in micronuclei-containing untransformed cells and cancer cells. In the majority of the cells, p62 was recruited at the micronuclei a few hours after micronucleus formation, before micronuclear collapse.

On micronuclei, p62 colocalized with ubiquitin. Autophagy implies the selective binding of autophagy proteins –such as p62– to ubiquitinated structures. The authors showed that ubiquitinated structures were abundant on micronuclei, and co-localized with p62; both ubiquitin molecules and a specific p62 domain were needed. In particular, p62 preferentially localized at damaged membranes of micronuclei

–but not primary nuclei–; specifically, with micronuclei having greatly damaged inner membrane and almost absent outer nuclear membrane. The link between p62 and micronuclear collapse was not simply a correlation, but rather a causal relation: The loss of p62 reduced the number of damaged micronuclei, while p62 overexpression resulted in ubiquitin-reliant increased number of damaged micronuclei (micronuclear envelope rupture followed by micronuclear collapse), once again both in untransformed and cancer cells.

By further investigating how, mechanistically, p62 modulated micronuclear membrane integrity, they showed that the proximity of micronuclei with mitochondria led to local increased oxidation, induced p62 oligomerization and



Image credit: AAAS Science

localization at ubiquitinated micronuclei. p62 localization on micronuclei, on one side, damaged micronuclear envelope integrity; on the other

side, negatively regulated the activity of the molecular complex responsible for the repair of micronuclear membrane (the ESCRT), thus

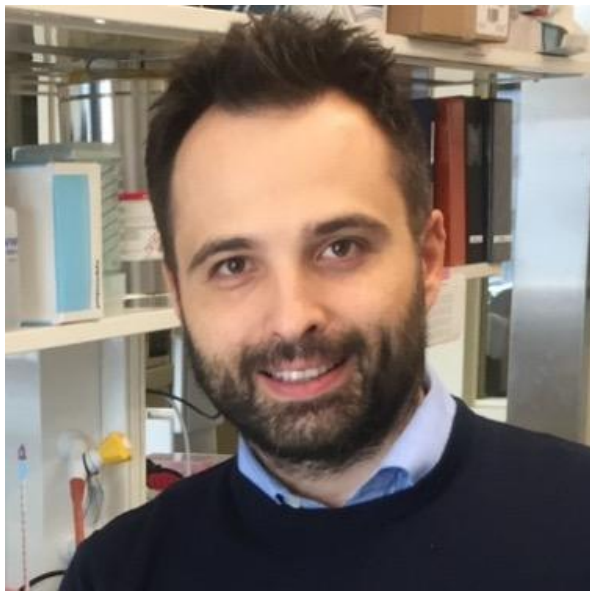
ultimately resulting in increased micronuclear collapse. Micronuclear collapse caused the release of the DNA content, which was sensed by the cGAS-STING pathway, ultimately inducing an inflammatory response.

Interestingly, high p62 levels correlated with chromosome fragmentation and rearrangements

(chromothripsis) inside the micronuclei -known to be increasing CIN and mutagenic events as well as driving metastases and correlating with bad prognosis-, with the degree of aneuploidy and CIN in colon cancer, and with worse overall survival of gastric cancer patients.

What's new from IEO Researchers?

Micronuclear rupture through a molecular lens.



Stefano Santaguida

Errors in chromosome segregation at cell division cause a number of genomic defects, including the formation of micronuclei, which are small structures inside the cell containing fragments of chromosomes, enveloped by “defective” membranes.

In a paper recently published in *Science*, the authors, including Stefano Santaguida –Group leader at the Department of Experimental Oncology of IEO and professor at the University of Milan–, in collaboration with Bakhom’s group at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center, unraveled the mechanism linking increased mitochondria-derived oxidative stress levels with the rupture of micronuclei, which involves the unusual role of the CHMP7 protein. Oxidative stress acts on CHMP7 protein and the ensuing micronuclear rupture at multiple levels, leading to the aggregation of CHMP7 protein into large complexes with other CHMP7 proteins. Such molecular aggregates of CHMP7 interact with LEMD2 protein, associated with the

inner micronuclear membrane, in turn inducing the deformation of the micronuclear membrane that ultimately leads to the rupture of the micronuclei. They show that this mechanism also occurs in human tumors and is related to hypoxia, a characterizing feature of tumors, suggesting that interfering with this mechanism may represent a putative approach to interfere with hypoxia-induced tumor progression.

TELL ME MORE!

The authors observed that micronuclei in close proximity to mitochondria had higher probability of collapsing, as a result of the reactive oxygen species (ROS) produced by the mitochondria, and showed the key involvement of the CHMP7 protein. CHMP7 is a scaffolding protein of the

(ESCRT-III) complex involved in the repair of the nuclear membrane. However, mitochondrial ROS-related CHMP7 role in micronuclear integrity was not due to its role as part of the repair complex. Indeed, in this context, ROS inhibited the export of CHMP7 from the micronuclei

–which in turn accumulated on the micronuclear membrane– and strengthened CHMP7 aggregation into large molecular complexes. Moreover, ROS inhibited the activity of

“they unraveled the mechanism linking increased mitochondria-derived oxidative stress levels with the rupture of micronuclei, which involves the unusual role of the CHMP7 protein. This mechanism also occurs in human tumors and is related to hypoxia, a characterizing feature of tumors, suggesting that interfering with this mechanism may represent a putative approach to interfere with hypoxia-induced tumor progression”

micronuclear CDK1 and the reduced CDK1 activity decreased the phosphorylation of CHMP7. The lower phosphorylation level of CHMP7 promoted the pathological (oxidative stress- and micronuclear collapse- related) interaction of CHMP7 with LEMD2, a protein of the inner micronuclear membrane. CHMP7-LEMD2 interaction induced the deformation of the micronuclear membrane, ultimately promoting micronuclear rupture. Mitochondria-derived ROS

also contributed to the fragmentation of chromosomes contained inside the micronuclei upon their collapse, further exacerbating the overall cell stress. In addition to the increased rupture of the micronuclei due to the mechanism described, micronuclear repair deficiency (due to the activity of p62 protein; Martin et al., Science 2024) further contributed to the ease of micronuclear rupture as compared to primary nuclei. Finally, they found that hypoxia, a common trait of cancer, induced ROS generation, which contributed to the modulation of micronuclear integrity through the described mechanism. Hypoxia-induced ROS generation and the ensuing promotion of micronuclear collapse also occurred in human tumors. Indeed, ROS levels were higher and micronuclear collapse more frequent in the more hypoxic tumor core as compared to the tumor edge, and more common in hypoxic tumors as compared to the matched normoxic tumors.

References.

A p62-dependent rheostat dictates micronuclei catastrophe and chromosome rearrangements. Sara Martin, Simone Scorzoni, Sara Cordone, Alice Mazzagatti, Galina V Beznoussenko, Amanda L Gunn, Melody Di Bona Yonatan Eliezer, Gil Leor, Tal Ben-Yishay, Alessia Loffreda, Valeria Cancila, Maria Chiara Rainone, Marica Rosaria Ippolito, Valentino Martis, Fabio Bedin, Massimiliano Garrè, Laura Pontano Vaites, Paolo Vasapolli, Simona Polo, Dario Parazzoli, Claudio Tripodo, Alexander A Mironov, Alessandro Cuomo, Uri Ben-David, Samuel F Bakhom, Emily M Hatch, Peter Ly, Stefano Santaguida. Science. doi: 10.1126/science.adj7446.

Micronuclear collapse from oxidative damage. Melody Di Bona, Yanyang Chen, Albert S Agustinus, Alice Mazzagatti, Mercedes A Duran, Matthew Deyell, Daniel Bronder, James Hickling, Christy Hong, Lorenzo Scipioni, Giulia Tedeschi, Sara Martin, Jun Li, Aušrinė Ruzgaitė, Nadeem Riaz, Parin Shah, Edridge K D'Souza, D Zack Brodtman, Simone Sidoli, Bill Diplas, Manisha Jalan, Nancy Y Lee, Alban Ordureau, Benjamin Izar, Ashley M Laughney, Simon Powell, Enrico Gratton, Stefano Santaguida, John Maciejowski, Peter Ly, Thomas M Jeitner, Samuel F Bakhom. Science. doi: 10.1126/science.adj8691.

What's new from IEO Researchers?

RENOVO-based clinical relevance prediction of gene variants: A 4-year followup.

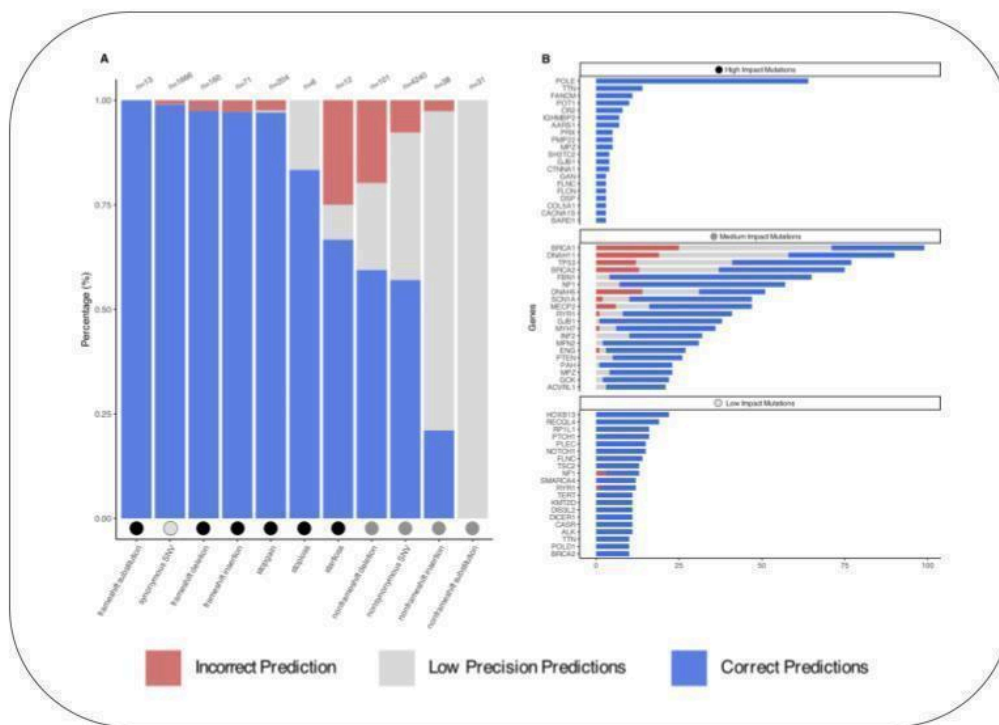


Figure from Bonetti et al., an open access [article](#) under the [CC-BY-NC-ND](#) licence.

The progressive reduction in the cost of sequencing technologies has sustained the widespread diffusion of genome sequencing, allowing for the identification of a continuously increasing number of gene variants. Some of them may affect human health and, for instance, either causing a disease or increasing the risk of a disease. To fully exploit the potential of this huge amount of information, about 10 years ago a database was created –ClinVar– collecting all known gene variants along with scientific evidence of their clinical relevance in terms of their impact on human health. However, not all gene variants can be robustly identified as neutral (benign) or causing a disease (pathogenic); these variants are defined as variants of unknown significance (VUS) or variants with conflicting information on their pathogenicity (CIP). IEO researchers headed by Luca Mazzarella have previously developed RENOVO, a machine learning tool that, in absence of available solid scientific evidence, is able to predict the likelihood of a VUS or CIP to be benign or pathogenic, hence their impact on human health, with high accuracy.

In a recent paper, IEO researchers Emanuele Bonetti and Giulia Tini, led by Luca Mazzarella –Group Leader at the Department of Experimental Oncology of IEO– tested, after four years from the release of RENOVO, whether RENOVO predicted classification was correct (so whether VUS and CIP variants changed their classification in ClinVar into either benign or pathogenic the way RENOVO predicted). Their work showed that 82.6% of RENOVO predictions were indeed correct, demonstrating the robustness of RENOVO algorithm in predicting pathogenicity of a given gene variant in absence of scientific evidence and hence its

potential in aiding clinicians and researchers in finding the clinical relevance of genome variants identified by sequencing approaches. Although RENOVO cannot replace the standard guidelines of the *American College of Medical Genetics* (ACMG) for variant interpretation in a diagnostic setting, as it does not take into consideration specific factors that can only be evaluated case by case, it represents a useful tool, in the growing field of genome sequencing, to optimize the whole workflow and prioritize the variants to be further examined with standard tools.

TELL ME MORE!

By comparing the ClinVar-derived list of VUS as available in 2020 with the VUS list released in 2024, the authors found over 10.000 variants that changed their classification, meaning that in the past four years they were found to be benign/likely benign/pathogenic/likely pathogenic. Then, they compared the new ClinVar classification with the predictions RENOVO made in 2020. Accuracy of prediction was higher than 80%, which means that those classified by RENOVO as benign were indeed benign and those classified by RENOVO as being pathogenic ended up to be indeed pathogenic. In particular, RENOVO appeared more *sensitive* in finding putative pathogenic variants than benign (that is, pathogenic variants were more easily identified by RENOVO than benign variants), but more *precise* (that is, RENOVO made less mistakes) in identifying benign variants. Further analyses performed according to the *mutation type* revealed that RENOVO was more precise in finding specific variant types (namely, frameshift insertions, frameshift deletions, frameshift substitutions, stop gain, single nucleotide synonymous variants) and less precise in others (namely, nonframeshift insertions, nonframeshift deletions, nonframeshift substitutions, nonsynonymous single nucleotide variants). Analyses conducted according to the *variant type* showed that

RENOVO performed better on variants having a high or low impact on human health, while it performed worse in those having medium impact.

An improved version of RENOVO is currently under development, aimed at incorporating

How does RENOVO work?

Briefly, RENOVO is trained on publicly available information regarding well established benign or pathogenic variants (namely, “stable”, whose classification in the ClinVar database did not change over time) and generates for each variant a score (Pathogenicity Likelihood Score, PLS). Then, based on the features of each VUS or CIP variant (such as the specific genomic region in which are located or the impact on the resulting protein), RENOVO can predict whether such variants are benign or pathogenic. So, even though current scientific evidence is not sufficient to predict the potential pathogenicity of a variant, RENOVO is able to estimate that. After developing RENOVO on well established, “stable” benign/pathogenic variants, the authors tested RENOVO on “unstable” variants, namely on those variants whose classification varied over time according to new scientific evidence: RENOVO predicted their pathogenicity likelihood.

additional information in order to overcome current limitations of the algorithm which, though rare and thus having poor impact on RENOVO final performance, may influence the clinical evaluation of genomic results.

Reference. Accuracy of renovo predictions on variants reclassified over time. Emanuele Bonetti, Giulia Tini# and Luca Mazzarella#. Journal of Translational Medicine 2024. doi: 10.1186/s12967-024-05508-w.

What's new from IEO Researchers?

Myelo-panel for the molecular characterization of hematologic malignancies in a familial setting.

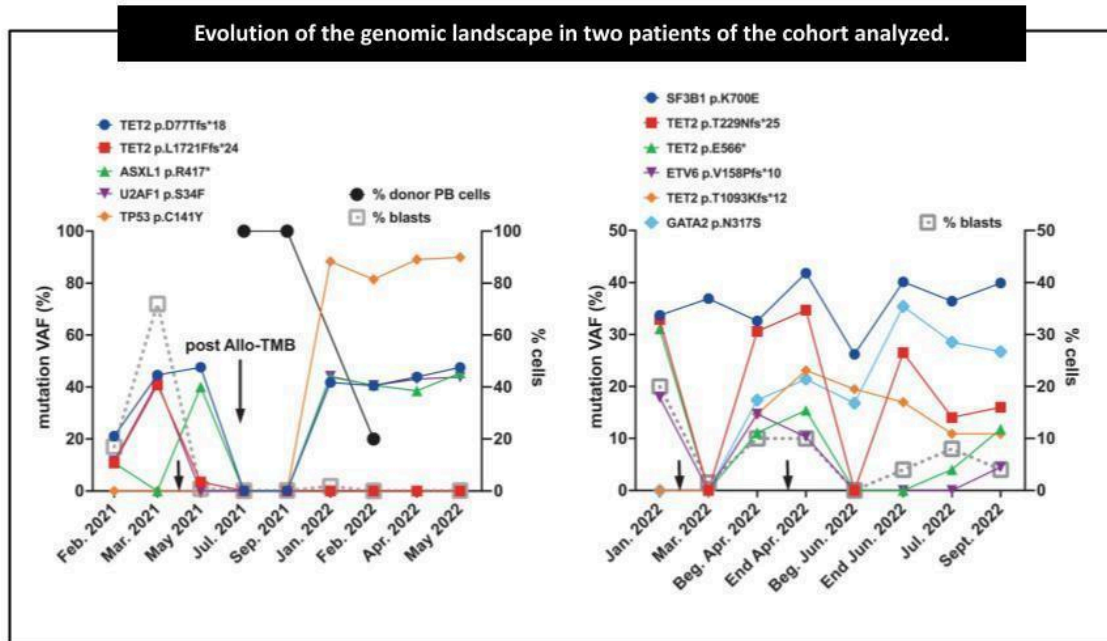


Figure from Ronchini et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

The diffusion of next-generation sequencing (NGS) has enabled the identification of a high number of alterations in the so-called cancer-predisposing genes, namely germline, hereditary gene variants associated with an increased risk of developing cancer. The identification of such alterations is critical from a clinical point of view, enabling the optimal management of both the individuals carrying the gene alteration -allowing for the choice of the most adequate therapeutic option- and their families -by including them within surveillance and prevention programs. In leukemia patients, molecular testing to verify the presence of predisposing gene variants is important especially for the clinical management of patients receiving stem cell transplant from donors. Indeed, in these cases, donors are often patients' relatives; therefore, it's important to ensure the absence of "dangerous" mutations in transplanted cells.

In a recent paper by Chiara Ronchini et al., researchers supervised by Myriam Alcalay and in collaboration with the hemato-oncologists of IEO and other Italian hospitals led by Elisabetta Todisco, currently Director at ASST Valle Olona, employed Myelo-panel, a gene panel they previously designed, to identify alterations in 256 genes specifically associated with myeloid leukemia. The authors characterized the molecular landscape of the disease in four families with siblings affected by myeloid neoplasms and identified novel potentially pathogenic germline variants, namely molecular alterations increasing the risk of developing leukemia.

This work underlies the usefulness of gene panel-based molecular characterization in the clinical setting, informing physicians about the risk for carriers of developing the disease, providing information regarding potential age of disease onset, putative disease behavior and patient prognosis, enabling early detection –even in absence of symptoms– as well as informed disease management decisions, including the choice of a specific therapeutic approach or close monitoring.

TELL ME MORE!

The Myelo-panel-based molecular characterization of patients' samples revealed the well-known genomic dynamics and heterogeneity of leukemia, with the presence of different tumor cells carrying different mutations, as well as divergent evolution paths of the disease even in siblings harboring the same hereditary variants. Moreover, their results indicate that familiarity in hematological tumors is more frequent than currently thought and by employing genomic tools, such as NGS-based gene panels, such gene variants can be easily identified even within clinical contexts in which they are particularly difficult to be diagnosed (for instance, where familiarity appears unlikely), thus aiding the clinical management of patients and their relatives. Finally, in addition to the identification of known pathogenic variants, their results suggest the pathogenicity of some gene variants currently defined as variants of unknown significance (for which it is unclear whether they are benign or pathogenic), suggesting a role in

leukemia development and thus their reclassification in current databases.

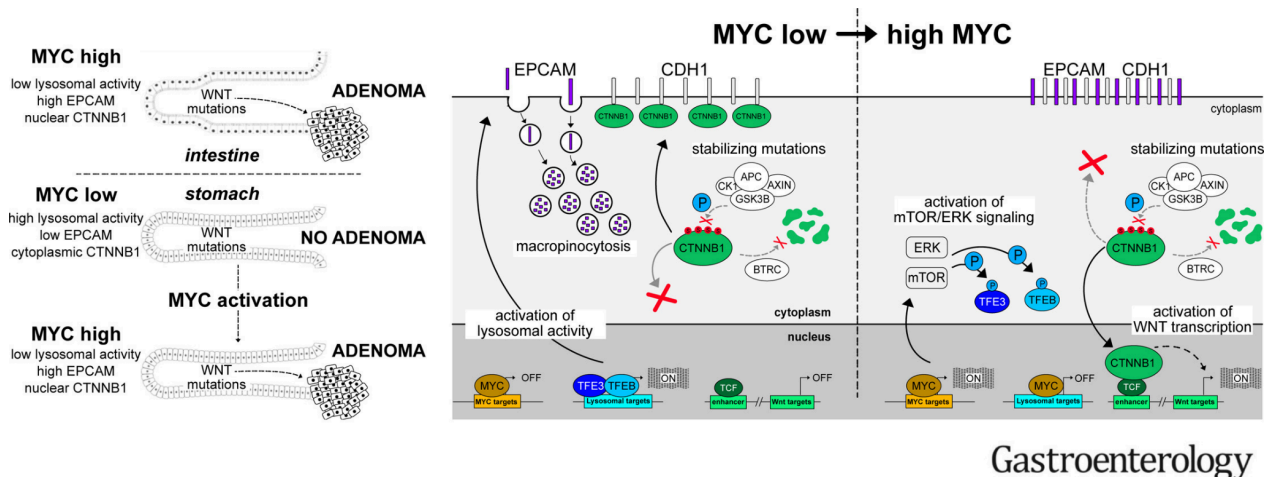
The Myelo-panel.

A gene panel is a custom mix of molecular components enabling the identification of potential alterations in a specific group of genes. The Myelo-panel gene panel covers 256 genes, including 79 susceptibility genes, namely genes more frequently associated with the risk of developing hematological tumors; 38 driver genes of acute myeloid leukemia, namely genes having a key role in disease onset; 113 actionable genes, namely genes for which a targeted treatment is available; 26 genes belonging to more than one of these categories, and 126 gene variants associated with susceptibility to certain drugs.

Reference. Identification of Novel Potential Predisposing Variants in Familial Acute Myeloid Leukemia. Chiara Ronchini, Federica Gigli, Martina Fontanini, Raffaella Furgi, Viviana Amato, Fabio Giglio, Giuliana Gregato, Francesco Bertolini, Michela Rondoni, Francesco Lanza, Atto Billio, Enrico Derenzini, Corrado Tarella, Pier Giuseppe Pelicci, Myriam Alcalay, Elisabetta Todisco. Cancer Reports 2024. doi: 10.1002/cnr2.2141

What's new from IEO Researchers?

Molecular mechanisms of Myc/WNT-driven gastric cancer.



Gastroenterology

Figure from Mulè, Fernandez-Perez et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

About 90% of colorectal cancers are characterized by mutations in genes of the WNT signaling pathway, which result in the hyperactivation of the downstream signaling, ultimately altering the cell gene expression profile. The WNT signaling pathway is frequently altered also in gastric tumors; however, in these tissues its role is less characterized.

In a recent study by Mulè, Fernandez-Perez et al., researchers coordinated by Diego Pasini –Group Leader of the Department of Experimental Oncology of IEO– reveal the molecular mechanisms underlying gastric tumorigenesis induced by alterations of WNT combined with high Myc levels. The authors show that, while not sufficient *per se* to induce gastric tumorigenesis, the altered –increased– WNT signaling leads to gastric tumors when combined with alterations increasing Myc levels. Furthermore, they describe the underlying molecular mechanisms,

“the mechanistic description revealed for the first time that, at least in the stomach, Myc/WNT interaction is different from what previously proposed for other tissues: Myc is not a target of WNT, but the two proteins/pathways rather work in parallel and synergize in inducing gastric tumorigenesis”

demonstrating that, in the stomach, by damaging lysosome formation and the ensuing modification of EPCAM protein levels, Myc further sustains the already hyperactivated WNT signaling, ultimately resulting in tumorigenesis. The mechanistic description revealed for the first time that, at least in the stomach, Myc/WNT interaction is different from what previously proposed for other tissues: Myc is not a target of WNT, but the two proteins/pathways rather work in parallel and synergize in inducing gastric tumorigenesis. Therefore, the authors describe a new, potentially targetable mechanism to counter gastric tumor progression. Moreover, interestingly, by revealing the involvement of mTOR (a key factor, regulated and regulating cell metabolism), the authors identify in this mechanism a new link between cell metabolism and WNT-mediated malignant transformation, which could be relevant in translational settings.

TELL ME MORE!

The authors exploited a mouse model characterized by the reduced degradation of beta catenin, the key effector protein downstream of WNT. In the stomach of these mouse models, while constitutive WNT activation was not sufficient to induce tumorigenesis, the concomitant higher expression of Myc resulted in fast and aggressive tumor progression. The synergy between high Myc levels and altered WNT signaling (namely, reduced beta catenin degradation) led to uncontrolled cell proliferation and profound gene expression changes, involving genes commonly found in human gastrointestinal cancer. Organoids derived from these mouse models displayed the same features observed *in vivo*, resulting from high-Myc/altered-WNT cooperation, with higher intrinsic WNT signaling and higher proliferation rates. From a molecular point of view, Myc and WNT synergy led to increased beta-catenin genome occupancy, resulting in the hyper-activation of WNT signaling due to Myc-induced repression of lysosomal

biogenesis through the activation of mTOR and ERK kinases. The impaired lysosome biogenesis finally impaired EPCAM lysosomal degradation, causing its greater presence at the plasma membrane which, in turn (by destabilizing the E-cadherin/beta-catenin interactions), enhanced beta-catenin chromatin accumulation and transcriptional activity, ultimately promoting uncontrolled cell proliferation and tumorigenesis. Finally, underlining the translational relevance of their findings, the authors showed, through the analysis of patient tissue sections, that while EPCAM levels were high both in normal and tumoral colon tissues, in the stomach EPCAM was poorly expressed in normal tissue, where WNT and Myc were normal, and overexpressed in tumoral areas where, instead, Myc levels were high, lysosomal activity was low, and beta-catenin accumulated on the DNA. These results indicate the existence, in human gastric tumors, of mechanisms similar to those described in the murine models.

Reference. WNT Oncogenic Transcription Requires MYC Suppression of Lysosomal Activity and EPCAM Stabilization in Gastric Tumors. *Patrizia Mulè, Daniel Fernandez-Perez, Simona Amato, Daria Manganaro, Paola Oldani, Stefania Brandini, Giuseppe Diaferia, Alessandro Cuomo, Camilla Recordati, Chiara Soriani, Ambra Dondi, Marika Zanotti, Samantha Rustichelli, Andrea Bisso, Salvatore Pece, Simona Rodighiero, Gioacchino Natoli, Bruno Amati, Karin Johanna Ferrari, Fulvio Chiacchiera, Diego Pasini.* Gastroenterology 2024. doi: 10.1053/j.gastro.2024.06.029.

What's new from IEO Researchers?

In a review, the Polycomb complex handbook.

Polycomb group proteins are key regulators of gene expression, involved in fundamental cell processes. These proteins work as part of large multiprotein complexes, which act through the modification of the DNA-associated histone proteins, by switching off transcription; specifically, through the methylation on H3 histone protein –by PRC2 (through EZH1 and EZH2)– and the ubiquitination of H2A –by PRC1 (through RING1A and RING1B). PRC1 and PRC2 usually colocalize at the same regions, facilitating the double modification (namely ubiquitination and methylation). Ubiquitination and

methylation result from the deposition and removal of such modifications by specific components of the Polycomb complex.

Due to their key role in gene expression regulation and cell physiology, their dysregulation is at the basis of several pathological conditions, such as neurodevelopmental disorders and cancer.

In a recent review by Tamburri et al., researchers from the group of Diego Pasini –Group Leader at the Department of Experimental Oncology of IEO– provide a clear and comprehensive overview of Polycomb repressive complex, summarizing all the current knowledge regarding PRC1 and PRC2 molecular complexes, the molecular

Polycomb proteins – a clinical perspective.

Several studies indicate a role of Polycomb proteins in a tumoral context, describing the dysregulation –in terms of mutations, expression level, activity– of Polycomb proteins in cancer. For instance, PRC2 increased activity has been associated with a more aggressive disease in different tumor types, such as bladder and prostate cancer or melanoma, whereas its activity is reduced in (T-cell acute lymphoblastic) leukemia and breast cancer. Accordingly, several inhibitors of the EZH2 subunit of the Polycomb complex, by interfering with the altered polycomb complex-mediated regulation and the resultant altered gene expression profile of cancer cells, have been tested in the context of clinical trials. Notably, while it is largely accepted that gene mutations induce cancer, only recently it has been demonstrated, in a simpler organism such as *Drosophila*, that a pure non-genetic mechanism such as the transient alteration of polycomb-mediated silencing is sufficient to induce cancer, further highlighting the key role of Polycomb proteins in cancer pathological contexts and underlining the importance of achieving an in-depth characterization of Polycomb-related molecular mechanisms to provide critical insights to be further exploited in the future with therapeutic scopes.

components involved, how they regulate –through repression– expression of specific genes, and underlining how cells evolved parallel mechanisms in order to compensate potential loss of functionality of one of these complexes to finally ensure the correct cell functioning, as well as to reinforce specific cell processes.

By offering a compendium of all Polycomb-related scientific knowledge currently available and providing a useful tool for scientists working in this field, the authors acknowledge the current gaps in the molecular understanding of Polycomb biology, to be further explored in the future, along with an in-depth examination of the functional consequences of Polycomb-related abnormalities in specific physio-pathological contexts, which may reveal vulnerabilities of cancer cells to be exploited, in the future, with therapeutic scopes.

TELL ME MORE!

The authors detail the mechanisms regulating assembly of the multiprotein complexes at

specific regions, as well as the ancillary proteins involved in the removal of the modifications

deposited by the two protein complexes. They describe the molecular mechanisms regulating specificity of the Polycomb repressive complexes for their target regions, as well as the mechanisms through which additional molecular components regulate when and where polycomb complexes deposit ubiquitin or methyl groups, thus regulating gene expression. The authors also delve into the functional consequences of Polycomb-mediated methylation and ubiquitination in gene expression regulation, mentioning, for instance, how Polycomb-deposited ubiquitin plays a role in embryonic stem cells, during development, in intestinal homeostasis, skin development, liver regeneration, and hematopoiesis, suggesting its potentially different mechanism in proliferative vs post-mitotic cells. They discuss current data

describing how, mechanistically, Polycomb-mediated repression directly correlates with RNA Polymerase transcription, although the exact process is still poorly understood. They

“by offering a compendium of all Polycomb-related scientific knowledge currently available and providing a useful tool for scientists working in this field, the authors acknowledge the current gaps in the molecular understanding of Polycomb biology, to be further explored in the future, along with an in-depth examination of the functional consequences of Polycomb-related abnormalities in specific physio-pathological contexts, which may reveal vulnerabilities of cancer cells to be exploited, in the future, with therapeutic scopes”

mention the role of Polycomb complexes in chromatin compaction as well as the additional level of gene expression regulation coming from the direct interaction of Polycomb complex proteins with RNA molecules.

Reference. Navigating the complexity of Polycomb repression: Enzymatic cores and regulatory modules. *Simone Tamburri, Samantha Rustichelli, Simona Amato, Diego Pasini*. Mol Cell 2024. doi: 10.1016/j.molcel.2024.07.030.

What's new from IEO Researchers?

A new effective therapy for lung cancer patients - results of a phase III clinical trial.

About 15% of patients with lung adenocarcinoma have mutations in the EGFR gene (in particular, the great majority has a deletion of exon 19 or L858R substitution). Currently, the standard therapeutic approach for these patients is osimertinib, a molecule inhibiting EGFR receptor protein. However, these patients often develop resistance and, three years later, only 50% of them survive. In a paper recently published in the New England Journal of Medicine in the frame of an international collaboration, the authors, including IEO physicians Filippo de Marinis –Director of the IEO Thoracic Oncology Division– and his assistant Antonio Passaro, assessed, in the context of the phase III MARIPOSA clinical trial, efficacy and safety of the combined therapy amivantamab-lazertinib as compared to the standard treatment with osimertinib alone, *as first-line treatment* in patients with EGFR-mutated advanced lung cancer. Amivantamab is a treatment approved for EGFR-mutated lung cancer patients; it is an antibody binding –and inhibiting– both EGFR protein and MET protein; MET pathway is frequently altered in EGFR-mutated patients. Lazertinib is another inhibitor that, like osimertinib, inhibits EGFR protein and, in addition, is able to penetrate the central nervous system and is highly specific for mutated EGFR, thus not affecting the activity of the non-mutated

EGFR protein. The results of the MARIPOSA trial showed that the combined amivantamab-lazertinib therapy can be administered as first line treatment in EGFR-mutated advanced lung cancer patients, it is more effective in disease control than the current osimertinib therapy, and its toxicity profile is overall good; indeed, in spite of the more frequent adverse events, these result to be manageable in a great majority of patients. Moreover, administering amivantamab-lazertinib as first line treatment allows to potentially administer chemotherapy later on during the therapeutic path.

“EMA approval is currently pending for the marketing of this combination therapy as first line treatment –comments Dr de Marinis– and, concerning Amivantamab, this will also include the possibility of a sub-cutaneous injection instead of the intravenous administration of the drug, with the reduction of time and associated side effects, as demonstrated in the frame of the PALOMA 3 study.”



Filippo de Marinis

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

The trial included 429 patients treated with osimertinib and 429 treated with amivantanab-lazertinib. Progression-free survival (in terms of months without disease progression), overall survival (in terms of percentage of patients alive at a specific cutoff date) were evaluated, as well as safety, objective (complete/partial) response and duration of response (assessed by means of CT and MRI).

Efficacy. Except for the objective response, which was similar in the two groups, all parameters considered, namely progression-free survival, the ability to control metastatic diffusion in the central nervous system, overall survival, duration of response, were better in patients treated with amivantanab-lazertinib as compared to the osimertinib-treated patient group, although, regarding overall survival, longer follow-ups are needed in order to draw robust conclusions.

Safety. Adverse events were overall more common in the amivantanab-lazertinib group as compared to the osimertinib group; however, the

frequency of serious adverse events was low in both groups. In particular, thromboembolic events were quite common, probably due to

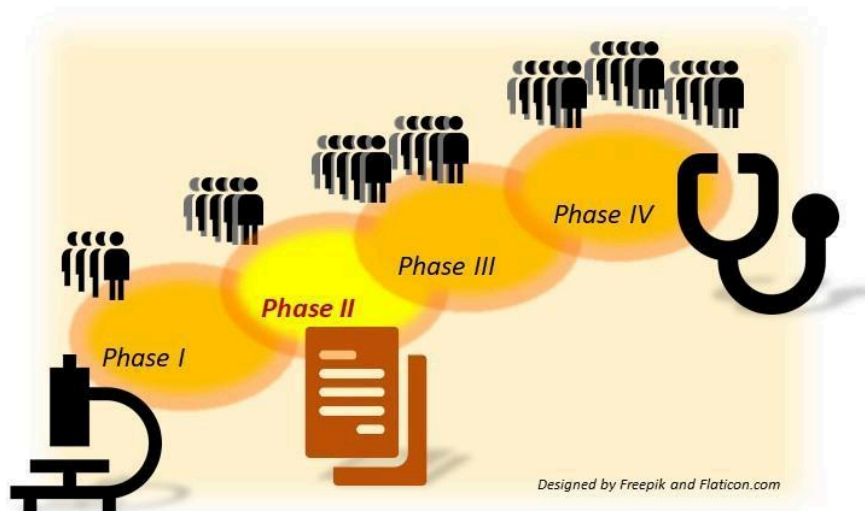
“EMA approval is currently pending for the marketing of this combination therapy as first line treatment –comments Dr de Marinis– and, concerning Amivantamab, this will also include the possibility of a sub-cutaneous injection instead of the intravenous administration of the drug, with the reduction of time and associated side effects, as demonstrated in the frame of the PALOMA 3 study.”

rapid cell death induced by amivantanab-lazertinib treatment, and likely preventable by the administration of anticoagulation therapy. Although in a number of amivantanab-lazertinib-treated patients (more than in the osimertinib-treated group), adverse events led to treatment discontinuation, this was overall infrequent, proving that adverse events were anyway manageable and the safety profile of amivantanab-lazertinib therapy was good.

Reference. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. B.C. Cho, S. Lu, E. Felip, A.I. Spira, N. Girard, J.-S. Lee, S.-H. Lee, Y. Ostapenko, P. Danchaivijitr, B. Liu, A. Alip, E. Korbenfeld, J. Mourão Dias, B. Besse, K.-H. Lee, H. Xiong, S.-H. How, Y. Cheng, G.-C. Chang, H. Yoshioka, J.C.-H. Yang, M. Thomas, D. Nguyen, S.-H.I. Ou, S. Mukhedkar, K. Prabhash, M. D’Arcangelo, J. Alatorre-Alexander, J.C. Vázquez Limón, S. Alves, D. Stroyakovskiy, M. Peregudova, M.A.N. Şendur, O. Yazici, R. Califano, V. Gutiérrez Calderón, F. de Marinis, A. Passaro, S.-W. Kim, S.M. Gadgeel, J. Xie, T. Sun, M. Martinez, M. Ennis, E. Fennema, M. Daksh, D. Millington, I. Leconte, R. Iwasawa, P. Lorenzini, M. Baig, S. Shah, J.M. Bauml, S.M. Shreeve, S. Sethi, R.E. Knoblauch, and H. Hayashi, for the MARIPOSA Investigators*. New England Journal of Medicine 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403614.

What's new from IEO Researchers?

Parallel targeting of EGFR and MET gene alterations: Results of a phase II clinical trial.



EGFR-mutated lung cancer patients are typically treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI), such as osimertinib. However, in these patients, the parallel amplification of the MET gene leads to tumor resistance to TKIs. When TKI treatment fails, patients are commonly treated with platinum-based chemotherapy.

On the basis of encouraging preclinical results, in the frame of the phase II INSIGHT2 clinical trial, the authors, including Filippo de

Marinis –Director of the Thoracic Oncology Division of IEO–, evaluated efficacy and toxicity of the combined treatment with tepotinib –a highly specific MET inhibitor– and osimertinib -EGFR inhibitor- in lung cancer patients carrying EGFR mutation and MET amplification, who progressed after first line treatment with osimertinib.

So far, when the disease progresses despite TKI inhibitors, no other targeted treatment options remain for these patients, and they are typically administered chemotherapy. The results of this trial indicate that the treatment approach combining EGFR and MET inhibitors is a promising therapeutic strategy, offering to the patient the chance to avoid aggressive, psychologically tough, chemotherapy.

TELL ME MORE!

INSIGHT2 was a multicenter study, including advanced/metastatic EGFR-mutated lung cancer patients who progressed after first-line treatment with EGFR inhibitors, and displayed concurrent MET amplification.

Efficacy. The authors observed remarkable advantages of the combined treatment as compared to the current platinum-based standard approach, with a 50% objective response rate (defined as complete or partial response); increased duration of response, progression-free survival (in terms of months without disease

progression), overall survival (in terms of percentage of patients alive at a specific cutoff date). Conversely, MET inhibitors alone did not exert any significant effects, according to the notion that MET amplification confers the resistance to EGFR inhibitor treatment and, in order to control the acquired tumor cell

“the results of this trial indicate that the treatment approach combining EGFR and MET inhibitors is a promising therapeutic strategy, offering to the patient the chance to avoid aggressive, psychologically tough, chemotherapy”

resistance, both proteins have to be functionally inhibited.

A close inspection of the MET status in relation to patient response to the combined treatment revealed that efficacy was independent from the levels of MET amplification; however, preliminary data showed lower activity in case of co-occurring EGFR alterations at Cysteine 797, RAS, or BRAF mutations, and ALK fusions.

Safety. The toxicity profile of the combined treatment was in line with what was known for the two agents administered in monotherapy, and overall manageable. The frequency of treatment discontinuation due to adverse events was low and quality of life was also maintained.

Reference. Tepotinib plus osimertinib in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with MET amplification following progression on first-line osimertinib (INSIGHT 2): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Yi-Long Wu, Valentina Guarneri, Pei Jye Voon, Boon Khaw Lim, Jin-Ji Yang, Marie Wislez, Cheng Huang, Chong Kin Liam, Julien Mazieres, Lye Mun Tho, Hidetoshi Hayashi, Nguyen Viet Nhung, Puey Ling Chia, Filippo de Marinis, Jo Raskin, Qinghua Zhou, Giovanna Finocchiaro, Anh Tuan Le, Jialei Wang, Christophe Dooms, Terufumi Kato, Ernest Nadal, How Soon Hin, Egbert F Smit, Martin Wermke, Daniel Tan, Masahiro Morise, Aurora O'Brate, Svenja Adrian, Boris M Pfeiffer, Christopher Stroh, Dilafruz Juraeva, Rainer Strotmann, Kosalaram Goteti, Karin Berghoff, Barbara Ellers-Lenz, Niki Karachaliou, Xiuning Le, Tae Min Kim, for the INSIGHT 2 investigators**. *Lancet oncology* 2024. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00270-5.

What's new from IEO Researchers?

Set-up of a user-friendly technical approach to exploit liquid biopsy in glioblastoma diagnosis and monitoring.

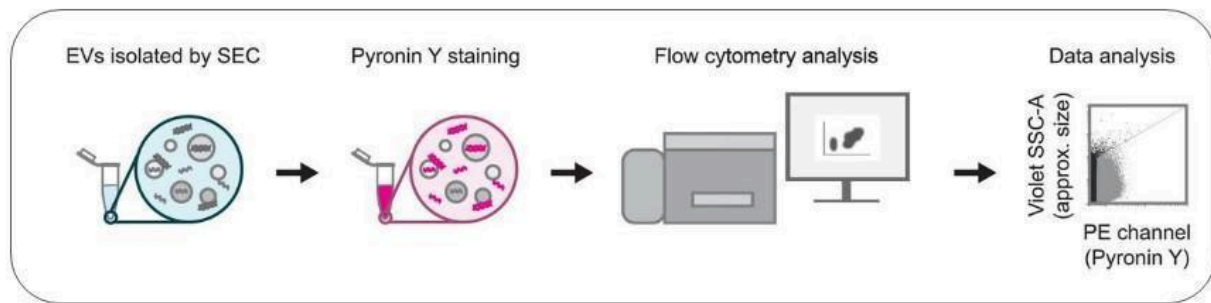


Figure from Rackles et al., an open access [article](#) under the [CC-BY](#) licence.

Liquid biopsy is a potentially powerful diagnostic and disease monitoring tool in the oncology field. Liquid biopsy includes the analysis of circulating free nuclear and mitochondrial DNA, messenger and non-coding RNA, as well as DNA, RNA and proteins associated with extracellular vesicles (EVs) or extracellular particles (EPs). Nucleic acids and proteins are released in the blood by both healthy and tumor cells; however, being overall poorly abundant, they require highly sensitive detection approaches. Setting-up such sensitive approaches is challenging. Brain tumors represent the ideal setting for the development of liquid biopsy, as diagnosis and monitoring rely on imaging and surgery, which can be risky and not sufficiently accurate.

In a recent paper, researchers, including Giuliana Pelicci –PI of the Department of Experimental Oncology of IEO– and Elena Zaccheroni –PhD student in Giuliana Pelicci’s group– in collaboration with the spanish group of Juan M Falcon-Perez, report the set-up of a novel technique enabling the high sensitive analysis of circulating free DNA and RNA in glioblastoma (GBM) patients. By applying this approach to GBM patients, the authors revealed differences in terms of abundance of free DNA and RNA in the blood of GBM patients as compared to healthy individuals.

This approach leverages widely available lab equipment – such as Pyronin Y dye and flow cytometry. This approach allows for the use of free nucleic acids in the blood as a biomarker of disease, representing a useful, non-invasive, non-expensive, not too time-consuming tool for disease diagnosis and, potentially, disease monitoring after surgery. Importantly, the definition of the diagnostic value of free nucleic acids (including both DNA and RNA) allows to avoid the potential loss of material and information associated with EV isolation. Although disease-specificity of the biomarker/assay should be further assessed in the context of future experimental studies, this work demonstrates that Pyronin Y staining and flow cytometry are a suitable method for disease diagnosis and, due to their broad diffusion, are potentially employable in a clinical setting.

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

The technique relies on the use of a membrane-permeable fluorescent dye –Pyronin Y– which stains DNA and RNA, both free and associated with EV. The Pyronin Y-labeled nucleic acids are then analyzed by a widely available lab technique such as flow cytometry, making the

approach broadly employable. First, the authors showed that Pyronin Y stained free DNA and RNA as well as EV-associated DNA and RNA. By analyzing patients’ plasma samples, they found that Pyronin Y staining could be also directly used on (diluted) plasma samples, without prior EV

isolation (by size exclusion chromatography, SEC). The methodology was highly reproducible and allowed to spot differences, in terms of free nucleic acid content, in GBM patients' as compared to healthy individuals' plasma samples. Moreover, analyses specifically focused on EVs isolated from patients' blood samples showed higher abundance of EVs in GBM patients than in controls; however, EV-associated nucleic acid abundance was not statistically different in the two groups, indicating that, at least in these patients, free nucleic acid analysis is to be

preferred to EV-associated nucleic acid analysis. Finally, they validated their approach in a new cohort of GBM and healthy individuals.

“this approach leverages widely available lab equipment – such as Pyronin Y dye and flow cytometry, representing a useful, non-invasive, non-expensive, not too time-consuming tool for disease diagnosis and potentially employable in a clinical setting”

Reference. Increased levels of circulating cell-free double-stranded nucleic acids in the plasma of glioblastoma patients. Elisabeth Rackles, Elena Zaccheroni, Patricia Hernandez Lopez, Stefania Faletti, Massimiliano Del Bene, Francesco DiMeco, Giuliana Pelicci, Juan M Falcon-Perez. J of Extracellular Bio, 2024. doi: 10.1002/jex2.168.

What's new from IEO Researchers?

Basic and applied research – two sides of the same coin.

A chat with Pier Giuseppe Pelicci, Gioacchino Natoli, Stefano Santaguida.



Pier Giuseppe Pelicci, Gioacchino Natoli, Stefano Santaguida.

The eLife journal has recently published a [commentary](#) dealing with the never-ending issue about the importance of basic and applied research for biomedical progress, underlining the key, albeit too frequently underestimated, role of basic research. By translating scientific discoveries into actual new therapeutic approaches and patients' benefits, applied research easily captures people's attention and, often, funding. However, although critical, as it represents the final crucial step to the improvement of patients' survival and quality of life, applied research cannot exist without the dissection of the scientific mechanisms underlying the pathological processes enabled by basic research. Oncology is rapidly undergoing a major change from the one-fits-all (in which the same drug is used for the treatment of all patients independently from the disease molecular features) to a precision medicine approach, aimed at specifically interfering with a given altered mechanism in order to fix it. However, how can one test the effects of a drug and interfere with a disease-causing cell process without knowing the biomolecular aspects of the disease, rooted in an altered cell mechanism? In this scenario, curiosity-driven research has led to the greatest scientific breakthroughs of the past century, identifying critical biological mechanisms that later on became pharmacologically targetable.

The scientific progress is a long journey, which can take years from the initial scientific discovery -in a lab, at the bench- until the actual clinical application -at the bedside. Within this process, basic research is much like planting a tree: The scientists who initially put the seed may not be able to imagine what this can lead to, but without that seed, the biomedical community will never have the tree, and they will never be able to offer new hopes of cure to patients.

In the Italian landscape, the European Institute of Oncology (IEO) offers a reality that, if not unique, is extremely rare: The possibility to have in one single institution the whole process, from the basic science discoveries, to the clinical trials.

Pier Giuseppe Pelicci, you are the Director of Research of IEO and the head of the Department of Experimental Oncology (DEO), a department mostly focused on basic and translational research. People can argue that basic research should be carried on in academia, leaving to cancer centers the role of *translating* the scientific discoveries into new treatment options. Why do you think it is important to have basic and applied research activities within the same institute?

“The integration of basic and applied research within a single institute, such as IEO, offers several significant advantages that accelerate the translation of scientific discoveries into clinical practice. Some key reasons are certainly the rapid knowledge transfer; the close proximity between basic and applied researchers fosters a culture of collaboration and knowledge sharing, enabling rapid translation of fundamental findings into preclinical and clinical studies. Basic and applied research can also synergize, mutually inform and enhance each other. Basic research can provide a theoretical framework for applied studies, while applied research can identify critical questions that need to be addressed through fundamental investigations. A unified institute can also leverage shared infrastructures and expertise as well as shared resources, such as state-of-the-art equipment, specialized facilities, and expert technical staff. This can significantly reduce costs and improve efficiency, particularly for resource-intensive research projects. Moreover, by working closely with clinicians, basic researchers can ensure that their work is directly relevant to patients’ needs, helping to prioritize research questions. Finally, a multidisciplinary environment that encourages both basic and applied research can foster a culture of innovation and creativity. This can lead to the development of novel approaches to cancer treatment and prevention.”

Gioacchino Natoli, you are Group Leader at the DEO and your research work could be defined as both “basic” and “translational”, meaning that it investigates, with cutting-edge technological approaches, mechanistic details of cancer-related cell processes that could be exploited in the future for the development of novel therapeutic approaches. Why do you believe the basic/translational research is fundamental for biomedical progress?

“As a medical doctor, I am very well aware of the urgent need to find solutions for patients suffering from incurable or partially curable diseases, such as many forms of cancer. This urgency should ideally motivate all of us to dedicate our time, efforts, and resources to discovering new treatments. However, the history of medicine and biomedical science demonstrates that breakthroughs often come from unexpected directions, frequently emerging from research on the fundamental mechanisms that govern normal cell function.

As highlighted in the eLife commentary by three NIH Directors, predicting the next major breakthrough is an impossible task. A prime example is the discovery of immune checkpoint inhibitors—arguably the most significant advance in oncology over the past 15 years—which have extended and even saved the lives of countless cancer patients. Remarkably, this breakthrough arose from basic research into autoimmune mechanisms, not from direct cancer studies.

Creating professional environments that foster close collaboration between clinical needs and basic, mechanism-focused research can accelerate both the application of scientific discoveries to patient care and the investigation of clinical phenomena, such as therapy resistance. The establishment of Comprehensive Cancer Centers, like IEO, embodies this approach, aiming to bridge the gap between clinical practice and cutting-edge research.”

Stefano Santaguida, you are Group Leader at the DEO and your lab has recently published three key papers providing an in-depth view of basic mechanisms of tumorigenesis, showing how unveiling basic cell mechanisms can offer critical insights for applied research. How do you think that your research gained from IEO’s research environment, including both basic science and clinical activity?

“Integrating basic and applied research within a single institution like IEO establishes a comprehensive framework for accelerating the translation of scientific discoveries into practical clinical treatments, both advancing cancer research and enhancing patient care. This integrated approach fosters collaboration across disciplines, ensuring that researchers can share resources and insights while maintaining a clear focus on clinical relevance. By breaking down traditional barriers between foundational research and clinical application, this model significantly shortens the time between discovery and real-world impact. Basic

research plays a critical role in this process by providing the fundamental knowledge needed to understand complex biological systems, laying the groundwork for identifying new therapeutic targets and strategies. As a result, patient can benefits from cutting-edge innovations more rapidly, and the field of cancer research advances with the development of more effective therapies and personalized treatment strategies. This approach not only enhances the ability to address complex biological questions but also streamlines the pathway for new therapies, leading to better outcomes for patients and the broader healthcare community.”

“In conclusion – remarked Pier Giuseppe Pelicci – the integration of basic and applied research within a single institute like IEO provides a powerful platform for accelerating the translation of scientific discoveries into clinical practice. By fostering collaboration, sharing resources, and ensuring clinical relevance, this approach can significantly improve patient outcomes and advance the field of cancer research. In a broader view, basic/translational research, defined as the investigation of the basic cell mechanisms, in a physiological and pathological context, being either curiosity-driven or clinically-oriented, is fundamental for the ultimate goal of the development of novel therapeutic approaches. Nation-wide, potentiating Italian ERC-like programs offering funding to specifically support mechanism-oriented research is critical, both financially and to send a clear signal to the whole scientific community about the importance attributed to fundamental research.”

What's new from IEO Researchers?

Sex and gender in biomedical research – a podcast.

Experimental evidence indicate that sex and gender can affect research results. Although historically medicine considered the male as the standard subject in research and clinics, more recently the biomedical field has accepted the existence of differences between genders influencing disease course, symptoms, response to therapy, risk and incidence, in different pathological conditions. The increasing evidence led to greater awareness of the relevance of such differences and thus the growing inclusion of sex and gender as biological variables in scientific research.

However, despite the remarkably increased awareness and communication on the subject in the recent years, there is still much to do and different national and international programs are committed in promoting awareness, in order to encourage adoption of adequate measures for accurate and personalized research and clinical practice.

In this context, in the frame of the *"Integrating Gender in Precision Medicine"* project, funded by Fondazione Cariplo, Susanna Chiocca -PI of the dept of experimental oncology of IEO- has been part of a communication project on gender medicine, aimed at raising awareness within the scientific community about the importance of including sex and gender as biological variables in research and clinical practice, as well as promoting gender equality on the workplace within the research community. The project includes a podcast, *"Genericamente"*, in six episodes, in which physicians and researchers committed to the diffusion of gender medicine explain fundamental concepts, describe the current situation and express their point of view.

In the six episodes, Paolo Maugeri and Giuseppe Schiavone interview Susanna Chiocca –director of the project–, Camilla Gaiaschi –researcher at the dept of human and social sciences of the university of Salento, where she teaches Methods and techniques of social research–, Marialuisa Appetecchia –director of the unit of oncological endocrinology at the national tumor institute

"Regina Elena" IFO IRCCS in Rome and member of the observatory on gender medicine at the ISS, as IRCCS representative–, Elvira Grandone -associate professor in gynecology and obstetrics at the

Sex and gender – the definition.

In everyday language, the words "sex" and "gender" are often used interchangeably, although they actually mean two different concepts. "Sex" refers to the biological features (e.g. chromosomes) of an individual at birth, whereas "gender" refers to behaviors, lifestyles, experiences, social roles, attitude towards disease and pain perception of an individual. Sex and gender are tightly interconnected human traits, influencing each other during an individual lifetime. Given the difficulty in distinguishing the two aspects and considering their differential impact on human health and disease, people often simply refer to these concepts as the "sex and gender issue".

dept of medical and surgical sciences of the university of Foggia and in charge of the research unit of Hemostasis and thrombosis of the IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza in San Giovanni Rotondo–, Nicola Fazio –director of the IEO program on neuroendocrine and digestive tract tumors. Sara Gandini, Aurora Gaeta, Lavinia Ghiani, Oriana D'eccelesiis of IEO were also involved in the project.

The guests discuss numerous aspects linked to sex and gender issue in biomedical research.

Gender medicine – where are we? Scientific evidence support the need to include sex/gender as variables in biomedical research, underlining biological differences between males and females influencing disease incidence/course, symptoms, response to drugs. While acknowledging the long way ahead, the guests underline the goals achieved so far, highlighting the new editorial

policies of some journals that rendered mandatory the inclusion of sex and gender dimension in research articles, as well as the new rules of different funding bodies about the inclusion of sex and gender among the prerequisites in research projects submitted for funding. They underline that, although the sex and gender dimension is not homogeneous considered across different research institutes, many scientist have become increasingly curious about the issue, with the organization of *ad hoc* events of dissemination within scientific meetings, underlining the importance of informing and discussing to increase awareness and thus integrate sex and gender in research. They also highlight the importance of disseminating such information especially among very young people, who show a different sensitivity on the subject.

The covid19 pandemic represented a further example of the importance of this issue, underlining the differential influence of sex/gender on disease course (for instance, regarding the differences in terms of incidence of thromboembolism) and at the same time the absence of systematic studies stratified by sex.

Sex/gender dimension in oncology: From IEO, human papilloma virus (HPV)-induced tumors and neuroendocrine tumors.

Susanna Chiocca –director of the Viruses and Cancer research unit at the department of experimental oncology of IEO– mentions how her research work on HPV opened her professional life to the sex and gender issue in biomedical research. Initially discovered as a risk factor for cervix cancer, HPV virus then emerged as a potential cause of oropharyngeal tumors, thus moving from a strictly female risk factor to a tumoral risk factor for both genders, until changing the clinical guidelines and advising HPV vaccine, initially exclusively for females, also to males. She explains how that encouraged her to pay attention to sex and gender-related aspects in research, for more accurate research results.

Nicola Fazio –clinician and researcher at IEO– discussed the sex and gender issue in relation to neuroendocrine tumors, highlighting that nowadays data in this context are scarce, highlighting the poor attention, at least until the most recent years, to the topic. Few studies suggest a putative greater prevalence among

women of neuroendocrine tumors of appendix and lung; however, the biological (sex-related) or



Susanna Chiocca

cultural (gender-related) underlying reasons are poorly known. Information regarding potential differences in terms of response to treatment are also scant, but preliminary data collected within his clinical/research unit highlighted putative differences in terms of toxicity between men and women that may be worthy of further investigation. In a training context, he suggests that presenting the topic with a less ideologic and more pragmatic perspective, aiming to collect robust epidemiological data, may be helpful. Furthermore, a greater organization in research institutes may contribute to aid clinicians in leading a sex/gender-weighted research.

Gender medicine - regulatory aspects in Italy.

The interviews provide an overview on Italian position on the path towards the application of gender medicine. Indeed, in Italy gender medicine has started to be considered starting from 1998, thanks to the contribution of the Ministry of Equal Opportunities and the Ministry of Health, with the help of AIFA, AGENAS, ISS. In

2012, for the first time, gender medicine was mentioned in the regional health plan, underlining the importance of stimulating the scientific community in considering sex/gender differences to ensure adequate treatments. In 2016, the Ministry of Health redacted and diffused a document providing guidelines for the application and dissemination of gender medicine principles within the national healthcare system, *de facto* including for the first time in Italy the sex/gender parameter in the clinical setting. In 2018, the Ministry of Health established a permanent working group of IRCCS dedicated to gender medicine on the national territory, followed by the creation of an Observatory to ensure the monitoring of the activities included in this plan.

Results of the project “Integrating Gender in Precision Medicine”. The project, funded by Fondazione Cariplo, delved into two main aspects associated with sex/gender issue in the biomedical field: On one side, gender equality on the workplace, namely all facets concerning women career in the biomedical research field; on the other side, the impact of sex and gender at the clinical and scientific research level.

The Cariplo-funded project follows the European LIBRA project and, through a series of interviews to IEO clinicians and researchers, has evaluated the level of awareness on the subject.

Concerning the first aspect, the interviewed people emphasize how the “change of mind” about this issue is slower than the generational shift and that, without specific and targeted deeds, the wait is not sufficient to cancel gender biases and inequalities and reach a complete acknowledgement of women work and value, with the ensuing loss of talented people in the biomedical field. Rosalind Franklin has been mentioned as one of the first historical examples of gender inequality, with the importance of her work being underestimated as compared to that of Watson and Crick, with the missed opportunity of a Nobel prize to a woman.

Regarding the second aspect, they discuss the prejudices related to sex and gender that in the past have influenced clinical-diagnostic aspects, such as those related to the underestimation in men of symptoms associated to medical conditions such as depression or osteoporosis –commonly more frequently attributed to women and thus underdiagnosed in men–, or

those linked to cardiovascular diseases –more frequently correlated to men and thus underdiagnosed in women–, ultimately leading to inaccurate treatment.

In the research context, they underline that the lack of consideration of sex as a biological variable in biomedical research has repercussions on the research design. In preclinical research, still too often the sex of cells and animals is not noted or adequately considered in the experimental design. In clinical research, until relatively and unexpectedly recent times, women have not been included in clinical trials, thus leading to the assessment of efficacy and toxicity only in males, which has led to the withdrawal of several drugs from the market for being toxic to women. Nevertheless, despite the advancements in this direction, a recent study highlighted that only as few as 5% of the clinical studies include a sex/gender-stratified analysis (Gaeta et al., NPJ Precis Oncol 2023).

Although in IEO awareness on the importance of sex and gender as biological variables is overall rather high (IEO has been one of the first IRCCS to creating a clinical center on female health, or having created, within LIBRA, a plan for gender equality), the project highlighted points that need additional effort, challenges, obstacles and potential solutions towards the real application of gender medicine. In particular, in the frame of this project, obstacles, solutions, and good practices are divided into three categories: “micro” (concerning researchers directly), “meso” (concerning institutions), “macro” (concerning big pharma and funding bodies, policy makers, etc). The analysis revealed that, at the “micro” level, researchers often have to deal with the lack of prior evidence on the subject -precluding them to get funding-, with technical aspects (such as, for instance, the absence of male and female cell lines), or the need to double the experimental sample size, with the ensuing increase of associated costs. However, in this regard, recent studies have suggested changes of the experimental design enabling to include sex and gender variables in research, without doubling the experimental sample size and thus the associated cost, yet enabling to collect more accurate results ([Yesenia Garcia-Sifuentes, Donna L Maney, eLife 2021](#)). At the “meso” level, the study highlighted the need for a better organization of the institutes, which could allow for the inclusion of the sex/gender dimension by

the research offices (clinical trial offices), as well as the active involvement of research offices, which may play a key role in promoting the inclusion of the sex/gender dimension through training programs (and the redaction of a checklist for preclinical and clinical research purposes). Overall, the study underlined that strengthening awareness on the subject, through structured training programs, in the frame of PhD schools or existing training events (e.g. grand rounds), may be of great help. Finally, at the “macro” level, the project suggests the importance of making gender policies homogeneous at the international level -by creating coordination tables- and promoting short duration discovery projects enabling to collect the experimental evidence needed to pose an appropriate scientific question.

Finally, the interviewed people underline the importance of the subject in every aspect of the

biomedical research and the need to explore it in depth in order to produce solid scientific evidence to ultimately improve people health and quality of life. Chronic diseases are financially expensive, so such improvements would have an impact also in financial terms. Therefore, including these aspects in research is an investment that is not only worthy from an ethical point of view -for a more accurate and inclusive medicine- but also financially. In this frame, the guest underline two aspects that in this scenario can contribute in a decisive manner and have a major impact: More funds to gender medicine research and greater communication on the subject.

You can listen to the podcast here:
[Genericamente | Genere, sesso e medicina | Podcast on Spotify](#)

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO is the first specialized hospital in Italy, and it is in the world top ten according to Newsweek.



IEO has been confirmed this year, for the 5th consecutive time, the first specialized hospital in Italy, and it has entered the world top ten, according to the “[World’s Best Specialized Hospitals 2025](#)” ranking, redacted by the international magazine *Newsweek* in collaboration with the research society Statista. IEO goes from being the 16th to being the 9th in the world in the oncology field, a result that, in the year of its 30th anniversary, confirms its role as center of

excellence in Italy and worldwide. The *Newsweek* ranking is one of the most prestigious at the international level, it identifies the best specialized centers worldwide in 12 areas, and selects the top 300 for oncology and cardiology on the basis of a study involving thousands of healthcare professionals, and considering accreditations, international certifications, and the results of the Patient Reported Outcome Measures (PROMs) evaluating patient perception of their health and quality of life.

News, initiatives and events from the IEO world!

Happy birthday Proton Center – We celebrate one year of innovation, research and care.

On November 29th 2023, IEO made a revolutionary step with the opening of the proton center, becoming the first IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) in Italy to be equipped with its own proton therapy center. This achievement represents a milestone for our institute as well as for the Italian healthcare system, offering to patients access to one of the most advanced technologies in cancer care.

During its first year, the proton center treated several patients, giving them the chance to access innovative therapy. Thanks to a top-notch synchrotron, able to accelerate protons at light speed, the tumor is hit with extraordinary precision, reducing at minimum damage to the surrounding healthy tissue. This therapy offers significant clinical benefits, thus resulting to be particularly suited for tumors located in critical body sites, irregularly shaped or resistant to traditional radiotherapy.

Not only is the IEO proton center a reference center for cancer care, but it also represents excellence in scientific research, with projects aimed to improve and expand proton therapy applications. In addition to its state of the art technology, IEO proton center is characterized by an integrated approach placing the patient in the center, combining high level cancer therapies with humane and personalized assistance. The goal is to offer an environment where the patient can feel welcome, supported and safe in every phase of the therapeutic path. Today we celebrate one year of innovation, research and care, towards a future where patients can increasingly benefit from this extraordinary technology. Find out more [here](#) (Italian only).

News, initiatives and events from the IEO world!

The evolution of the IEO Clinical trial office communication: From the Newsletter to the CTO magazine.



The IEO Data Management newsletter evolves, becoming the CTO Magazine, a biannual magazine of scientific communication by the IEO clinical trial office. The CTO magazine represents an important transformation, to offer a wider and deeper view of clinical research at our institute. Click [here](#) for more information and to download the magazine (Italian only).

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO and Cureety: Together to optimize remote cancer care management.

Improving quality of life of cancer patients and ensuring remote personalized assistance: These are the main goals of the collaboration between IEO and Cureety, a leader company in digital health. Thanks to the innovative Cureety platform, a certified medical device software, patients can monitor their own health status from home, pointing out issues and symptoms directly to the clinical team, through an app.

After a first successful phase, from the beginning of 2024, over 450 patients have been followed with this technology at IEO, completing more than 4200 questionnaires. Over 91% of patients declared to be satisfied by the experience, and 94% appreciated the rapid response received. Moreover, 91% of patients deemed useful the therapeutic advice received, which promoted their active role in the management of their own care.

“Long time ago, here in IEO we have become aware of the great potential of the “e-health”, namely the use of internet and other advanced technologies for data collection and transmission to improve patients’ health and assistance –states Roberto Orecchia, IEO Scientific Director and Director of the Medical Imaging and Radiation Sciences–. The collaboration with the Cureety app goes exactly in this direction. The idea is to extend the service to all patients, to counter the sense of “abandonment” they often feel after hospital discharge due to the difficulties in speaking with their reference physicians about problems and discomfort they may experience in their daily life.”

This collaboration demonstrates the potential of e-health towards more accessible and effective assistance, reducing hospitalizations and increasing patients’ independence.

News, initiatives and events from the IEO world!

New section on IEO website: Retrospective Observational Research.



A new section dedicated to transparency and reporting for retrospective observational studies has been created on the IEO website, to offer clear information on the management of personal data and biological samples related to observational retrospective studies performed at IEO.

This new page minimizes the use of technical terms, in order to ensure content accessibility for a broad audience, including patients. The text briefly yet comprehensively describes the main aspects of the studies, such as motivations, goals and people involved. The project is the result of the work of a multidisciplinary team of IEO, constituted by research experts, physicians, bioethicists, and legal experts, in collaboration with the communication area, aimed at promoting a clear and transparent communication. Click [here](#) to see the new section (Italian only).

News, initiatives and events from the IEO world!

The EU-funded BEACON Cancer Care project.

The BEACON Cancer Care project, a biannual initiative funded by the European Union in the frame of the EU4Health program, has recently come to an end.

Coordinated by the Division of Psycho-oncology, directed by Prof. Gabriella Pravettoni, the project's main goal was the reduction of inequalities in the access to care and cancer-related information in Europe. Main project's results are a [mobile app](#), designed to support cancer patients, healthcare personnel, researchers, policy makers; a [collaborative wiki](#), collecting detailed information regarding cancer centers and available services in the different European countries; [booklets](#) created to facilitate the exploitation of the digital resources developed.

Find out more about the project [here](#) (Italian only).

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER.

Daniela Osti, Technician, Giuliana Pelicci Group.



My name is Daniela Osti, and I am from Como. I am a biologist, and my training began at the Pharmacology Department of the University of Milan, and later continued in University of Insubria. Since 2006, I have been working as a research lab technician in Giuliana Pelicci's group. I have always worked in the field of molecular oncology, and since joining IEO, I have been focused on glioblastoma, the most aggressive and still incurable brain tumor. In addition to managing the lab, I am contributing to various research projects within the group, both in supporting my colleagues and as the direct lead of some projects. Our goal is to investigate the molecular and phenotypic features driving the heterogeneity that makes glioblastoma such an aggressive and lethal tumor, while developing models and approaches with potential clinical applicability. In recent years, my main focus has been on studying extracellular vesicles circulating in the plasma of glioblastoma patients, used as a

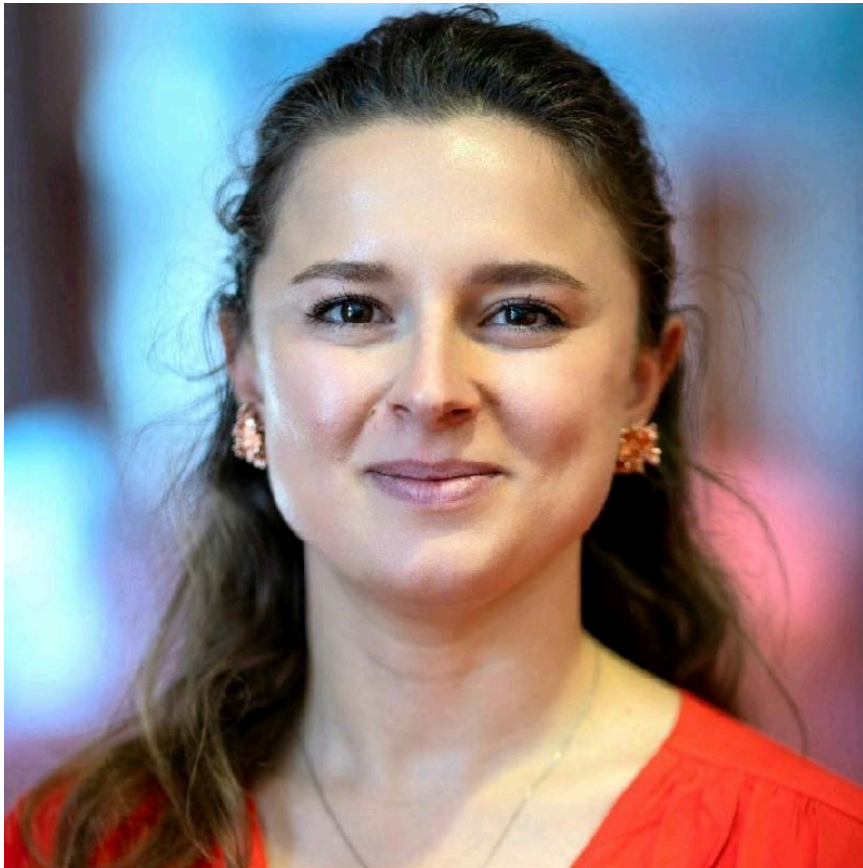
liquid biopsy tool to identify molecular signatures associated with the disease.

My work is both fascinating and complex, demanding creativity and curiosity as ideas need to be conceived, refined, and realized. Therefore, I highly value ideas, enthusiasm, expertise, and determination. Although failures outweigh successes in our experiments, it is crucial to believe in what we do. This is what I try to convey to both my younger colleagues and my son.

I strive to organize myself as efficiently as possible, trying to optimize my time. Balancing family life and commuting requires adapting to different rhythms, but at this moment both my personal and professional life remain equally important.

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER.

Elena Zaccheroni, PhD student, Giuliana Pelicci Group.



I just made it through four intense years of PhD at IEO in the group of dr. Giuliana Pelicci. Here I study Glioblastoma, focusing on the characterization of plasma Extracellular Vesicles and their cargo of nucleic acids and proteins. My aim is to understand if and how they can be informative regarding the parental tumor, and exploit them as a reliable liquid biopsy tool for tumor detection and monitoring. I find this approach to the non-invasive and personalized care of GBM patients extremely fascinating and challenging at once. Despite the disproportion between ups and downs during these years, I believe we did incredible steps forward in the brightly dark topic of liquid biopsy and Extracellular Vesicles.

While writing, I am in Stockholm as a visiting researcher at Karolinska Institutet in the lab of prof. Samir El Andaloussi. As you may understand, I feel the need to move, physically and geographically, quite often. This is also why I do science, for the opportunity of travelling to share and learn, give and get. Before starting a PhD in Milan, I did a Master degree in Cellular and Molecular Biotechnologies in Trento, and before that I got my bachelor in Biosciences and Biotechnologies between Camerino, a lovely little town in the region of Marche, and Strasbourg. Needless to say that I was not born nor raised in either of these places, perfectly in line with my relentless will of change.

IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER.

Fiorenza Lotti, Researcher, Lanfrancone Group.



I'm Fiorenza Lotti and I'm a researcher in the "Modelling and targeting metastatic melanoma" Unit directed by Luisa Lanfrancone. I graduated in Biology at the Sapienza University and I completed my PhD at the ISS in Rome. During my PhD studies, I developed an extensive experience in cancer stem cell isolation and characterization with the aim of finding new molecular targets for the development of innovative cancer therapies. To pursue my interest in cancer stem cell biology and my desire to have an experience abroad, I did my Post-doc at the Lerner Research Institute in Cleveland (Ohio), funded by the Italy-USA oncoproteomic fellowship. Based on the overarching hypothesis that cancer stem cells are maintained in a dynamic tumor microenvironment that evolves during therapy, I considered the double-edged effects of chemotherapy both on the tumor stroma and on the

selection of resistant colon cancer stem cells. Having the opportunity to work in different international labs it's definitely something I really recommend to everyone who wants to grow as a scientist. When I came back to Italy, I wanted to pursue a new research field at the Campus Bio-Medico in Rome in collaboration with neurologists and bio-engineers. In such an interdisciplinary environment, I studied how to confine the foreign body reaction resulting from the neural interface between the peripheral nervous system and superior limb cybernetic prosthesis. It was 2018 when I decided to come back to my first research passion, cancer biology. I moved to Milan where I joined the Dr Lanfrancone's lab and I won my first "Giovani Ricercatori" grant funded by the Italian Ministry of Health with a project aimed at isolating and uncovering the role of quiescent melanoma cells in the metastatic process and in response to microenvironmental changes. Meanwhile, by using patient biopsies within projects funded by the "Alleanza contro il Cancro" (ACC) network, I had the chance to generate and implement an *ex vivo* preclinical platform for drug screening and translational studies. "Research" is definitely a concept that applies not only to my job but to my whole life, which is my most amazing experimental project.



THE BRIEFING

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

Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer. In the frame of the DESTINY-Breast03 randomized clinical trial, researchers showed that in patients previously treated with taxane and trastuzumab (anti-HER2 monoclonal antibody), trastuzumab deruxtecan (anti-HER2 monoclonal antibody conjugated to the topoisomerase I inhibitor cytotoxic molecule) treatment resulted in higher efficacy as compared to trastuzumab emtansine (anti-HER2 antibody conjugated to a different cytotoxic molecule, the microtubule-inhibitory agent DM1, derivative of maytansine), along with a manageable toxicity profile, also at longer (28 month median) followup.

Javier Cortés, Sara A Hurvitz, Seock-Ah Im, Hiroji Iwata, Giuseppe Curigliano, Sung-Bae Kim, Joanne W Y Chiu, Jose L Pedrini, Wei Li, Kan Yonemori, Giampaolo Bianchini, Sherene Loi, Giuliano S Borges, Xian Wang, Thomas Bachelot, Shunsuke Nakatani, Shahid Ashfaq, Zhengkang Liang, Anton Egorov, Erika Hamilton.

Nat Med 2024. [PMID: 38825627](#).

Addition of pembrolizumab to chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients. In the context of a phase III (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18) clinical trial, the authors showed that, in addition to increasing progression-free survival (as previously shown), addition of pembrolizumab to chemoradiotherapy improves overall survival of newly diagnosed, high risk, locally advanced cervical cancer patients, indicating that this combined treatment may represent the new standard of care for this patient population.

Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasegawa, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias, Alejandro Acevedo, Jakub Cvek, Leslie Randall, Andrea Juliana Pereira de Santana Gomes, Fernando Contreras Mejía, Limor Helpman, Hüseyin Akıllı, Jung-Yun Lee, Valeriya Saevets, Flora Zagouri, Lucy Gilbert, Jalid Sehouli, Ekkasit Tharavichitkul, Kristina Lindemann, Nicoletta Colombo, Chih-Long Chang, Marketa Bednarikova, Hong Zhu, Ana Oaknin, Melissa Christiaens, Edgar Petru, Tomoka Usami, Peng Liu, Karin Yamada, Sarper Toker, Stephen M Keefe, Sandro Pignata, Linda R Duska; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators.

Lancet 2024. [PMID: 39288779](#).

Gene expression-based profiling of laryngeal dysplasia. Gene expression analysis of different laryngeal dysplasia samples revealed the dysregulation associated with the diverse lesion behaviors, distinguishing progressive versus more stable condition, namely those aggressive and likely relapsing vs those slowly progressing and more treatable; it unraveled as well the role of the microenvironment and the immune system, potentially informing, in the future, clinical decision-making and personalized treatment approaches.

Fausto Maffini, Daniela Lepanto, Francesco Chu, Marta Tagliabue, Davide Vacirca, Rita De Berardinis, Sara Gandini, Silvano Vignati, Alberto Ranghiero, Sergio Taormina, Alessandra Rappa, Maria Cossu Rocca, Daniela Alterio, Susanna Chiocca, Massimo Barberis, Lorenzo Preda, Fabio Pagni, Nicola Fusco, Mohssen Ansarin.

Int J Mol Sci 2024. [PMID: 39273632](#).

The prognostic power of gene assays for patient stratification. In this review the authors provide an overview of the current employment of genomic tests for the definition of the risk in HER2-positive breast cancer patients, predicting complete response in patients undergoing neoadjuvant therapy, and highlighting the useful role of multigene assays in patient clinical management.

Pier Paolo M Berton Giachetti, Elisa Giordano, Beatrice Taurelli Salimbeni, Dario Trapani, Giuseppe Curigliano.

Curr Opin Oncol 2024. [PMID: 39246178](#).

A 27-gene signature predicting sensitivity to immune checkpoint inhibitors in breast cancer patients. In the frame of the neoTRIPaPDL1 clinical study, the authors showed the predictive power of a gene signature including 27 genes, whose expression levels identified, independently from PDL1 expression, advanced stage breast cancer patients benefiting from neoadjuvant atezolizumab-based therapy.

Matteo Dugo, Chiun-Sheng Huang, Daniel Egle, Begoña Bermejo, Claudio Zamagni, Robert S Seitz, Tyler J Nielsen, Marc Thill, Antonio Antón-Torres, Stefania Russo, Eva Maria Ciruelos, Brock L Schweitzer, Douglas T Ross, Barbara Galbardi, Richard Greil, Vladimir Semiglazov, Balázs Györffy, Marco Colleoni, Catherine M Kelly, Gabriella Mariani, Lucia Del Mastro, Olivia Blasi, Maurizio Callari, Lajos Pusztai, Pinuccia Valagussa, Giuseppe Viale, Luca Gianni, Giampaolo Bianchini.

Clin Cancer Res 2024. [PMID: 39308141](#).

Molecular tumor boards: Results demonstrating their usefulness in patient management. The authors conducted a real world, retrospective, single-institution analysis to assess the clinical impact of discussing patient genomic data in the frame of molecular tumor boards.

Luca Boscolo Bielo, Elena Guerini Rocco, Edoardo Crimini, Matteo Repetto, Mariano Lombardi, Cristina Zanzottera, Gaetano Aurilio, Massimo Barberis, Carmen Belli, Yinxiu Zhan, Elena Battaiotto, Jalissa Katrini, Renato Marsicano, Paola Zagami, Beatrice Taurelli Salimbeni, Angela Esposito, Dario Trapani, Carmen Criscitiello, Nicola Fusco, Antonio Marra, Giuseppe Curigliano.

Breast Cancer Res Treat 2024. [PMID: 39476312](#).

Liquid biopsy for the prediction of metastatic potential. Through the analysis of genetic mutations in circulating tumor cells (CTCs), the authors proved the potential of CTC analysis for the identification of high risk breast cancer patients, more likely to metastasize.

Elena Marino, Cristian Mauro, Elena Belloni, Marco Picozzi, Valentina Favalli, Maria Cristina Cassatella, Laura Zorzino, Luciano Giacò, Pier Giuseppe Pelicci, Massimo Barberis, Maria Teresa Sandri, Loris Bernard.

Biochem Biophys Rep 2024. [PMID: 39282094](#).

Antibody-drug conjugates (ADC) in combination therapies - a review. In this review, the authors report current scientific evidence regarding ADC-based combination therapies and sequence of administration for an optimal clinical outcome in metastatic breast cancer patients.

Lorenzo Guidi, Laura Boldrini, Dario Trapani, Giuseppe Curigliano.

Curr Opin Oncol 2024. [PMID: 39246172](#).

Antibody-drug conjugates (ADC) in HER2-mutated solid tumors - a review. The authors provide in this review an overview of the available preclinical and clinical data regarding the use of the ADC Trastuzumab-deruxtecan, with main emphasis on early-phase ongoing trials evaluating the potential increased efficacy in combination therapies.

Crimini Edoardo, Curigliano Giuseppe.

Expert Opin Investig Drugs 2024. [PMID: 38967422](#).

Immune checkpoint inhibitors (ICI) for inflammatory breast cancer. Through a multicenter, international, retrospective clinical trial, the authors investigated the efficacy of ICI plus chemotherapy for the treatment of metastatic inflammatory breast cancer, which is a rare yet the most aggressive cancer subtype. Their study revealed that, despite the increased patient survival upon treatment with ICI and

chemotherapy as compared to the standard chemotherapy alone, patient outcome was still unexpectedly poor when considering the encouraging preclinical data, indicating that further studies are needed.

Carmine Valenza, Dario Trapani, Paola Zagami, Gabriele Antonarelli, Luca Boscolo Bielo, Eleonora Nicolò, Joana Mourato Ribeiro, Lorenzo Guidi, Carolina Reduzzi, Martina Spotti, Laura Adamoli, Javier Cortès, Barbara Pistilli, Sara M Tolaney, Naoto Ueno, Rachel M Layman, Massimo Cristofanilli, Lisa A Carey, Elisabetta Munzone, Carmen Criscitiello, Filipa Lynce, Wendy A Woodward, Giuseppe Curigliano.

Eur J Cancer 2024. [PMID: 39486164](#).

Abbreviated Breast MRI (AB-MRI) vs Full Protocol MRI (FP-MRI): Through a meta-analysis, the evaluation of diagnostic accuracy in breast cancer patients. Through a meta-analysis of 11 studies, the authors found significant differences in sensitivity between the two approaches, whereas specificity was unchanged, suggesting that while AB-MRI appears useful in high risk scenarios, due to shorter acquisition time, because of its reduced sensitivity it may not be employed alone for diagnostic scopes until further protocol improvements.

Filippo Pesapane, Ottavia Battaglia, Anna Rotili, Giulia Gnocchi, Oriana D'Ecclesiis, Federica Bellerba, Silvia Penco, Giulia Signorelli, Luca Nicosia, Chiara Trentin, Valeria Dominelli, Francesca Priolo, Anna Bozzini, Sara Gandini, Enrico Cassano.

Br J Radiol 2024. [PMID: 39400335](#).

Increasing quality of life of breast cancer survivors through psychological interventions. In this study, the authors evaluated the impact of psychological support dealing with body image concerns in breast cancer survivors. Results suggest that while such interventions appeared to increase social anxiety related to awareness of body image issues, nonetheless they helped in managing body image-related emotions.

Valeria Sebri, Giulia Rosa Policardo, Gabriella Pravettoni.

Front Psychol 2024. [PMID: 39346514](#).

Partial re-irradiation to control breast cancer local recurrence. The authors show that local recurrence after conserving breast cancer surgery, can be efficiently managed with irradiation with intensity modulated radiotherapy (with a hypofractionated scheme), with an acceptable toxicity profile, offering a valid therapeutic option, although longer follow-ups are needed.

Maria Cristina Leonardi, Simona Arculeo, Samuele Frassoni, Maria Alessia Zerella, Marianna Alessandra Gerardi, Cristiana Fodor, Paolo Veronesi, Viviana Enrica Galimberti, Francesca Magnoni, Ekaterina Milovanova, Damaris Patricia Rojas, Samantha Dicuonzo, Anna Morra, Mattia Zaffaroni, Maria Giulia Vincini, Federica Cattani, Vincenzo Bagnardi, Roberto Orecchia, Barbara Alicja Jereczek-Fossa.

Pract Radiat Oncol 2024. [PMID: 39069002](#).

Coenzyme Q10 (CoQ10) in breast cancer progression and response to treatment. The authors showed that CoQ10 is involved in the mechanical properties of breast cancer cell membranes, affecting membrane fluidity, and thus cell stiffness, in turn influencing cell migration, breast cancer progression and metastatic dissemination, offering a potential new drug target.

Giovanni Tosi, Alessandro Paoli, Gaia Zuccolotto, Emilia Turco, Manuela Simonato, Daniela Tosoni, Francesco Tucci, Pietro Lugato, Monica Giomo, Nicola Elvassore, Antonio Rosato, Paola Cogo, Salvatore Pece, Massimo M Santoro.

Nat Commun 2024. [PMID: 39294175](#).

Combined Abemaciclib and endocrine therapy: Results of a retrospective real world clinical trial. Researchers investigated the potential interaction -and thus possible reduced efficacy or toxicity- of abemaciclib (a CDK4/6 kinase inhibitor) and endocrine therapy in HR+/HER2- advanced breast cancer patients from 12 Italian hospitals. The study confirmed, in a real world setting, safety and unchanged efficacy of the combined abemaciclib and endocrine therapy treatment (even in the elderly population and patients with comorbidities).

Simone Scagnoli, Simona Pisegna, Angela Toss, Roberta Caputo, Michelino De Laurentiis, Michela Palleschi, Ugo de Giorgi, Enrico Cortesi, Agnese Fabbri, Alessandra Fabi, Ida Paris, Armando Orlandi, Giuseppe Curigliano, Carmen Criscitiello, Ornella Garrone, Gianluca Tomasello, Giuliana D'Auria, Patrizia Vici, Enrico Ricevuto, Federica Domati, Claudia Piombino, Sara Parola, Roberta Scafetta, Alessio Cirillo, Beatrice Taurelli Salimbeni, Francesca Sofia Di Lisa, Lidia Strigari, Robert Preissner, Maurizio Simmaco, Daniele Santini, Paolo Marchetti, Andrea Botticelli.

NPJ Breast Cancer 2024. [PMID: 39019916](#).

ESR1 mutation testing in liquid biopsy of HR+/HER2- metastatic breast cancer patients. In this review, the authors explain the rationale for ESR1 mutation -which can lead to resistance to endocrine therapy- testing in metastatic breast cancer patients, critically examine the current guidelines for ESR1 testing in liquid biopsy, and propose a model for the optimized reporting of the results of ESR1 testing in these patients.

Elena Guerini-Rocco, Konstantinos Venetis, Giulia Cursano, Eltjona Mane, Chiara Frascarelli, Francesco Pepe, Mariachiara Negrelli, Edoardo Olmeda, Davide Vacirca, Alberto Ranghiero, Dario Trapani, Carmen Criscitiello, Giuseppe Curigliano, Christian Rolfo, Umberto Malapelle, Nicola Fusco.

Crit Rev Oncol Hematol 2024. [PMID: 38917944](#).

Liquid biopsy for the management of HER2+ breast cancer patients - a review. The authors discuss the potential and the challenges to be overcome towards the routine employment of liquid biopsy (circulating tumor DNA and circulating tumor cells) for patient stratification and disease monitoring, in both early and advanced breast cancer, to ultimately optimize patient care.

Eleonora Nicolò, Caterina Gianni, Giuseppe Curigliano, Carolina Reduzzi, Massimo Cristofanilli.

Curr Opin Oncol 2024. [PMID: 39011731](#).

Liquid biopsy in neuroendocrine neoplasms. The authors performed a systematic review of studies focusing on the use of liquid biopsy as a diagnostic tool for neuroendocrine neoplasms. Their literature analysis showed that while the analysis of circulating tumor cells have some limitations (due to the poor shedding), circulating tumor DNA is informative for high grade neoplasms, and mRNA and miRNAs offer high sensitivity and specificity in diagnostic and prognostic settings. Further validation, in the frame of prospective studies, and guidelines, along with advances in sequencing technologies, may foster its exploitation in the clinical setting.

Catarina Almeida, Lorenzo Gervaso, Gianmaria Frigè, Francesca Spada, Lavinia Benini, Chiara Alessandra Cella, Luca Mazzearella, Nicola Fazio.

Cancers (Basel) 2024. [PMID: 39409968](#).

Liquid biopsy for the management of HER2-positive breast cancer. In this review, the authors report the most recent findings regarding the exploitation of liquid biopsy for the management of HER2-positive breast cancer patients. The current scientific evidence remarks the potential of liquid biopsy for patient prognosis, disease monitoring, estimation of response to treatment, detection of minimal residual disease and overall in disease management. However, challenges must be faced and issues circumvented for a full exploitation of liquid biopsy in the clinical setting, for the management of HER2-positive breast cancer patients.

Eleonora Nicolò, Caterina Gianni, Giuseppe Curigliano, Carolina Reduzzi, Massimo Cristofanilli.

Curr Opin Oncol 2024. [PMID: 39011731](#).

Liquid biopsy for the prediction of metastatic potential. Through the analysis of genetic mutations in circulating tumor cells (CTCs), the authors proved the potential of CTC analysis for the identification of high risk breast cancer patients, more likely to metastasize.

Elena Marino, Cristian Mauro, Elena Belloni, Marco Picozzi, Valentina Favalli, Maria Cristina Cassatella, Laura Zorzino, Luciano Giacò, Pier Giuseppe Pelicci, Massimo Barberis, Maria Teresa Sandri, Loris Bernard.

Biochem Biophys Rep 2024. [PMID: 39282094](#).

Characterization of HER2-negative and HER2-low breast cancers with BRCA1/2 germline mutation in young women. The authors investigated the frequency and survival of young patients (<40yo) with breast cancer characterized by low or null expression of HER2 and pathogenic germline mutation in BRCA1/2 genes. The results showed that, in this patient cohort, HER2-low-related disease was less frequent and with a better prognosis, and more frequently linked to BRCA2 mutation and luminal-like disease.

Francesco Schettini, Eva Blondeaux, Chiara Molinelli, Raphaëlle Bas, Hee Jeong Kim, Antonio Di Meglio, Rinat Bernstein Molho, Sabine C Linn, Katarzyna Pogoda, Estela Carrasco, Kevin Punie, Elisa Agostinetti, Nerea Lopetegui-Lia, Kelly-Anne Phillips, Angela Toss, Christine Rousset-Jablonski, Marion Acheritogaray, Alberta Ferrari, Shani Paluch-Shimon, Robert Fruscio, Wanda Cui, Stephanie M Wong, Claudio Vernieri, Maria Vittoria Dieci, Alexios Matikas, Mariya Rozenblit, Cynthia Villarreal-Garza, Laura De Marchis, Fabio Puglisi, Leonor Vasconcelos de Matos, Monica Mariño, Luis Teixeira, Rossella Graffeo, Alessia Rognone, Alessandra Chirco, Nicoleta Antone, Yara Abdou, Maximilian Marhold, Ivana Božović-Spasojević, Alfonso Cortés Salgado, Luca Carmisciano, Marco Bruzzzone, Giuseppe Curigliano, Aleix Prat, Matteo Lambertini.
Cancer 2024. [PMID: 38752572](#).

Identifying premenopausal HR+ breast cancer patients most likely to benefit from ovarian function suppression (OFS) with oral endocrine therapy. Due to the adverse effects associated with OFS with oral endocrine therapy, the identification of prognostic factors is highly needed, enabling to administer this adjuvant therapy only to most likely responders. The authors showed the prognostic value of BCI (breast cancer index: a gene expression-based signature): Patients with BCI-low benefited more from OFS with oral endocrine therapy than those with BCI-high.

Ruth M O'Regan, Yi Zhang, Gini F Fleming, Prudence A Francis, Roswitha Kammler, Giuseppe Viale, Patrizia Dell'Orto, Istvan Lang, Meritxell Bellet, Herve R Bonnefoi, Carlo Tondini, Federica Villa, Antonio Bernardo, Eva M Ciruelos, Patrick Neven, Per Karlsson, Bettina Müller, Wolfram Jochum, Khalil Zaman, Silvana Martino, Charles E Geyer Jr, Katarzyna J Jerzak, Nancy E Davidson, Robert E Coleman, James N Ingle, Marion T van Mackelenbergh, Sherene Loi, Marco Colleoni, Catherine A Schnabel, Kai Treuner, Meredith M Regan.
JAMA Oncol 2024. [PMID: 39145953](#).

In post-menopausal women, adiponectin levels predict breast cancer risk. The authors observed that higher adiponectin levels correlated with 40% lower risk of breast cancer in postmenopausal women, independently from the body mass index, suggesting that, in these women, increasing adiponectin levels might be a strategy for breast cancer prevention.

Debora Macis, Federica Bellerba, Valentina Aristarco, Harriet Johansson, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Matteo Lazzeroni, Ivana Sestak, Jack Cuzick, Andrea DeCensi, Bernardo Bonanni, Sara Gandini.
Nutrients 2024. [PMID: 38999846](#).

Combination treatments in breast cancer - a review. The combination of the most recently discovered therapeutics -such as immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugates, tyrosine kinase inhibitors and PARP inhibitors- for the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) patients is likely to significantly improve patient clinical outcome. This review summarizes and discusses the state of the art regarding clinical testing of these drugs as part of combination treatments aimed at optimizing efficacy.

Gilda Gaudio, Enzo Martino, Gloria Pellizzari, Matteo Cavallone, Grazia Castellano, Abeid Omar, Lika Katselashvili, Dario Trapani, Giuseppe Curigliano.
Expert Opin Biol Ther 2024. [PMID: 39360776](#).

Predicting response to treatment for organ preservation in head and neck cancers. The authors review the state of the art concerning the treatment approach of locally advanced laryngeal/hypopharyngeal tumors aimed at preserving the larynx, highlighting the urgent need of identifying robust patient-specific predictive biomarkers of therapy outcome to improve patient management and avoid unnecessary laryngectomy, with particular emphasis on the results of the PRESERVE trial.

Davide Mattavelli, Gunnar Wichmann, Davide Smussi, Alberto Paderno, Maria Serrahima Plana, Ricard Nin Mesia, Micaela Compagnoni, Alessandro Medda, Susanna Chiocca, Stefano Calza, Yinxiu Zhan, Carla Rognoni, Rosanna Tarricone, Erika Stucchi, Luigi Lorini, Cristina Gurizzan, Ksenia Khelik, Eivind Hovig, Andreas Dietz, Cesare Piazza, Paolo Bossi.

Front Oncol 2024. [PMID: 39165689](#).

Validation of predictive radiomic models in head and neck cancer. Through a retrospective multicenter study, the authors assessed the validity/predictive potential of their radiomic models previously developed on the basis of MRI images to predict outcome in oral tongue squamous cell carcinoma.

Marta Tagliabue #, Francesca Ruju #, Chiara Mossinelli, Aurora Gaeta, Sara Raimondi, Stefania Volpe, Mattia Zaffaroni, Lars Johannes Isaksson, Cristina Garibaldi, Marta Cremonesi, Anna Rapino, Susanna Chiocca, Giacomo Pietrobon, Daniela Alterio, Giuseppe Trisolini, Patrizia Morbini, Vittorio Rampinelli, Alberto Grammatica, Giuseppe Petralia, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Lorenzo Preda, Marco Ravanelli, Roberto Maroldi, Cesare Piazza, Marco Benazzo, Mohssen Ansarin.

Radiol Med 2024. [PMID: 39096355](#).

The gut microbiome between diet and colorectal cancer. By assessing the relation between a given dietary regimen and a colorectal cancer (CRC)-related microbiome signature, especially for tumors presenting detectable *F nucleatum*, *pks+E coli*, and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* within the tissue, research provide evidence indicating the role of the gut microbiome in mediating the effect of a poor dietary regimen on CRC risk.

Kai Wang, Chun-Han Lo, Raaj S Mehta, Long H Nguyen, Yiqing Wang, Wenjie Ma, Tomotaka Ugai, Hidetaka Kawamura, Satoko Ugai, Yasutoshi Takashima, Kosuke Mima, Kota Arima, Kazuo Okadome, Marios Giannakis, Cynthia L Sears, Jeffrey A Meyerhardt, Kimmie Ng, Nicola Segata, Jacques Izard, Eric B Rimm, Wendy S Garrett, Curtis Huttenhower, Edward L Giovannucci, Andrew T Chan, Shuji Ogino, Mingyang Song.

Gastroenterology 2024. [PMID: 39117122](#).

Colorectal cancer-associated microorganism Porphyromonas gingivalis induces a protumoral phenotype in iNKT cells and within the tumor immune microenvironment. The authors show, through in vitro and in vivo experiments, that Porphyromonas gingivalis reduces the cytotoxic activity of iNKT cells (through the increased expression of CHI3L1 protein), ultimately promoting colorectal cancer progression. Consistently, neutralization of CHI3L1 protein restores iNKT activity, indicating the potential therapeutic targeting of this mechanism to restore antitumor immunity.

Angélica Díaz-Basabe, Georgia Lattanzi, Federica Perillo, Chiara Amoroso, Alberto Baeri, Andrea Farini, Yvan Torrente, Giuseppe Penna, Maria Rescigno, Michele Ghidini, Elisa Cassinotti, Ludovica Baldari, Luigi Boni, Maurizio Vecchi, Flavio Caprioli, Federica Facciotti, Francesco Strati.

Gut Microbes 2024. [PMID: 39132842](#).

Vitamin A metabolites between a healthy diet and the gut microbiota. Through the analysis of potential correlations between the gut microbiota and vitamin A metabolites, such as 2 retinoids (retinol and oxoretinoic acid) and 4 carotenoid metabolites, the authors showed that i) carotenoids -but not retinoids- strongly correlate with gut microbiome composition (alpha diversity); ii) circulating levels of carotenoids positively correlate with the abundance of gut microbiota bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii* and *Coprococcus eutactus*, while negatively correlate with gut bacteria previously linked with inflammation; iii) microbiota composition partially predicts the circulating (but not fecal) levels of these compounds; iv) the effect of a healthy diet on gut microbiome alpha diversity is partly mediated by the level of carotenoid compounds.

Ana M Valdes #, Panayiotis Louca #, Alessia Visconti, Francesco Asnicar, Kate Bermingham, Ana Nogal, Kari Wong, Gregory A Michelotti, Jonathan Wolf, Nicola Segata, Tim D Spector, Sarah E Berry, Mario Falchi, Cristina Menni.

BMC Med 2024. [PMID: 39113058](#).

Best practices for microbiome research. In this review, the authors provide guidelines to standardize collection, sample handling, analysis and management of microbiome data, with main focus on the sport context, to enhance data quality and ultimately contribute to get a better understanding of causal relations between microbiome and human physiology and health.

Laura Mancin, Antonio Paoli, Sara Berry, Javier T Gonzalez, Adam J Collins, Maria Antonia Lizarraga, Joao Felipe Mota, Nicola Segata, Ian Rollo.

Cell Rep Med 2024. [PMID: 39368478](#).

An AI model to extract information from electronic medical records. The authors developed and validated a natural language processing model able to automatically extract, with high accuracy, clinical data (namely relevant parameters found in pathology reports) from electronic medical records (breast cancer pathology reports), thus allowing to eliminate time-consuming manual data extraction.

Elisabetta Munzone, Antonio Marra, Federico Comotto, Lorenzo Guercio, Claudia Anna Sangalli, Martina Lo Cascio, Eleonora Pagan, Davide Sangalli, Ilaria Bigoni, Francesca Maria Porta, Marianna D'Ercole, Fabiana Ritorti, Vincenzo Bagnardi, Nicola Fusco, Giuseppe Curigliano.

JCO Clin Cancer Inform 2024. [PMID: 39137368](#).

Artificial intelligence (AI) in lung cancer management - an opinion article. The authors provide a brief overview of AI history and its application in the lung cancer field, underlining the current challenges towards the full exploitation of such powerful tools.

Luca Bertolaccini, Juliana Guarize, Cristina Diotti, Stefano Maria Donghi, Monica Casiraghi, Antonio Mazzella, Lorenzo Spaggiari.

Front Oncol 2024. [PMID: 39372866](#).

Pharmacogenetics in Italy. In this review, the authors offer an overview of the current Italian pharmacogenomics landscape, namely the field of precision medicine related to the influence of gene sequence on the response to drugs, and discuss the current challenges in the implementation of pharmacogenetic testing in the clinical practice in the Italian healthcare system and how to overcome them.

Matteo Floris #, Antonino Moschella #, Myriam Alcalay, Annalaura Montella, Matilde Tirelli, Laura Fontana, Maria Laura Idda; Pharmacogenomics Working Group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU); Paolo Guarnieri, Mario Capasso, Corrado Mammì, Paola Nicoletti, Monica Miozzo.

Hum Genomics 2024. [PMID: 38987819](#).

Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. The authors provide evidence of the superior efficacy of the ONKOTEV model as compared to the Khorana score in the identification of cancer patients to be administered anticoagulant prevention therapy.

Chiara Alessandra Cella, Benjamin Djulbegovic, Iztok Hozo, Florian Lordick, Vincenzo Bagnardi, Samuele Frassoni, Lorenzo Gervaso, Nicola Fazio.

Eur J Cancer 2024. [PMID: 39142210](#).

In a review, the state of the art on preclinical development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and clinical data. Although TKIs -such osimertinib- significantly improved clinical outcome for EGFR-mutated lung cancer patients, eventually resistance emerges. Therefore, to overcome osimertinib resistance, preclinical studies have been focusing on the development of new mutated EGFR-targeted drugs, and ongoing phase I and II clinical trials have been testing their efficacy. Currently available data are collected and discussed in this review.

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

Cancer Treat Rev 2024. [PMID: 39366135](#).

Pembrolizumab does not significantly increase survival in TKI-resistant EGFR-mutant metastatic lung cancer patients. In the frame of a phase III KEYNOTE-789 clinical trial, researchers showed that the addition of Pembrolizumab to chemotherapy is not effective in patients with EGFR-mutant non small cell lung cancer that progressed after standard treatment with Tyrosine kinase inhibitors.

James Chih-Hsin Yang, Dae Ho Lee, Jong-Seok Lee, Yun Fan, Filippo de Marinis, Eiji Iwama, Takako Inoue, Jerónimo Rodríguez-Cid, Li Zhang, Cheng-Ta Yang, Emmanuel de la Mora Jimenez, Jianying Zhou, Maurice Pérol, Ki Hyeon Lee, David Vicente, Eiki Ichihara, Gregory J Riely, Yiwen Luo, Diana Chirovsky, M Catherine Pietanza, Niyati Bhagwati, Shun Lu.

J Clin Oncol 2024. [PMID: 39173098](#).

Surgical procedures compared in lung cancer. In a review, the authors assess the clinical outcome of standard lobectomy (resection of the whole lobe, namely one of the 5 (right upper, middle, and lower, left upper and lower) structures of the lung) versus emerging sublobar resections (partial resection of the lobes) in (non-small cell) lung cancer patients, showing that the latter ones represent a valid option for early stage, smaller tumors.

Luca Bertolaccini, Monica Casiraghi, Clarissa Uslenghi, Cristina Diotti, Antonio Mazzella, Giovanni Caffarena, Lorenzo Spaggiari.

Expert Rev Respir Med 2024. [PMID: 38457174](#).

Nivolumab for the treatment of melanoma patients: Final 10-year results of a phase III clinical trial. The authors showed that survival of previously untreated advanced melanoma patients is significantly longer if patients are treated with nivolumab plus ipilimumab as compared to both nivolumab alone and ipilimumab alone.

Jedd D Wolchok, Vanna Chiarion-Sileni, Piotr Rutkowski, C Lance Cowey, Dirk Schadendorf, John Wagstaff, Paola Queirolo, Reinhard Dummer, Marcus O Butler, Andrew G Hill, Michael A Postow, Caroline Gaudy-Marqueste, Theresa Medina, Christopher D Lao, John Walker, Iván Márquez-Rodas, John B A G Haanen, Massimo Guidoboni, Michele Maio, Patrick Schöffski, Matteo S Carlino, Shahneen Sandhu, Céleste Lebbé, Paolo A Ascierto, Georgina V Long, Corey Ritchings, Ayman Nassar, Margarita Askelson, Melanie Pe Benito, Wenjia Wang, F Stephen Hodi, James Larkin; CheckMate 067 Investigators.

N Engl J Med 2024. [PMID: 39282897](#).

BRAF/MEK inhibitors and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. In the context of the SECOMBIT trial, the authors evaluated the efficacy of the order of administration of BRAF/MEK inhibitors encorafenib and binimetinib and the immune checkpoint inhibitors (ICI) ipilimumab and nivolumab on the control of brain metastases in unresectable melanoma patients. Results showed that the best clinical outcome is achieved by the administration of ICI followed by BRAF/MEK inhibitors.

Paolo A Ascierto, Mario Mandalà, Pier Francesco Ferrucci, Massimo Guidoboni, Piotr Rutkowski, Virginia Ferraresi, Ana Arance, Michele Guida, Evaristo Maiello, Helen Gogas, Erika Richtig, Pietro Quaglino, Céleste Lebbé, Hildur Helgadóttir, Paola Queirolo, Francesco Spagnolo, Marco Tucci, Michele Del Vecchio, Maria Gonzalez-Cao, Alessandro Marco Minisini, Sabino De Placido, Miguel F Sanmamed, Milena Casula, Jenny Bulgarelli, Marina Pisano, Claudia Piccinini, Luisa Piccin, Antonio Cossu, Domenico Mallardo, Miriam Paone, Maria Grazia Vitale, Ignacio Melero, Antonio M Grimaldi, Diana Giannarelli, Giuseppe Palmieri, Reinhard Dummer, Vanna Chiarion Sileni.

NEJM Evid 2024. [PMID: 39315864](#).

Overall survival of locally advanced cervical cancer patients treated with pembrolizumab and chemoradiotherapy: Results of a phase III clinical trial. Previously reported results showed increased progression-free survival of locally advanced cervical cancer patients treated with pembrolizumab and chemoradiotherapy (as compared to chemoradiotherapy only). In this paper, the authors report the final results on overall survival, demonstrating a significant improvement and proposing this combination therapy as the new standard of care for these patients.

Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasegawa, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias, Alejandro Acevedo, Jakub Cvek, Leslie Randall, Andrea Juliana Pereira de Santana Gomes, Fernando Contreras Mejía, Limor Helpman, Hüseyin Akıllı, Jung-Yun Lee, Valeriya Saevets, Flora Zagouri, Lucy Gilbert, Jalid Sehoul, Ekkasit Tharavichitkul, Kristina Lindemann, Nicoletta Colombo, Chih-Long Chang, Marketa Bednarikova, Hong Zhu, Ana Oaknin, Melissa Christiaens, Edgar Petru, Tomoka Usami, Peng Liu, Karin Yamada, Sarper Toker, Stephen M Keefe, Sandro Pignata, Linda R Duska; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators.
Lancet 2024. [PMID: 39288779](#).

Recommendations for next generation sequencing (NGS) use in the clinical setting for the management of lung cancer patients. In this review, the authors provide best practices and recommendations -arising from discussion between pathologists and oncologists- for NGS results reporting in a clinical setting, to make results reports fully interpretable and allowing for the selection of the best treatment approach for non-small cell lung cancer based on the tumor molecular profile.

Umberto Malapelle, Natasha Leighl, Alfredo Addeo, Dov HersHKovitz, Maximilian J Hochmair, Ola Khorshid, Florian Länger, Filippo de Marinis, Nir Peled, Brandon S Sheffield, Egbert F Smit, Santiago Viteri, Jürgen Wolf, Filippo Venturini, Richard M O'Hara Jr, Christian Rolfo.
Br J Cancer 2024. [PMID: 38750115](#).

Frequency of co-occurring driver mutations in lung cancer. The progress in genome sequencing made it easier the identification of co-occurring gene alterations. The authors conducted a retrospective analysis aimed at assessing the frequency and patterns of co-occurring driver mutations in non-small cell lung cancers, which may influence the therapeutic approach. Results showed that while being overall rare, EGFR alterations were the most frequently co-occurring, especially with ROS1 rearrangements.

Ilaria Attili, Riccardo Asnaghi, Davide Vacirca, Riccardo Adorisio, Alessandra Rappa, Alberto Ranghiero, Mariano Lombardi, Carla Corvaja, Valeria Fuorivia, Ambra Carnevale Schianca, Pamela Trillo Aliaga, Gianluca Spitaleri, Ester Del Signore, Juliana Guarize, Lorenzo Spaggiari, Elena Guerini-Rocco, Nicola Fusco, Filippo de Marinis, Antonio Passaro.
J Clin Med 2024. [PMID: 39124743](#).

Robot-assisted thoracic surgery - a retrospective analysis. The authors report their 16-year experience with the use of robot-assisted minimally invasive techniques which, in the past decades, have revolutionized thoracic surgery, by providing high definition imaging and ease of movement enabling more precise tumor dissection. The retrospective analysis of 1000 consecutive patients who underwent robot-assisted thoracic surgery at IEO showed the feasibility, the good clinical outcome and a rather short learning curve of the technique.

Monica Casiraghi, Andrea Cara, Antonio Mazzella, Lara Girelli, Giorgio Lo Iacono, Clarissa Uslenghi, Giovanni Caffarena, Riccardo Orlandi, Luca Bertolaccini, Patrick Maisonneuve, Lorenzo Spaggiari.
Lung Cancer 2024. [PMID: 39096647](#).

Sacituzumab Govitecan (SG) for the treatment of metastatic lung cancer - results of the phase III EVOKE-01 study. Although the results of the study did not reach statistical significance, the authors observed an overall improved survival in non-small cell lung cancer patients treated with SG as compared to the standard of care (namely, docetaxel); however, SG was better tolerated than docetaxel.

Luis G Paz-Ares, Oscar Juan-Vidal, Giannis S Mountzios, Enriqueta Felip, Niels Reinmuth, Filippo de Marinis, Nicolas Girard, Vipul M Patel, Takayuki Takahama, Scott P Owen, Douglas M Reznick, Firas B Badin, Irfan Cicin, Sabeen Mekan, Riddhi Patel, Eric Zhang, Divyadeep Karumanchi, Marina Chiara Garassino.
J Clin Oncol 2024. [PMID: 38843511](#).

Treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients who progressed on osimertinib - new therapeutic options are needed. Through a retrospective analysis, in a real world setting, the authors

show that new treatment options are needed for EGFR-mutated NSCLC patients who progressed under standard treatment with osimertinib, as the disease (including the metastases in the CNS) is not efficiently controlled by chemotherapy, and patient prognosis is dismal.

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

Cancers (Basel) 2024. [PMID: 39061227](#).

Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer - a retrospective analysis. The authors report the feasibility of a treatment approach involving neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy to avoid adjuvant radiotherapy in patients with (stage IB1-IIA2) cervical cancer, calling for ad hoc studies aimed at confirming such results, which may represent a valid option especially in young patients.

Giuseppe Caruso, Simone Bruni, Mariateresa Lapresa, Luigi A De Vitis, Gabriella Parma, Valentina Minicucci, Ilaria Betella, Gabriella Schivardi, Fedro Peccatori, Roberta Lazzari, William Cliby, Giovanni Damiano Aletti, Vanna Zanagnolo, Angelo Maggioni, Nicoletta Colombo #, Francesco Multinu #.

Int J Gynecol Cancer 2024. [PMID: 37949488](#).

Efficacy of Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) targeting the macroscopic bed recurrence in prostate cancer. Results of a retrospective clinical trial showed that employing SBRT to treat only the macroscopic, detectable recurrence (after prostate cancer surgical removal), rather than the whole prostate bed, is safe and effective.

Riccardo Santamaria, Mattia Zaffaroni, Maria Giulia Vincini, Lorenzo Colombi, Aurora Gaeta, Federico Mastroleo, Giulia Corrao, Dario Zerini, Riccardo Villa, Giovanni Carlo Mazzola, Sarah Alessi, Stefano Luzzago, Francesco Alessandro Mistretta, Gennaro Musi, Ottavio De Cobelli, Sara Gandini, Lukasz Kuncman, Federica Cattani, Francesco Ceci, Giuseppe Petralia, Giulia Marvaso, Barbara Alicja Jereczek-Fossa.

Life (Basel) 2024. [PMID: 39063623](#).

MRI-based tumor apparent diffusion coefficient (ADC) to predict recurrence. ADC values obtained by exploiting MRI proved to be useful to predict the risk of recurrence at 5 years in patients who underwent surgical resection of prostate tumors, indicating their potential as prognostic biomarkers.

Sarah Alessi, Roberta Maggioni, Stefano Luzzago, Paul E Summers, Giuseppe Renne, Fabio Zugni, Maddalena Belmonte, Sara Raimondi, Silvano Vignati, Francesco A Mistretta, Letizia Di Meglio, Elisa D'Ascoli, Alice Scarabelli, Giulia Marvaso, Ottavio De Cobelli, Gennaro Musi, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Giuseppe Curigliano, Giuseppe Petralia.

Radiol Med 2024. [PMID: 39014292](#).

Adverse outcome of prostatectomy in patients with leukemia history. The authors examined the adverse outcome of patients with leukemia history who underwent radical prostatectomy, showing a greater frequency of renal complications and extended hospital stays.

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

Cancers (Basel) 2024. [PMID: 39123490](#).

The set-up of a microfluidic platform to study immune cell interaction. The authors describe the set-up of a microfluidic platform that allows the co-culturing of different immune cell types, investigate their interaction, stimulate cell types separately, create chemotactic gradients. By exploiting this system, they explored T cell migration towards inflammatory macrophages, demonstrating its usefulness in studying immune cells cross-talk and migration, in different physiological and pathological contexts.

Cecilia Palma, Bianca Aterini, Erika Ferrari, Marta Mangione, Martina Romeo, Luigi Nezi, Silvia Lopa, Teresa Manzo, Paola Occhetta, Marco Rasponi.

Biofabrication 2024. [PMID: 39332448](#).

Super-resolution microscopy to study the co-localization of DNA replication and transcription. The authors developed a super resolution imaging method allowing to visualize both DNA replication and transcription, in single nuclei, in different phases of the cell cycle. By exploiting this method, they showed that replication and transcription happen at the same regions more frequently in the early S phase than in the late S phase. Moreover, PML-RARalpha oncogene activation did not significantly affect the co-localization pattern; however, it was slightly higher in the early phase, suggesting an effect of PML-RARalpha oncogene in this mechanism.

Anna Provvidenza Privitera#, Silvia Scalisi#, Greta Paternò, Elena Cerutti, Morgana D'Amico, Pier Giuseppe Pelicci, Mario Faretta, Gaetano Ivan Dellino, Alberto Diaspro, Luca Lanzanò.

Commun Biol 2024. [PMID: 39367096](#).

Novel compounds targeting SIRT1 identified. SIRT1 is a deacetylase whose (decreased) activity has been associated with aging and aging-associated diseases. The authors report the identification of a novel class of sirtuin1-activating compounds (STACs) whose efficacy, assessed in in vitro models by gene expression and metabolomic analysis, indicates their potential as future therapeutics to interfere with altered mechanisms involved in metabolic and age-associated diseases.

Sara Della Torre, Giulia Dell'Omo, Jessica Dellavedova, Luca Palazzolo, Eugenio Scanziani, Ivano Eberini, Andrea Pinto, Nico Mitro, Paola Conti, Alessandro Villa, Paolo Ciana.

Pharmacol Res 2024. [PMID: 38971269](#).

Engineering a brain parasite to deliver specific factors to the brain. To circumvent the difficulty in the synthesis of compounds capable of going through the blood-brain barrier (BBB), researchers exploited *Toxoplasma gondii* –a parasite usually contracted by ingestion that is capable of crossing the BBB and reaching the brain– to secrete specific therapeutic proteins inside the neurons. They proved efficacy of delivery in in vitro cultures, organoids and in vivo (after intraperitoneal administration), by different technological approaches.

Shahar Bracha, Hannah J Johnson, Nicole A Prankevicus, Francesca Catto, Athena E Economides, Sergey Litvinov, Karoliina Hassi, Marco Tullio Rigoli, Cristina Cheroni, Matteo Bonfanti, Alessia Valenti, Sarah Stucchi, Shruti Attreya, Paul D Ross, Daniel Walsh, Nati Malachi, Hagay Livne, Reut Eshel, Vladislav Krupalnik, Doron Levin, Stuart Cobb, Petros Koumoutsakos, Nicolò Caporale, Giuseppe Testa, Adriano Aguzzi*, Anita A Koshy*, Lilach Sheiner*, Oded Rechavi*.*

Nat Microbiol 2024. [PMID: 39075233](#).

Through a computational approach, insights into neurogenesis. The authors exploited a computational approach to infer cell type-specific changes in gene expression regulation during neurogenesis, unveiling a KLF6 transcription factor-modulated cholesterol program in outer radial glia.

Juan Moriano, Oliviero Leonardi, Alessandro Vitriolo, Giuseppe Testa, Cedric Boeckx.

Development 2024. [PMID: 39114968](#).

Food metagenomes and human gut microbiota. By integrating publicly available and newly sequenced metagenomes, the authors have generated and made open access over 10.000 food metagenomes. Analyses showed high levels of intra- and inter- variability –in terms of microbial species among food categories– and highlighted potential food-to-human transmission, likely shaping the human gut microbiome. These data support future uses of metagenomics for food quality control and safety.

Niccolò Carlino, Aitor Blanco-Míguez, Michal Punčochář, Claudia Mengoni, Federica Pinto, Alessia Tatti, Paolo Manghi, Federica Armanini, Michele Avagliano, Coral Barcenilla, Samuel Breselge, Raul Cabrera-Rubio, Inés Calvete-Torre, Mairéad Coakley, José F Cobo-Díaz, Francesca De Filippis, Hrituraj Dey, John Leech, Eline S Klaassens, Stephen Knobloch, Dominic O'Neil, Narciso M Quijada, Carlos Sabater, Sigurlaug Skirnisdóttir, Vincenzo Valentino, Liam Walsh; MASTER EU Consortium; Avelino Alvarez-Ordóñez, Francesco Asnicar, Gloria Fackelmann, Vitor Heidrich, Abelardo Margolles, Viggó Thór Marteinsson, Omar Rota Stabelli, Martin Wagner, Danilo Ercolini, Paul D Cotter, Nicola Segata, Edoardo Pasolli.

Cell 2024. [PMID: 39214080](#).

A cup of coffee to understand the link between food and gut microbiome at the biochemical level.

Through the multi-omic analysis of different populations, the authors investigated the link between coffee consumption and gut microbiome, which was characterized by the presence of a specific gut bacterial species: *Lawsonibacter asaccharolyticus*. Through *in vitro* experiments, they demonstrated the causal link between coffee and *Lawsonibacter asaccharolyticus* -as coffee could stimulate bacterial growth-, and through metabolomic analyses of plasma samples, they unraveled the metabolites enriched in coffee consumers, providing a link between a specific gut microorganism and a specific food item.

Paolo Manghi #, Amrisha Bhosle #, Kai Wang #, Roberta Marconi #, Marta Selma-Royo, Liviana Ricci, Francesco Asnicar, Davide Golzato, Wenjie Ma, Dong Hang, Kelsey N Thompson, Eric A Franzosa, Amir Nabinejad, Sabrina Tamburini, Eric B Rimm, Wendy S Garrett, Qi Sun, Andrew T Chan, Mireia Valles-Colomer, Manimozhiyan Arumugam, Kate M Bermingham, Francesca Giordano, Richard Davies, George Hadjigeorgiou, Jonathan Wolf, Till Strowig, Sarah E Berry, Curtis Huttenhower, Tim D Spector, Nicola Segata, Mingyang Song.

Nat Microbiol 2024. [PMID: 39558133](#).

Dark chocolate for recovery after exercise. Researchers showed that ingestion of dark chocolate –but not white chocolate– by professional soccer players after exercise positively influenced favorable blood lipid profiles and polyunsaturated fatty acid metabolism while maintaining gut microbiome stability, ultimately supporting health and recovery.

Laura Mancin, Ian Rollo, Davide Golzato, Nicola Segata, Cristian Petri, Luca Pengue, Luca Vergani, Nicolò Cassone, Alessandro Corsini, Joao Felipe Mota, Stefania Sut, Stefano Dall'Acqua, Antonio Paoli.

Int J Sport Nutr Exerc Metab 2024. [PMID: 39117304](#).

The unique microbiome of dairy plants. Through the metagenomic analysis of samples collected in dairy plants, the authors showed a unique and complex microbiome in these industries, which may affect cheese flavor and probiotic activity. Pathogen presence, albeit rare, may represent a potential hotspot for antimicrobial resistance which may be potentially transferred to humans.

Francesca De Filippis, Vincenzo Valentino, Min Yap, Raul Cabrera-Rubio, Coral Barcenilla, Niccolò Carlino, José F Cobo-Díaz, Narciso Martín Quijada, Inés Calvete-Torre, Patricia Ruas-Madiedo, Carlos Sabater, Giuseppina Sequino, Edoardo Pasolli, Martin Wagner, Abelardo Margolles, Nicola Segata, Avelino Álvarez-Ordóñez, Paul D Cotter, Danilo Ercolini.

NPJ Biofilms Microbiomes 2024. [PMID: 39095404](#).

A metagenomic approach to characterize the microbiome of meat plants. Microbiome of meat plants requires constant attention, as the presence of pathogenic species can contaminate the final product. By profiling the microbiome of 19 meat plants in Spain, the authors found that through the meat refinement process from the raw ingredients to the final product, the associated microbiomes evolved and the surface of the processing environments -overall different among plants- played a key role in this microbiome change. This study proposes this method as a new approach to ensure product safety and quality.

Coral Barcenilla#, José F Cobo-Díaz#, Alba Puente, Vincenzo Valentino, Francesca De Filippis, Danilo Ercolini, Niccolò Carlino, Federica Pinto, Nicola Segata, Miguel Prieto, Mercedes López, Avelino Álvarez-Ordóñez.

Microbiome 2024. [PMID: 39407346](#).

Discussing the concept of a healthy microbiome. In this article, the authors discuss the current lack of consensus regarding a shared definition of a healthy microbiome, which is linked to several factors, such as the high inter-individual variability, the dynamic temporal evolution of microbiome composition, and environmental factors. They also examine the progress made, the remaining knowledge gaps, and the effort of the European Human Microbiome Action (HMA) consortium in defining the potential roads to be taken to guide future research in this context, to ultimately dissect the microbiome-host relation underlying human physiology and health.

Nat Rev Microbiol 2024. [PMID: 39443812](#).

Human Microbiome Action (HMA) consortium activity towards the definition of microbiome-based disease biomarkers. The paper describes the HMA consortium action aiming at identifying, through a Delphi survey, challenges preventing the qualification of discovered microbiome-based biomarkers, as well as defining the main future research goals to overcome such issues, towards the exploitation of microbiome-based biomarkers in the clinical setting.

Lancet Microbe 2024. [PMID: 39243797](#).

Exploiting tumor-associated bacteria as antitumor tools. The authors showed that the targeted administration (through the exploitation of liposomes) of antibiotics to primary tumor and metastases, by killing tumor-associated bacteria without inducing gut microbiome dysbiosis, leads to the release of antigenic molecules that stimulate an immune response, triggering tumor infiltration by CD8 T cells and turning an immunologically cold tumor into a hot tumor, leading to the killing of infected -as well as uninfected- tumor cells.

Nat Biotechnol 2024. [PMID: 37749267](#).

Mechanistic understanding of Colibactin-mediated promotion of colorectal cancer (CRC) development. By leveraging in vivo preclinical models, the authors reveal the mechanistic understanding of the E. Coli-derived, colibactin-induced CRC development, which relies on the bacterial adhesion of E. Coli to the host cells, which in turn fosters the production of the genotoxic molecule colibactin, ultimately promoting the DNA damage driving CRC.

Nature 2024. [PMID: 39506107](#).

Gut microbiome species linked to human health. Under the assumption that a gut microbiome signature of health may be defined on the basis of stable interactions between microbial species, through the analysis of metagenomic data from 4000 samples (control vs disease), 38 studies, spanning 15 diseases, across three continents, the authors identified two “competing” sets of gut bacteria (one beneficial -involved in fiber fermentation- and one detrimental -involved in antibiotic resistance) whose balance between the two relates to human health and may represent a dynamic core microbiome signature.

Cell 2024. [PMID: 39378879](#).

Identification of a specific immune cell type that initiates intestinal cancer. The authors showed the pro-tumorigenic role of a subset of (TH17-derived) T cells, which is dependent on the activity of the transcription factors KLF6 and T-BET as well as on the release of interferon-gamma but not on the IL17 production. The release of TGFbeta by intestinal epithelial cells, instead, by inhibiting KLF6-dependent T-BET expression, prevents the establishment of the pro-tumorigenic state.

Nat Immunol 2024. [PMID: 39060651](#).

Intestinal inflammation and colorectal cancer: The state of the art. The authors describe the current scientific landscape regarding the role of the gut-brain axis in colorectal cancer progression, discussing the cutting-edge technologies enabling in-depth investigation of this complex system and all the factors involved, the increasing role of Artificial Intelligence in this scenario, the identification of novel actionable targets and innovative strategies to interfere with the dysregulated system.

Gut 2024. [PMID: 38851294](#).

First drug against IDH-mutated glioma approved. About 50% of adult gliomas express a mutated form of IDH proteins, resulting in deregulated gene expression and cell metabolism and altered cell differentiation, ultimately promoting tumorigenesis. Vorasidenib, specifically inhibiting IDH1 and IDH2 proteins, has been recently (on August 6th, 2024) approved by the FDA for the treatment of IDH1/2-mutated gliomas, after the end of a phase III clinical trial showing doubled increased progression-free survival in patients with residual or recurrent glioma, deeply changing the therapeutic

approach for these patients and likely to become the new standard of care. Differently from other previously approved IDH1/2 inhibitors (for instance, for the treatment of leukemia), Vorasidenib is able to cross the blood-brain barrier and reach the central nervous system. Further studies are ongoing to test potentially enhanced efficacy in combination with immuno- radio- or chemo- therapy.

Nature biotechnology 2024. [PMID: 39271837](#).

Hybrid neurons-glia cells in gliomas. By combined (through patch-seq) molecular and electrophysiological analysis of human glioma samples, the authors unveiled a subset of hybrid cells within IDH-mutated tumors showing both transcriptional features of neurons and glia, firing single, short action potentials, and exhibiting increased survival.

Cancer cell 2024. [PMID: 39241781](#).

Preclinical research to broaden the employment of PARP inhibitors (PARPi) for the treatment of pancreatic cancer patients. The authors explored potential new targets of PARPi in pancreatic cancer, to widen the patient population likely to benefit from PARPi (currently employed in the clinical setting solely as maintenance therapy of BRCA1/2-mutant metastatic pancreatic cancer patients). Through their analyses, they showed that TPX2 levels represent a vulnerability of pancreatic cancer cells: By revealing that TPX2 levels are lower in PARPi-sensitive models, and unraveling the underlying mechanisms, they propose the use of PARPi in TPX2-deficient pancreatic cancer patients.

Gut 2024. [PMID: 39500552](#).

ctDNA-based patient stratification for lung cancer patients. In the context of a prospective clinical study, the authors identified in ctDNA of advanced lung cancer patients a marker predicting therapeutic outcome for those treated with chemotherapy and anti-PD1 immunotherapy as first line treatment, providing a tool for patient stratification.

Cancer cell 2024. [PMID: 39255777](#).

RNA – an active player in drug resistance. In this review, the authors provide an overview of the current understanding of the role of writers, readers and erasers of RNA modifications in different biological processes, such as proliferation, stemness, autophagy, invasion, and apoptosis, in a physiological and pathological -oncological- context, highlighting how dysregulated RNA modifications influence drug resistance of cancer cells, underlining their potential as a novel therapeutic target to be exploited to overcome drug resistance.

Mol Cancer 2024. [PMID: 39215288](#).

Optimizing the powerful cell-based immunotherapy tools. The authors discuss in this review the current challenges and the ongoing experimental approaches to enhance the efficacy and safety of cell-based immunotherapy, also in the context of combination therapy.

Nat Rev Cancer 2024. [PMID: 39048767](#).

Proteomic-based prognostic signatures. Through the analysis of plasma proteins of over 41.000 individuals, integrated with clinical information, the authors derived a model efficiently predicting 10-year incidence of over 200 common and rare diseases. For some diseases -including some cancer types-, the model (including as few as 20 proteins) performed better than other models based solely on clinical information or clinical assays.

Nat Med 2024. [PMID: 39039249](#).

Cancer-associated fibroblasts (CAFs) in tumor progression, metastatic dissemination and therapy resistance. In these two reviews, the authors delve into the critical role of CAFs in tumor progression, metastatic dissemination and therapy resistance, through the secretion of components of the extracellular matrix and the interplay with immune cells, covering the underlying mechanisms involving

the release of extracellular vesicles, secreted factors and metabolites, highlighting an intricate cooperation with therapeutic potential.

Mol Cancer 2024. [PMID: 39244548](#) and *Nat Rev Cancer* 2024. [PMID: 39251836](#).

Drug-tolerant persister cells – killing them to eradicate the tumor. In this review, the authors provide a comprehensive overview of drug tolerant persister cells, summarizing the current knowledge about their plasticity, their interaction with the tumor microenvironment, their ability to evade immune surveillance, the mechanisms underlying drug resistance, discussing as well current knowledge gaps and future challenges in achieving a complete understanding of their biology and their potential exploitation with therapeutic scopes.

Nat Rev Cancer 2024. [PMID: 39223250](#).

Cancer cells modify the metastatic niche. In this review, the authors provide an overview of the mechanisms through which cells of the primary tumor modify distant organs in order to create a niche favoring colonization by disseminated tumor cells.

Nat Rev Cancer 2024. [PMID: 39390247](#).

How do metastasizing cells escape the immune system? In a review, the authors describe all mechanisms deployed by cancer cells during the metastatic cascade, enabling them to survive, disseminate and seed at new sites, including phenotypic adaptation (allowing them to survive in hostile microenvironments), interaction with cells in the tumor microenvironment, and the role of the immune system, both at the local and systemic level.

Nat Immunol 2024. [PMID: 39285252](#).

A review to dig into the mechanisms through which cancer stem cells evade the immune system. Cancer stem cells (CSCs) are endowed with unlimited self renewal ability -thus being responsible for tumor progression- and immune resistance -thus enabling cancer relapse-, by deploying immune evasion mechanisms that are still poorly unknown. This review covers the current knowledge regarding the mechanisms underlying CSC immune evasion, and discusses potential ways to interfere with such mechanisms in order to eradicate CSCs.

Nat Rev Cancer 2024. [PMID: 39455862](#).

The role of the immune system in cancer development - a review. The immune system plays a key role in cancer development. The authors delve into the mechanisms of cancer cell immune evasion and putative strategies to interfere with these processes, examining the “3Es” model, according to which the immune system Eliminates initial neoplastic cells, maintains in Equilibrium the emergence of microtumors, and prevents the alteration related to immune Escape. They also discuss the mechanisms on which the 3Es model is based, namely the “3Cs”: Camouflage, through which cancer cells hide from the immune system, Coercion, through the interference with immune cells, and Cytoprotection, to protect cancer cells from immune system clearance.

Cancer Cell 2024. [PMID: 39393356](#).

In a commentary, the influence of sex on metastatic dissemination is discussed. Studies have shown the higher probability of metastases in male patients as compared to female patients. The underlying reasons are largely unknown but the authors emphasize the need to get further insights into this aspect, in order to gather sufficient information to be leveraged in a clinical setting, for an actual sex-based therapeutic approaches.

Nature Reviews Cancer 2024. [PMID: 39039253](#).

Biological sex in the effect of tumor microenvironment on melanoma progression. The authors describe the mechanisms underlying skin fibroblasts change in proliferation, senescence and stress response in an age-dependent and sex-dependent manner, with aged male fibroblasts enhancing the invasive,

metastasizing and drug resistant phenotype of melanoma cells. Interestingly, inhibition of the unraveled mechanism blocks the manifestation of the invasive phenotype and makes melanoma cells sensitive to BRAF/MEK inhibition.

Cell 2024. [PMID: 39243764](#).

DYRK protein in pancreatic cancer progression. Inhibitors of DYRK proteins are currently entering clinical testing. Mechanistic investigation revealed a role of DYRK protein in pancreatic cancer: DYRK is expressed by tumor cells and sustains tumor progression, by acting both on the cancer cell itself and, through secreted molecules, also on tumor-associated macrophages. DYRK inhibition results in increased phagocytosis of cancer cells.

Gut 2024. [PMID: 38834297](#).

Dissecting the crosstalk between tumor-intrinsic and environmental factors influencing therapy response in pancreatic cancer. Through single cell spatial transcriptomics analyses, the authors revealed, at the molecular level, how the cell-cell interaction in the multicellular tumor microenvironment changes in response to neoadjuvant radio- and chemo- therapy, providing useful information to unveil the biological roots of drug resistance.

Nat Genet 2024. [PMID: 39227743](#).

Microbiomes-host: A bidirectional interaction. A review emphasizes the need to further explore the mechanisms through which the host modulates the human symbiotic microbiome, in addition to the well-studied effects of the microbiomes on the human host, which will provide critical knowledge to knowingly manipulate the microbiota for therapeutic scopes.

Science 2024. [PMID: 39024451](#).

In a review, factors shaping and defining the healthy gut microbiome are discussed. The authors discuss the challenges associated with defining a healthy gut microbiome –as opposed to a dysbiotic condition–, which is related to both human-specific and environmental factors, includes effects of diet and lifestyle, and deals with hurdles in distinguishing between correlation and causation, in order to design effective microbiota-targeted therapeutic strategies.

Gut 2024. [PMID: 39322314](#).

Fusobacterium nucleatum (Fn) sensitizes microsatellite stable colorectal cancer (CRC) to immunotherapy. Through fecal microbiota transplantation from Fn-rich patients' stool to germ-free CRC-bearing mice, as well as single Fn administration, the authors showed that Fn strongly enhances efficacy of anti-PD1 immunotherapy. They also unravel the underlying mechanisms, involving butyric acid and epigenetic mechanisms modulating T cell activity.

Cancer cell 2024. [PMID: 39303724](#).

Do children with suspected cancer benefit from whole genome sequencing (WGS)? By analyzing WGS results and clinical information of 281 children with cancer under treatment in clinical centers where WGS has become a routine test, the authors showed that in some cases, WGS changed the treatment delivered or provided additional key information, reproduced results of all the classical molecular tests performed, and allowed to discover new genomic features of patients' tumors, underlining the usefulness of such molecular tests in the clinical routine.

Nat Med 2024. [PMID: 38956197](#).

Cancer genomic profiling in a real world setting. In the context of the UK 100,000 Genomes Project, researchers identified, by whole genome sequencing of cancer samples, 74 new candidate driver genes. Computational analyses also revealed additional mutations representing potential targets for compounds, to be further explored in the future in the context of clinical trials.

Nat Genet 2024. [PMID: 38890488](#).

RAS mutations in leukemia. By using in vitro human leukemia models, the authors show that RAS mutations always follow other cooperating mutations, hence transforming cells already displaying other driver mutations. Furthermore, RAS mutant leukemia stem cells frequently display the concurrent altered expression of the BCL2 gene, thus leading to a poor response to the BCL2 inhibitor Venetoclax and ultimately driving leukemia relapse.

Nature 2024. [PMID: 39478230](#).

Epigenetic therapy to enhance efficacy of immunotherapy in glioblastoma. The authors show that the treatment with epigenetic drugs reactivates repressed transposable elements, leading, in glioblastoma –a tumor with low tumor mutational burden– to the generation of peptides/neoantigens stimulating the immune system, thus representing potential new tools to improve immunotherapy efficacy.

Nat Genet 2024. [PMID: 39223316](#).

Histone methyltransferases in breast cancer metastasization. Researchers showed, in murine models of triple-negative breast cancer, the deletion of histone methyltransferases KMT2C and KMT2D leads to dissemination of breast cancer cells to the brain. The downstream molecular mechanisms involve the increased levels of the MMP3 protein. Consistently, reduced MMP3 levels result in decreased brain metastases.

Nat Cell Biol 2024. [PMID: 38926506](#).

Left- vs right- sided colon cancer differences: Results from preclinical and clinical samples analysis. The authors characterized both in vitro and in vivo, in preclinical and clinical samples, at single cell and spatial resolution, the features of right-sided and left-sided colon cancers, and unveiled, in the right colon, the activation of the S100A11-RAGE axis, resulting into tumor immune evasion. Consistently, inactivation of this axis in in vivo preclinical models resulted in greater efficacy of immunotherapy in colon cancer.

Gut 2024. [PMID: 39251326](#).

The epigenetic hallmarks of cancer. In this review, the authors examine the epigenetic landscape associated with human cancer: the altered pathways, DNA and histone methylation profiles underlying the disease state, which contribute to the “success” of cancer cells, allowing for their survival and proliferation.

Cancer Discov 2024. [PMID: 39363741](#).

Epigenomic heterogeneity: Adding an additional layer of complexity. Epigenetic alterations, by adding further modifications to genetically altered cancer cells, contribute to cancer heterogeneity. In this review, the authors discuss how epigenetic heterogeneity and cell plasticity provide, along with genetic heterogeneity, the ground for tumor evolution.

Nat Rev Cancer 2024. [PMID: 39414948](#).

Epigenomics and metastases. In this review, the authors discuss the current knowledge about the link between genomics and epigenomics in metastatic dissemination, the knowledge gaps and how the recent technological advances can enable to provide a more comprehensive understanding of the molecular mechanisms underlying metastatic dissemination.

Mol Cancer 2024. [PMID: 39095874](#).

Genetic mechanisms of drug resistance - a gene editing approach. The authors exploited a CRISPR-based mutagenesis approach to explore genetic mechanisms of acquired resistance to ten anticancer drugs, in 11 cancer genes (which are common targets of the drugs investigated and proteins of several oncogenic pathways). The analysis identified both known variants associated with clinical drug resistance as well as previously unreported variants conferring drug resistance (in vitro). Resistance-associated variants were grouped into four functional classes, which may help in assigning putative drug sensitivity to other gene

variants. Finally, they tested, in vitro, sensitivity of such variant-carrying cancer cells to other drugs, thus proposing alternative therapeutic approaches.

Nat Genet 2024. [PMID: 39424923](#).

Radioimmunotherapy: in a review, the state of the art. In a review recently published in *Lancet Oncology*, the authors provide an overview of the current scientific literature dealing with the preclinical and clinical studies investigating the immunostimulatory and immunosuppressive effects of radiotherapy and the potential of treatments combining radiotherapy and immune checkpoint inhibitors.

Lancet Oncol 2024. [PMID: 39089313](#).

Cancer metabolism reprogramming: A review. The authors provide an overview of the altered metabolic pathways and regulatory mechanisms in cancer, as well as the modulatory effect of oncogenes, tumor suppressors, epigenetic modifications and tumor microenvironment interplay, discussing as well the therapeutic potential associated with the pharmacological targeting of cancer metabolism mechanisms and the associated challenges.

Mol cancer 2024. [PMID: 39294640](#).

mTOR, cGAS and chemoresistance. Researchers found that, in colorectal cancer cells, mTOR regulates cGAS recruitment at the DNA, and the ensuing recruitment of SWI/SNF complexes, which modulates gene expression and promotes cell proliferation. mTOR inhibition prevents cGAS association with the DNA, which in turn arrests cell proliferation –thus limiting tumor growth–, but at the same time induces chemoresistance. Nevertheless, interfering with this mechanism in in vivo models allows to overcome chemoresistance, offering a potential new actionable target which, in the context of combination therapies, may improve cancer treatment.

Nat Cell Biol 2024. [PMID: 39080411](#).

Efficacy of immunotherapy-based combined treatment in EGFR-mutated lung cancer patients who progressed on TKI-based treatment. Through a systematic review and meta-analysis, the authors identified, in EGFR-mutated lung cancer patients who progressed on TKI-based treatment, the combined treatment with immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic agents and chemotherapy as the best treatment option, with the longest progression free survival and acceptable treatment-associated toxicity. In addition, their analysis pointed to the greater efficacy of the combined immunotherapy (ICI) and chemo as compared to the current standard of care represented by chemotherapy only.

Lancet oncology 2024. [PMID: 39159630](#).

A specific gut microbiota bacterium against colorectal cancer (CRC). By employing in vivo murine models, the authors revealed the role of a novel strain of *Lactococcus lactis* (HkyuLL10) in restoring gut microbiota and suppressing CRC tumorigenesis through the secretion of α -mannosidase: HkyuLL10 was abundant in the gut of healthy individuals but depleted in CRC patients and countered CRC when administered to tumor-bearing mice.

Gut 2024. [PMID: 38599786](#).

By metabolizing environmental carcinogens, the gut microbiota contributes to tumor onset. The authors showed that specific bacterial populations of the gut microbiota are able to induce tumorigenesis in distal organs by metabolizing environmental carcinogens.

Nature 2024. [PMID: 39085612](#).

Tumor innervation and metastases. Previous studies showed that tumors with higher metastatic potential are more innervated, due to the expression of molecules -such as the axon guidance molecule SLIT2- in the blood vessels surrounding the tumor mass and involved in the innervation. The authors identify the secreted neuronal substance P as having a main role in driving breast cancer cell metastatic dissemination, and define the underlying -potentially targetable- mechanisms of this neuro-cancer axis.

Nature 2024. [PMID: 39112700](#).

Mutational profile of colorectal cancer (CRC). Two studies in *Nature* characterize the mutational and transcriptional profile of CRC patients, identifying new driver gene mutations, rare molecular subtypes, timing of mutation manifestation, CRC-specific signatures, pattern of co-mutations, gene expression profiles with prognostic power, partly related to the genomic alterations, providing, so far, the largest description of CRC integrating genomics, transcriptomics and patient outcome.

Nature 2024. [PMID: 39112715](#) and [39112709](#).

The metabolic reprogramming of cancer cells during metastasization. Researchers showed that renal cancer cells display a reduced TCA cycle as compared to healthy cells. Conversely, metastatic cells show enhanced TCA cycle as compared to primary cancer cells, indicating a different metabolic program occurring during metastatic dissemination. In mice, interfering with mitochondrial activity, either increasing or decreasing it, results in enhanced or reduced metastatic dissemination, respectively. This work, on one side, shows a cell metabolism-related, potentially targetable, mechanism to reduce metastatic dissemination; on the other side, it shows that while mitochondrial activity is a limiting factor for metastasization, it is not for primary tumor growth.

Nature 2024. [PMID: 39143213](#).

Biological research in a data-centric world. In a recent review, the authors discuss the new approach to biomedical research, which increasingly relies on data analysis—including both publicly available datasets and lab-generated data—changing the role of computational biologists, towards more independent, leadership roles in biomedical research.

Cell 2024. [PMID: 39178828](#).

A machine learning model in histopathology, for cancer diagnosis and prognosis. The authors developed a machine learning model capable of extracting from cancer pathology images features with predictive power: The Clinical Histopathology Imaging Evaluation Foundation (CHIEF) model, pre-trained through the combination of an unsupervised (on millions of publicly available Hematoxylin and eosin stained images, generally capturing cell morphology traits) and a weakly supervised (on over 60.000 images from 19 different tissues, capturing similarities and differences between cancer types) approach and validated in 32 independent datasets, proved to be useful in tumor origin identification, molecular profiling and prognostic prediction.

Nature 2024. [PMID: 39232164](#).

Informatics and cancer research - an intertwined relation. In this review, the authors discuss the history of informatics applied to cancer research, how this relation is evolving, and how it has transformed -and is likely to further lead the progress of- cancer research.

Cancer Discov 2024. [PMID: 39363746](#).

Midkine: An aging-related factor promoting mammary tumorigenesis. The authors found the Midkine gene as being upregulated during aging, and promoting breast tumorigenesis in rats. In humans, Midkine levels increase with age, both in the blood and in the mammary epithelium and, in young women, high Midkine levels in normal breast tissue are associated with increased breast cancer risk.

Cancer cell 2024. [PMID: 39366375](#).

RNA-based cancer vaccines - a review. In this review, the authors report the state of the art on RNA-based cancer vaccines, covering the technological aspects related to the generation of more stable and efficient RNA vaccines, advantages and disadvantages, the current clinical application and the future challenges.

Mol Cancer 2024. [PMID: 39385255](#).



DIAMO IL BENVENUTO A WE WELCOME

Arslanbaeva Liaisan, Post-doc, Minucci Group; **Baffa Annalisa**, Technician, Tarella/Derenzini Group; **Bulla Noemi**, PhD Student, PG Pelicci Group; **Camin Federica**, Post-doc, Santaguida Group; **Del Giudice Clemente**, PhD Student, Pasini Group; **Endrizzi Elena**, Technician, Mazzarella Group; **Ezgi Yagmur Tukel**, PhD Student, Amati group; **Fina Emanuela**, post doc, Scaffidi group; **Fiume Sara**, PhD Student, Schaefer Group; **Guevara Lopez Maria De La Luz**, Post-doc, Pelicci PG Group ; **Komeili Mahdi**, Undergraduate Student, Diagnostica Molecolare Avanzata; **Liu Tianyuan**, PhD Student, Genomic Unit; **Mariani Gianluca Alessio**, Undergraduate Student, Diagnostica Molecolare Avanzata; **Moretti Beatrice**, Undergraduate Student, Di Fiore Group; **Pagliai Duccio**, Undergraduate Student, Schaefer Group; **Panno Giulia**, Undergraduate Student, Minucci Group; **Papanikolaou Konstantina**, PhD Student, PG Pelicci Group; **Prandini Federica Maria**, Undergraduate Student, Lanfranccone Group; **Salvatore Viviana**, Post doc, Nezi group; **Studniarek Cecilia**, Post-doc, Bonaldi Group; **Villanti Ilaria**, PhD Student, Cavallaro Group; **Zanetti Simone**, Technician, Tarella/Derenzini Group.

Cover image (by Elisa Piperni, Nicola Segata, Francesco Asnicar):

Blastocystis presence impacts gut microbiome composition and is associated with species linked with body mass index and cardiometabolic health.

Nicola Segata, Elisa Piperni, Francesco Asnicar:

Nicola Segata (Ph.D.) is Principal Investigator at the European Institute of Oncology in Milan (Italy) and Full Professor and Principal Investigator at the CIBIO Department of the University of Trento (Italy). In 2013, he founded the laboratory that has been bringing together computational scientists, experimental biologists, statisticians, and clinicians to study the diversity of the human microbiome and its role in human diseases.

Elisa Piperni joined Segata's lab in 2021, after obtaining her Master's degree in Quantitative and Computational Biology. She is currently studying relations between healthy aging, cancer, and the human microbiome.

Francesco Asnicar is a tenure-track researcher at the CIBIO Department of the University of Trento (Italy), and his research focuses on developing computational analysis tools for metagenomic data. He joined the lab in March 2014 for his PhD and till April 2024 worked as a postdoctoral fellow. His expertise lies in phylogenomics reconstruction and applying machine learning methods to uncover novel links between the human gut microbiome, diet, and cardiometabolic health from large-scale microbiome datasets.

Curated by:

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

Graphic by:

Greta Mostarda (IEO communication office).

Content writing and revision:

Stefania Averaimo, Susanna Chiocca, Emanuela Colombo, Sara Gandini, Luca Mazzearella, Saverio Minucci, Patrizia Mulè, Gioacchino Natoli, Isabella Pallavicini, Giuliana Pelicci, Pier Giuseppe Pelicci, Chiara Ronchini, Stefano Santaguida, Nicola Segata, Simone Tamburri, Riccardo Valzelli (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO), Aliana Guerrieri Gonzaga, Bernardo Bonanni, Filippo de Marinis (European Institute of Oncology), Emanuela Ottolina (IEO communication office).

Consulting Board:

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