

n. 9 – December 2025

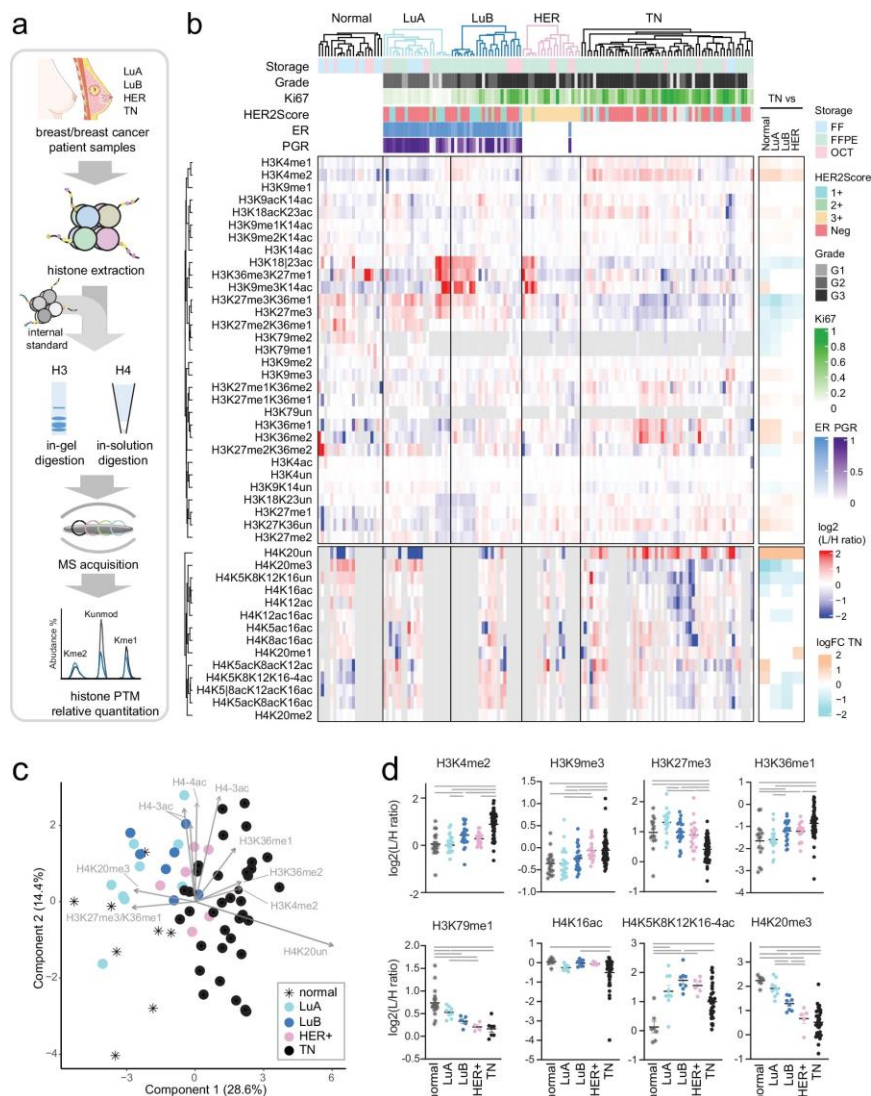


Image from Noberini, Robusti, Vai, et al. Nat Commun 2025. An open access [article](#) under the [CC BY NC ND](#) license. Figure legend on the last page).

IEO RESEARCH NEWSLETTER

n. 9 – December 2025

IEO – WHERE CLINICAL CARE MEETS RESEARCH.

L'ecosistema DEO – Ricerca meccanicistica a scopo clinico. <i>The DEO ecosystem – Mechanism-oriented research with clinical purpose.</i>	pag 5 <i>page 61</i>
Ricerca clinica/traslazionale in IEO – portare l'innovazione derivante dalla ricerca al letto del paziente. <i>Clinical/translational research at IEO – bringing research innovation at the bedside.</i>	pag 11 <i>page 66</i>

WHAT'S NEW IN SCIENCE?

L'intelligenza artificiale in ambito biomedico – dalla ricerca sul cancro al trattamento del paziente. <i>Artificial Intelligence in the biomedical field – from cancer research to cancer care.</i>	pag 22 <i>page 77</i>
L'intelligenza artificiale per integrare i dati e predire un <i>outcome</i> clinico. E' davvero fattibile? <i>Artificial Intelligence-based data integration to predict clinical outcome. Is that really feasible?</i>	pag 25 <i>page 80</i>
Anticorpi mono- e bi- specifici nel trattamento dei tumori. <i>Mono- and bi- specific antibodies in cancer treatment.</i>	pag 27 <i>page 82</i>

WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

Terapia di precisione agnostica al tumore – risultati del trial nazionale, multicentrico, ROME. <i>Tumor-agnostic precision oncology – results of the national, multicenter, ROME trial.</i>	pag 30 <i>page 85</i>
Le cellule hanno bisogno di un particolare tipo di lipidi per funzionare bene. <i>Cells need a specific type of lipids to function correctly.</i>	pag 33 <i>page 88</i>
Attraverso la caratterizzazione delle cellule quiescenti del melanoma, l'identificazione di un nuovo target terapeutico contro la disseminazione metastatica. <i>Through the characterization of quiescent melanoma cells, the identification of a novel therapeutic target against metastatic dissemination.</i>	pag 35 <i>page 90</i>
Methodical – un algoritmo per studiare la relazione tra metilazione del DNA ed espressione genica. Un nuovo strumento per identificare biomarcatori tumorali? <i>Methodical – an algorithm to investigate the relationship between DNA methylation and gene expression. A new tool for the identification of tumor biomarkers?</i>	pag 38 <i>page 93</i>

Colpire una modificazione epigenetica per indurre il burnout delle cellule tumorali – La caratterizzazione di una modificazione epigenetica suggerisce nuove possibili strategie epigenetiche antitumorali.	<i>pag 41</i>
<i>Targeting an epigenetic modification to induce cancer cell 'burnout' – The characterization of an epigenetic modification reveals potential new epigenetic-based anticancer strategies.</i>	<i>page 96</i>
I farmaci epigenetici per potenziare l'efficacia dell'immunoterapia – risultati preclinici.	<i>pag 44</i>
<i>Epigenetic drugs to boost immunotherapy efficacy – preclinical results.</i>	<i>page 99</i>
Tramite analisi multi-omiche, identificati nuovi biomarcatori e target terapeutici nel tumore al seno.	<i>pag 46</i>
<i>Through multi-omic analyses, the identification of new biomarkers and therapeutic targets in breast cancer.</i>	<i>page 101</i>
Analizzare la metilazione del DNA nel sangue per predire la recidiva nel tumore al seno? Un'analisi esplorativa.	<i>pag 49</i>
<i>Analyzing DNA methylation in the blood to predict breast cancer recurrence? An exploratory study.</i>	<i>page 104</i>
Programmi educativi sulla prevenzione contro il melanoma – risultati dell'iniziativa SUNTEL.	<i>pag 51</i>
<i>Enhancing people awareness on melanoma prevention – the results of the SUNTEL cancer education initiative.</i>	<i>page 106</i>
L'IEO alla summer school di Venezia organizzata da Motore Sanità.	<i>pag 53</i>
<i>IEO at the Summer School in Venice organized by Motore Sanità.</i>	<i>page 108</i>

NEWS, INITIATIVES AND EVENTS FROM THE IEO WORLD

IEO primo ospedale specialistico in Italia secondo Newsweek.	<i>pag 57</i>
<i>IEO is the best specialized cancer hospital in Italy according to Newsweek.</i>	<i>page 112</i>
IEO riconosciuto come centro di eccellenza ESGO per la chirurgia del carcinoma endometriale.	<i>pag 57</i>
<i>IEO as ESGO center of excellence for endometrial carcinoma surgery.</i>	<i>page 112</i>
Online la nuova landing page IEO Monzino International e le pagine social ufficiali.	<i>pag 57</i>
<i>The new landing page of IEO Monzino International is now online.</i>	<i>page 112</i>
NetApp premia IEO con il Social Impact Award a INSIGHT 2025!	<i>pag 58</i>
<i>IEO received the Social Impact Award at INSIGHT 2025!</i>	<i>page 113</i>
In IEO, un nuovo ambulatorio, dedicato alla salute delle ossa nel paziente oncologico.	<i>pag 58</i>
<i>In IEO, a new medical office dedicated to bone health of cancer patients.</i>	<i>page 113</i>

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

This month	
Maria Grazia Filippone, post doc, Pece group.	<i>pag 59 - page 114</i>

THE BRIEFING

What else is new from IEO researchers?	<i>page 115</i>
What else is new in science?	<i>page 129</i>

notes...

	<i>page 137</i>
--	-----------------

WE WELCOME

page 138

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



28 Novembre 2025 – IEO festeggia 100 anni dalla nascita di Umberto Veronesi.

Il 28 Novembre in occasione del centenario della nascita di Umberto Veronesi, fondatore dell'Istituto Europeo di Oncologia, al termine di una settimana dedicata al ricordo del prof Veronesi, coincide con l'inaugurazione del nuovo IEO3, è stato organizzato un evento per ricordare il prof Veronesi: la persona, il medico, il fondatore



del nostro istituto, così come le idee, i principii, e lo spirito che sono alla base e che guidano il nostro istituto.

Nella commozione generata dalle parole di chi lo ha conosciuto personalmente, di chi ha condiviso un ricordo del prof Veronesi, di chi, anni fa, riponendo fiducia in lui e condividendo i suoi principii, si è imbarcato con lui nel "progetto IEO", sono emersi l'importanza della sua visione, non solo in ambito clinico, ma anche nella sua idea di fondare un nuovo istituto oncologico, a Milano, che potesse rappresentare un punto di riferimento non solo a livello nazionale, ma anche a livello europeo, in grado

di offrire ai pazienti oncologici terapie all'avanguardia; la determinazione che lo ha portato da un'idea a un progetto, fino a quello che l'IEO è oggi; uno degli aspetti che contraddistingue l'IEO, che lo ha distinto sin dagli albori, da altri ospedali italiani, ovvero quella componente umana che pone il paziente al centro di tutto, così che l'IEO possa offrire, accanto alle cure migliori, tutto ciò che può rendere meno gravoso il peso della malattia: essere informato, accudito, ascoltato, in un ambiente in grado di comunicare calore umano, senza mai dimenticare, oltre ai farmaci, agli interventi, alla terapia, nell'interazione con il paziente, l'interazione con la persona.

Oggi, a 30 anni dalla fondazione dell'IEO, portiamo avanti ciò che lui ha progettato e creato: un istituto che è cresciuto e che continua a crescere, con uno sguardo fisso sul futuro; un istituto che ha voglia di continuare ad essere al top, di coltivare l'eccellenza, di offrire ai pazienti le terapie migliori, attraverso la ricerca, un approccio innovativo e il training dei giovani talenti, senza mai dimenticare la componente umana.

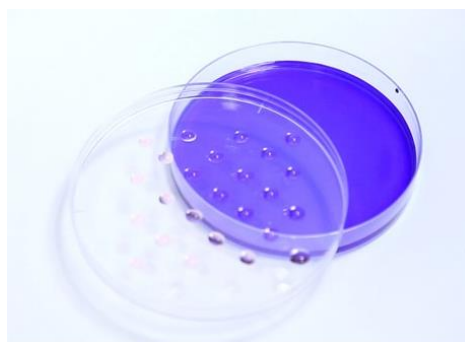


Image by Karin Ferrari

IEO – dove si incontrano cura e ricerca.

Insieme all'impegno continuo nell'assistenza ai pazienti, l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) è dedito alla ricerca. La ricerca in IEO include una ricerca di tipo meccanicistico, inserita all'interno di un quadro clinico, in parallelo ad una ricerca traslazionale e clinica, che si affidano all'expertise e al lavoro di ricercatori e clinici che lavorano in IEO ospedale e al Dipartimento di Oncologia Sperimentale (DEO).

L'ecosistema DEO

Ricerca meccanicistica a scopo clinico.

Il principio su cui si fonda IEO è la rapida applicazione dei risultati della ricerca alla pratica clinica, in un approccio "dal bancone al letto del paziente" (*from the bench to the bedside*). Ciò avviene attraverso l'integrazione della ricerca sui meccanismi biologici delle cellule tumorali –condotta al dipartimento di oncologia sperimentale, DEO– in un quadro clinico, in cui lo studio dei meccanismi biologici di malattia è spinto dalla necessità di rispondere a delle esigenze cliniche –diagnosticare la malattia, ottimizzare un trattamento, trovare una terapia per un tumore ancora incurabile– e la ricerca clinica –condotta in ospedale– emerge (in parte) dai risultati della ricerca meccanicistica, con il fine ultimo di migliorare le cure ed offrire ai pazienti dei vantaggi tangibili.

<i>prevention</i>	<i>diagnosis/prognosis</i>	<i>treatment</i>
fostering the adoption of a healthy lifestyle	defining novel biomarkers and tools for risk assessment, diagnosis and prognosis	exploring cancer biology to identify novel pharmacologically targetable mechanisms.
no-smoking policy Smartfood program	Bonaldi, Mazzearella, Alcalay, Di Fiore, Pece, Nezi, Derenzini, G. Pelicci, Schaefer, Cavallaro, Mitro.	Santaguida, Natoli, Visintin, Mazzearella, Schaefer, G. Pelicci, Amati, Bonaldi, Testa, Pasini, Scaffidi, Minucci, Mitro, Di Fiore, Sigismund, Cavallaro, Pece, Mapelli, Lanfranccone, PG. Pelicci, Chiocca, Gandini, Nezi, Segata, Derenzini.

Insieme al continuo miglioramento degli attuali approcci chirurgici e radioterapici, e la definizione di nuovi trattamenti e terapie di combinazione, le attività di ricerca di IEO sono volte a colmare le lacune esistenti nella conoscenza degli aspetti molecolari della biologia dei tumori, per identificare i meccanismi alla base dello sviluppo del cancro, al fine di migliorare la **prevenzione (i)**, la **diagnosi (ii)** e il **trattamento (iii)**.

i. Promuovere uno stile di vita salutare per prevenire la malattia.

In termini di prevenzione, IEO incoraggia l'adozione di uno stile di vita salutare, introducendo politiche aziendali contro il fumo e attraverso le attività di comunicazione che incoraggiano un regime alimentare salutare, sponsorizzando il programma Smartfood.

La nutrizione rappresenta infatti uno strumento potente nella prevenzione del cancro ed altre malattie associate all'invecchiamento. In questo contesto, il programma Smartfood si pone l'obiettivo di incoraggiare le persone a migliorare le loro abitudini alimentari, agendo su diversi livelli: analizzando, attraverso studi epidemiologici, il ruolo dei nutrienti in specifici pathway metabolici che influenzano la salute e l'aspettativa di vita e fornendo strumenti pratici per adattare le informazioni derivanti dalla ricerca scientifica in abitudini quotidiane.

ii. Approfondire la comprensione della biologia dei tumori per identificare nuovi strumenti prognostici e diagnostici.

Una diagnosi precoce è un aspetto critico per massimizzare il successo di una terapia, permettendo di intervenire tempestivamente. Inoltre, stimare il rischio di insorgenza o predire il corso della malattia è

fondamentale per definire approcci terapeutici ottimali e massimizzare le probabilità di cura, preservando allo stesso tempo la qualità di vita del paziente. Guidati dai notevoli progressi tecnologici, la caratterizzazione molecolare del tumore gioca un ruolo chiave in questo scenario e le tecnologie multi-omiche hanno contribuito in maniera significativa a perfezionare gli strumenti prognostici e diagnostici, permettendo di definire firme molecolari e biomarcatori associati al genoma, all'epigenoma, al trascrittoma, al proteoma, al metaboloma, al microbioma, così come lo sviluppo di pannelli genici e saggi diagnostici.

In questo contesto, il **lab Bonaldi** si focalizza sull'identificazione di marcatori diagnostici epigenetici per la stratificazione dei pazienti, permettendo di identificare i sottogruppi di pazienti con maggiori probabilità di beneficiare di uno specifico approccio terapeutico. Il **lab Mazzei** si pone l'obiettivo di identificare biomarcatori genomici per stimare il rischio, per la diagnosi e per predire la risposta alla terapia, in particolare concentrandosi sul tumore al seno. Il **lab Alcalay** si propone di tradurre le conoscenze derivanti dagli studi di oncogenomica per migliorare gli attuali strumenti diagnostici e prognostici, focalizzandosi soprattutto sulla leucemia. Uno degli obiettivi dei **lab Di Fiore** e **Pece** è l'identificazione, attraverso lo studio della biologia dei tumori, di strumenti prognostici, per permettere la stratificazione dei pazienti ed evitare inutili sovratrattamenti in pazienti a basso rischio di progressione della malattia, migliorando la loro qualità di vita e massimizzando le probabilità di successo del trattamento. Le attività di ricerca nel **lab Nezi** si focalizzano sulla messa a punto di strumenti diagnostici che potrebbero rivelare soggetti ad alto rischio di sviluppare tumore e distinguere potenziali *responder* da *non-responder* alla terapia antitumorale, così da guidare successivi approcci immunoterapici. Focalizzandosi su linfomi indotti da Myc e leucemie indotte da mutazioni del gene TP53, il **lab Derenzini** si pone l'obiettivo di identificare dei solidi biomarcatori per la stratificazione dei pazienti, mentre le attività di ricerca del **lab G. Pelicci** sono finalizzate alla caratterizzazione delle vescicole extracellulari per lo sviluppo di strumenti di biopsia liquida per la diagnosi e il monitoraggio del glioblastoma in maniera non invasiva.

iii. Caratterizzazione di meccanismi di malattia con cui poter interferire per migliorare gli attuali approcci terapeutici.

La caratterizzazione approfondita dei meccanismi di malattia, tramite l'utilizzo delle avanzatissime tecnologie omiche, consente anche di migliorare gli attuali approcci terapeutici e terapie di combinazione, attraverso lo studio dell'ecosistema tumorale. Scoprire i meccanismi tumorali –con cui poter eventualmente interferire in chiave terapeutica– richiede lo studio di aspetti cellulari intrinseci ed esterni alla cellula che modulano l'insorgenza e l'evoluzione del tumore. La ricerca al DEO esamina i diversi stadi dell'evoluzione del tumore, approfondendo la nostra attuale conoscenza dei meccanismi associati con l'insorgenza del tumore, l'adattamento e il *reprogramming* cellulare, la progressione tumorale e la disseminazione metastatica, tenendo in considerazione l'influenza del micro- e macro- ambiente, ovvero il ruolo del sistema immunitario e di tutti i fattori che costituiscono il cosiddetto "esposoma", cioè i fattori ambientali che possono contribuire ad indurre il cancro e favorire la progressione del tumore.

Lo studio approfondito dei meccanismi cellulari intrinseci alla base dell'insorgenza e della progressione del tumore, così come quelli influenzati da –e che influenzano– i fattori micro- e macro- ambientali è cruciale per scoprire i meccanismi chiave della malattia e strategie innovative per poter interferire con il decorso della malattia.

Aspetti cellulari intrinseci.

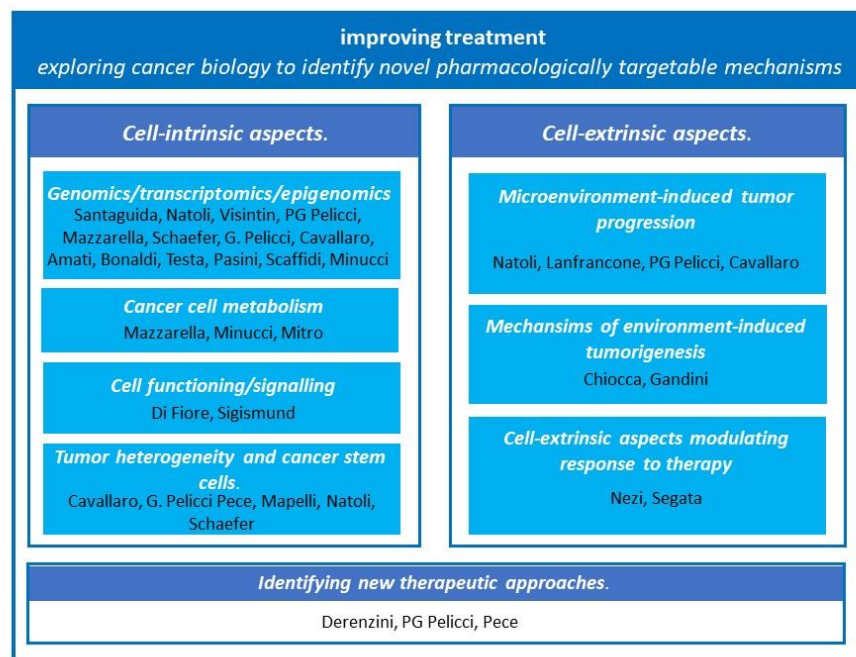
Attraverso lo studio della genomica e dell'espressione genica –epigenomica e trascrittomica–, il metabolismo cellulare, il funzionamento della cellula e le signalling intracellulari, l'eterogeneità tumorale e le cellule staminali tumorali, l'obiettivo finale dei ricercatori del DEO è l'identificazione di meccanismi chiave di malattia da poter sfruttare in un contesto clinico.

Genomica/trascrittomica/epigenomica. Le attività del **lab Santaguida** sono finalizzate a definire in che modo l'aneuploidia –risultante da errori nella segregazione dei cromosomi al momento della divisione cellulare– influenza la fisiologia cellulare, identificando e caratterizzando i pathway alterati in seguito ad errori di segregazione cromosomica, al fine di identificare delle caratteristiche specifiche con cui poter interferire con terapie antitumorali (focalizzandosi soprattutto su stress proteotossico, instabilità genomica, interazioni di letalità sintetica con lo stato aneuploide). Il **lab Natoli** analizza il modo in cui la trascrizione, che rappresenta

una notevole forza mutagena, venga limitata a livello dei geni e contribuisca in maniera critica a mantenere l'integrità del genoma. Il **lab Visintin** studia il modo in cui le cellule ereditano un numero corretto di cromosomi durante la divisione cellulare, al fine di comprendere in che modo errori durante questo processo contribuiscano alla trasformazione maligna. Utilizzando il lievito come sistema modello più semplice e "minimalista", la comprensione approfondita di questi processi biologici contribuirà a disegnare nuove strategie terapeutiche per la prevenzione o per il trattamento dei tumori. Il **lab PG Pelicci** si focalizza sui meccanismi coinvolti nell'accumulo del danno al DNA nelle cellule tumorali e, dato che numerose evidenze scientifiche sottolineano la stretta associazione tra invecchiamento e cancro, sulla caratterizzazione del ruolo del gene "dell'invecchiamento" p66 nella regolazione della longevità e la sua potenziale associazione con insorgenza e progressione del tumore. Il **lab Cavallaro** applica screening ad *high throughput* basati su *editing* dei geni per identificare varianti in geni associati al riparo del DNA che possano aiutare a predire la risposta delle pazienti con tumore ovarico agli inibitori di PARP. Con un approccio fortemente traslazionale, con una ricerca meccanicistica inserita nel contesto di studi clinici e un focus sull'epigenomica, la ricerca del **lab Mazzarella** analizza il ruolo delle modificazioni istoniche nelle cellule ematopoietiche e immunitarie, e il modo per interferire farmacologicamente con questi aspetti al fine di modulare la risposta immunitaria. Il **lab Schaefer** si focalizza sulla comprensione dell'interazione tra differenti alterazioni nel genoma tumorale e nell'epigenoma (cioè, in che modo i geni lavorano insieme per generare i complessi fenotipi tumorali), così come sullo studio dell'impatto della variabilità genomica ed epigenomica sulla sopravvivenza dei pazienti o la risposta alla terapia, con il fine ultimo di sviluppare approcci diagnostici e terapeutici personalizzati, con focus principale sul tumore del colon-retto. Con l'obiettivo finale di sviluppare trattamenti innovativi, il **lab G. Pelicci** si pone l'obiettivo di comprendere i meccanismi biologici responsabili dell'insorgenza di tumori cerebrali primitivi e metastatici, attraverso l'identificazione di tratti genetici ed epigenetici specifici delle cellule inizianti il tumore nel glioblastoma, la comprensione dei meccanismi alla base dello sviluppo del tumore e la colonizzazione del cervello da parte delle metastasi del tumore al seno e, tramite l'utilizzo di modelli preclinici *ex vivo*

(organoidi), testando nuovi approcci terapeutici. Il **lab Amati** analizza i meccanismi di espressione genica regolati dagli oncogeni (nello specifico, Myc), l'identità dei geni regolati, la loro funzione nel controllo della crescita e della tumorigenesi, così come il loro potenziale come target terapeutici, con un focus particolare sul linfoma. Studiando le modificazioni post-traduzionali degli istoni, il **lab Bonaldi** si propone di definire il ruolo funzionale dei diversi stati della cromatina nel regolare la

trascrizione ed altri processi nucleari e l'identificazione di nuovi target epigenetici con cui interferire farmacologicamente, focalizzandosi in particolare sul tumore al seno e ovarico. Il **lab Testa** si concentra principalmente sullo studio funzionale dei pathway regolatori e delle vulnerabilità epigenetiche che sostengono la tumorigenesi, le metastasi e la recidiva, soprattutto nel tumore ovarico. L'obiettivo principale delle attività di ricerca del **lab Pasini** è la definizione dei meccanismi epigenetici che regolano l'omeostasi dei tessuti, analizzando il ruolo del complesso proteico Polycomb in condizioni fisiologiche e patologiche, i meccanismi attraverso cui le mutazioni degli oncogeni influenzano il profilo epigenomico della cellula e la



caratterizzazione dei meccanismi epigenetici responsabili dello sviluppo del tumore del colon-retto. La ricerca del **lab Scaffidi** esplora le conseguenze biologiche delle alterazioni nei regolatori epigenetici, focalizzandosi sul modo in cui epigenetica, genetica e interazioni cellula-cellula cooperano nel definire il comportamento della cellula tumorale nelle diverse fasi della malattia, al fine di identificare nuove opportunità terapeutiche. Focalizzandosi sulla leucemia, la ricerca nel **lab Minucci** si pone l'obiettivo di identificare delle alterazioni epigenetiche nelle cellule tumorali che dettano sensibilità o resistenza a farmaci epigenetici, al fine di identificare nuove terapie epigenetiche.

Metabolismo della cellula tumorale. Il metabolismo cellulare gioca un ruolo chiave nella progressione del tumore, consentendo l'adattamento, la sopravvivenza e la proliferazione della cellula tumorale in un microambiente altamente variabile. A questo riguardo, le attività di ricerca nel **lab Mazzarella** sono finalizzate allo studio dei meccanismi molecolari che mediano l'effetto della dieta sul cancro, in particolare le cellule staminali tumorali e il comparto immunitario. Il **lab Minucci** esplora l'associazione tra metabolismo della

cellula tumorale ed epigenoma e la ricerca del **lab Mitro** è finalizzata alla comprensione dei tratti metabolici distintivi delle cellule tumorali rispetto alle cellule sane, per capire il modo in cui cambia il metabolismo della cellula tumorale nei differenti tipi di tumore, scoprire vulnerabilità metaboliche specifiche delle cellule tumorali da poter sfruttare per trattamenti innovativi e per predire l'efficacia dei trattamenti tumorali, concentrandosi in particolare sul tumore epatico e sul tumore al seno.

Funzionamento cellulare/signaling.

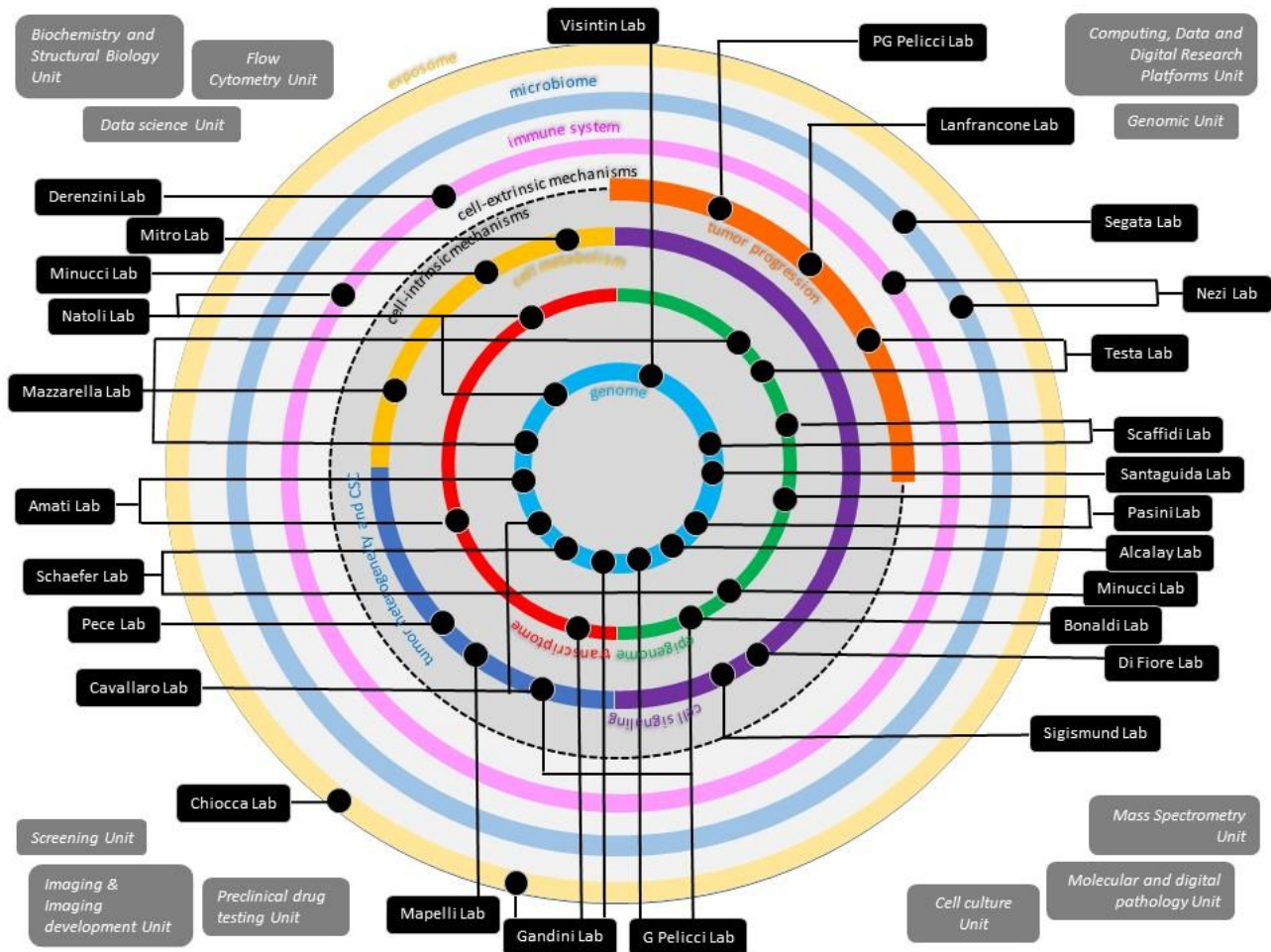
Definire il ruolo funzionale dei fattori che permettono il funzionamento della cellula può rivelare nuovi meccanismi con cui poter interferire in chiave terapeutica per arrestare la progressione della malattia. A questo riguardo, focalizzandosi in particolare sul tumore al seno, le attività di ricerca

del **lab Di Fiore** sono finalizzate all'identificazione di nuovi biomarcatori e target terapeutici, attraverso la definizione delle componenti dell'apparato endocitico e il loro ruolo funzionale, così come la loro alterazione nel cancro, nello specifico, nell'acquisizione delle caratteristiche staminali e metastatiche. Il **lab Sigismund** si pone l'obiettivo di comprendere in che modo i diversi meccanismi che regolano l'endocitosi, la comunicazione tra organelli e il trafficking cellulare, vengono integrati per indurre specifiche signaling e risposte cellulari, utilizzando EGFR come modello di recettore di fattori di crescita (investigando i meccanismi molecolari che regolano l'endocitosi e l'interazione con gli organelli e la loro funzione) e il tumore al seno come modello di malattia.

Eterogeneità tumorale e cellule staminali tumorali. Le cellule staminali tumorali (CSC) sostengono la progressione del tumore. Per ottenere una comprensione approfondita della biologia delle CSC, al fine di rivelare potenziali meccanismi con cui poter interferire per eliminare la malattia, le attività di ricerca nel **lab Cavallaro** si focalizzano sull'identificazione e la caratterizzazione molecolare e funzionale delle CSC. Con un forte focus sul tumore ovarico e una stretta collaborazione con l'unità di ginecologia clinica di IEO, il gruppo Cavallaro definirà nuovi biomarcatori e potenziali target terapeutici per arrestare la progressione della malattia. Il **lab G. Pelicci** approfondisce l'eterogeneità tumorale nel glioblastoma, investigando i tratti molecolari delle cellule inizianti il tumore, la sottopopolazione simil-staminale di cellule tumorali all'interno della massa tumorale responsabile della progressione della malattia. Il **lab Pece** studia le basi cellulari e

Ovarian cancer <i>Cavallaro, Bonaldi, Testa</i>	Breast cancer <i>PG Pelicci, Di Fiore, Pece, Bonaldi, Mazzarella, Mapelli, Sigismund, Santaguida, Mitro</i>	Prostate cancer <i>Pece</i>
Leukemia <i>PG Pelicci, Mazzarella, Derenzini,</i>	Lymphoma <i>Amati, Derenzini</i>	Glioblastoma <i>G. Pelicci</i>
Pancreatic cancer <i>Natoli</i>	Colorectal cancer <i>Schaefer, Pasini, Mapelli, Nezi, Segata</i>	Liver cancer <i>Mitro</i>
Bladder cancer <i>Pece</i>	Melanoma <i>Lanfrancone, Nezi, Segata</i>	Head and neck cancer <i>Chiocca</i>

molecolari dell'eterogeneità tumorale per sviluppare dei nuovi approcci terapeutici sulla base dei meccanismi biologici del tumore e in particolare delle CSC e il modo in cui contribuiscono all'eterogeneità tumorale e guidano la tumorigenesi, il fallimento della terapia e le metastasi, nel tumore al seno, alla vescica e prostatico. Le attività di ricerca del **lab Mapelli** sono volte a definire i meccanismi molecolari che governano la self-renewal delle CSC e il destino/identità della cellula, in condizioni normali e patologiche, focalizzandosi



principalmente sulla self-renewal correlata a divisioni cellulari simmetriche e asimmetriche (in cui, cioè, il piano di divisione è strettamente coordinato con la polarità cellulare), in particolare nel tumore al seno e del colon-retto. L'eterogeneità intra-tumorale rappresenta una delle ragioni principali del fallimento terapeutico; il **lab Natoli** esplora i meccanismi responsabili dell'eterogeneità del tumore pancreatico e il **lab Schaefer** si pone l'obiettivo di comprendere il modo in cui l'ambiente modula l'evoluzione del tumore e contribuisce alla variabilità molecolare tra tumori derivanti da tessuti diversi.

Aspetti esterni alla cellula.

Le cellule tumorali esistono come parte di un ecosistema tumorale, interagendo, influenzando ed essendo influenzate a loro volta dal micro- e macro- ambiente. Considerare i fattori esterni alla cellula che influiscono sul comportamento della cellula tumorale è quindi cruciale per ottenere una comprensione approfondita della biologia dei tumori. A questo riguardo, i ricercatori del DEO si focalizzano sullo studio dei meccanismi correlati ai fattori esterni alla cellula che contribuiscono all'insorgenza del tumore, l'eterogeneità tumorale, la progressione del tumore, la risposta alla terapia.

Il microambiente e la progressione del tumore. Il **lab Natoli** analizza i meccanismi regolatori dell'espressione genica che le cellule attivano in risposta a diversi stimoli infiammatori e che possono promuovere la progressione del tumore. Il **lab Lanfrancione** analizza, nel contesto del melanoma, il modo in cui le cellule tumorali reagiscono agli stimoli microambientali, sopravvivendo, proliferando e colonizzando organi distanti; in particolare, i pathway molecolari critici che guidano la transizione da un tumore non invasivo, che cresce in maniera localizzata, ad un tumore aggressivo, metastatico e resistente alla terapia, con l'obiettivo finale di

identificare nuove vulnerabilità molecolari sfruttabili per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. L'obiettivo principale delle attività di ricerca del lab **PG Pelicci** è l'analisi dell'eterogeneità intratumorale, focalizzandosi sulle risposte adattative delle cellule tumorali al microambiente tumorale nella progressione del tumore e la resistenza alla terapia, in particolare nel tumore al seno e nella leucemia. Il lab **Cavallaro** esplora i meccanismi biologici che regolano la neo-vascolarizzazione durante la progressione del tumore ovarico e, in particolare, l'interazione tra vasi sanguigni e cellule staminali tumorali ovariche, con l'obiettivo finale di identificare pathway molecolari che potrebbero essere modulati farmacologicamente al fine di privare il tumore ovarico del suo supporto vascolare.

Tumorigenesi indotta dai fattori ambientali. I fattori ambientali giocano un ruolo significativo nell'insorgenza del tumore, sebbene la nostra attuale comprensione degli elementi oncogenici di origine ambientale sia limitata. Quindi, lo studio dell'"esposoma" –definito come l'insieme dei fattori non genetici che inducono o aumentano il rischio di tumore–, deve necessariamente essere considerato nella ricerca oncologica. A questo riguardo, le attività di ricerca nel lab **Chiocca** si focalizzano sui meccanismi di tumorigenesi indotti da virus oncogeni e stress derivante dal microambiente tumorale, investigando il modo in cui alterano i pattern di modificazioni post-traduzionali e i programmi cellulari associati con la trasformazione neoplastica, in particolare nel tumore testa-collo indotto dal papillomavirus umano. L'obiettivo finale del lab **Gandini** è l'integrazione dei fattori molecolari, genetici ed epidemiologici associati al rischio tumorale, esplorando le eventuali interazioni tra aspetti genetici, fenotipici ed ambientali e il loro impatto sia sullo sviluppo del tumore che sulla prognosi. In particolare, il lab Gandini analizza *i.* la correlazione tra microbiota fecale e orale e metabolismo della vitamina D; *ii.* l'associazione tra SNP (*single nucleotide polymorphisms*) e rischio di cancro, con particolare attenzione al loro effetto diretto e indiretto sul rischio di tumore e sull'interazione gene-ambiente; *iii.* il ruolo della dose minima attiva di un farmaco per la gestione della malattia localizzata, con particolare attenzione al riposizionamento di farmaci; *iv.* l'importanza dei fattori epidemiologici nella ricerca traslazionale e clinica.

Aspetti esterni alla cellula che modulano la risposta alla terapia. Evidenze sperimentali indicano che diversi fattori esterni alla cellula tumorale sono coinvolti in maniera critica nella risposta dei pazienti alla terapia. In particolare, numerosi studi sostengono che il microbiota intestinale moduli la risposta dei pazienti ad immunoterapia (anti-PD1). Le attività di ricerca nel lab **Nezi** sono finalizzate a definire interventi personalizzati volti a modulare il microbioma per prevenire lo sviluppo del tumore o "trasformare" un *non-responder* in un *responder*, attraverso l'analisi dei meccanismi molecolari alla base della regolazione del sistema immunitario (in particolare l'interazione tra immunità innata ed adattativa) da parte del microbioma intestinale e il modo in cui questi si modificano in seguito alla modulazione del microbioma. Le attività di ricerca nel lab **Segata** sono finalizzate alla comprensione del ruolo del microbioma nella modulazione del rischio di tumore, favorendo o, al contrario, prevenendo lo sviluppo del tumore e dettando il successo –o l'insuccesso– del trattamento antitumorale, soprattutto per approcci di immunoterapia.

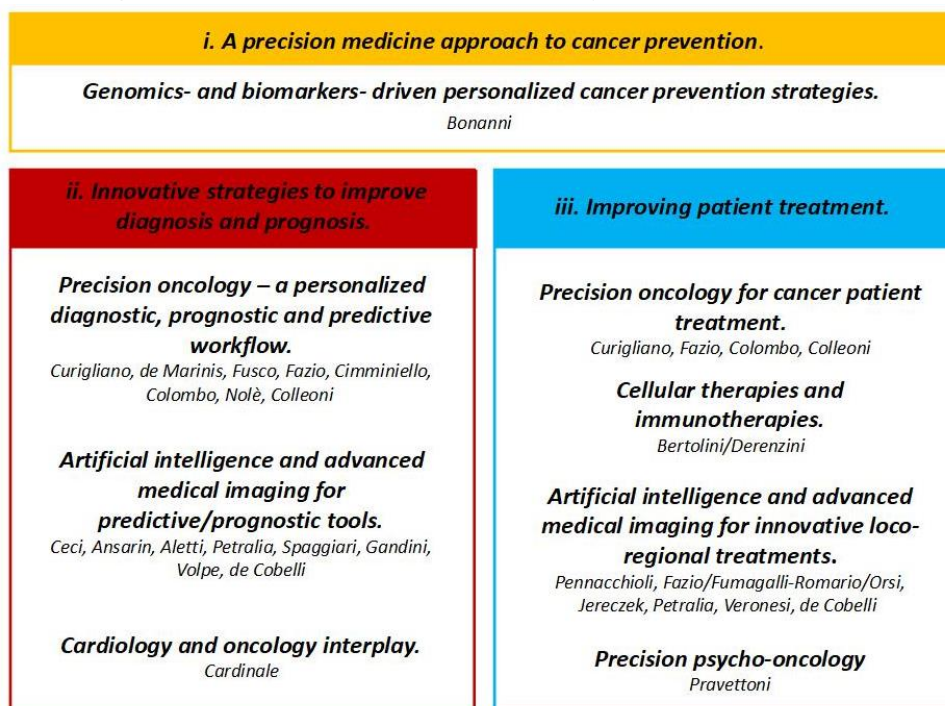
Identificazione di nuovi approcci terapeutici.

Con un forte approccio clinico, l'obiettivo del lab **Derenzini** è l'identificazione di nuovi trattamenti, sfruttando letalità sintetiche e terapia cellulare, utilizzando cellule CAR-T e CAR-NK, in particolare nei linfomi indotti da Myc e leucemia con mutazione della proteina TP53. Le attività di ricerca del lab **PG Pelicci** sono finalizzate al design di vaccini terapeutici antitumorali e all'ottimizzazione delle strategie attualmente disponibili per la loro somministrazione. Il lab **Pece** si pone l'obiettivo di sfruttare le conoscenze riguardanti nuovi meccanismi patogenetici nella progressione del tumore alla vescica e nella transizione neuroendocrina del tumore prostatico al trattamento dei pazienti, validandone l'utilità clinica nel contesto di studi clinici retrospettivi ed infine avviando studi clinici prospettici, sulla base di biomarcatori di malattia.

Ricerca clinica/traslazionale in IEO

portare l'innovazione derivante dalla ricerca al letto del paziente.

Negli ultimi decenni abbiamo assistito ad una profonda rivoluzione nella cura del cancro, guidata da concetti rivoluzionari e approcci innovativi. Le nuove tecnologie sono entrate nell'ambito sanitario e la rapida diffusione delle scienze omiche ha contribuito in maniera significativa al progresso della medicina di precisione. La fusione di questi ambiti in rapida crescita ha alimentato l'innovazione in ambito medico, incluso l'ambito oncologico, che sta radicalmente cambiando la pratica clinica.



Cogliendo il pieno potenziale di questi approcci innovativi, i ricercatori clinici in IEO combinano insieme queste innovazioni al fine di migliorare la prevenzione, la predizione del rischio di malattia, la diagnosi, la prognosi e il trattamento dei pazienti.

La ricerca traslazionale e clinica in IEO è condotta all'interno di programmi multidisciplinari che riuniscono le diverse expertise delle varie divisioni cliniche IEO.

-----Ricerca traslazionale-----

Tecnologie omiche –(meta)(epi)genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, per una caratterizzazione molecolare approfondita del tumore, l'identificazione di biomarcatori di malattia, e l'ottimizzazione degli approcci di biopsia liquida–, strumenti di medical imaging sofisticati e all'avanguardia, intelligenza artificiale: l'unione e l'integrazione di questi aspetti sono le parole chiave del progresso, in grado di offrire ai pazienti trattamenti nuovi e più efficaci.

i. Un approccio di precisione alla prevenzione tumorale.

La prevenzione rimane una delle maggiori difese contro il cancro. Diversi fattori contribuiscono ad aumentare in maniera significativa il rischio di malattia, sia nei portatori di varianti geniche patogeniche, sia nel caso dei tumori sporadici. Alcuni di questi fattori sono modificabili con cambiamenti dello stile di vita o con l'assunzione di specifici farmaci. Ad esempio, i disordini metabolici e l'adiposità in eccesso promuovono l'infiammazione cronica che a sua volta aumenta il rischio di tumore al seno e, in questo scenario, l'obesità, l'inattività fisica, e una dieta poco sana sono fattori modificabili, associati allo stile di vita, che possono contribuire a ridurre il rischio di malattia. Analogamente, studi recenti hanno analizzato il riposizionamento del farmaco antidiabetico metformina per le sue proprietà antitumorali. I notevoli progressi nel campo della

caratterizzazione molecolare (omica) permettono di “misurare” il rischio di tumore di ogni individuo e disegnare delle strategie di prevenzione, in un contesto di medicina di precisione.

In questo contesto, i ricercatori clinici della **Divisione di prevenzione e genetica oncologica** (B. Bonanni) stanno lavorando allo sviluppo di strategie di prevenzione personalizzata in individui ad alto rischio di sviluppare il tumore, sulla base di informazioni di tipo genomico e biomarcatori predittivi. A questo scopo, impiegano quattro diversi approcci: 1) combinando informazioni genetiche, modificazioni dello stile di vita, e riposizionamento di farmaci per ridurre il rischio di tumore; 2) personalizzando la gestione del paziente attraverso l'integrazione di tecniche avanzate di imaging e caratterizzazione genetica; 3) identificando nuovi biomarcatori per una migliore stratificazione del rischio e per predire in maniera più accurata la risposta al trattamento; 4) migliorando la predizione del rischio di tumore (al seno) sfruttando uno *score* di rischio poligenico (ottenuto integrando diverse varianti genetiche), al fine di migliorare la stratificazione dei pazienti così da facilitare la scelta del trattamento di precisione più adeguato.

ii. Strategie innovative per migliorare la diagnosi e la prognosi.

Nell'ultimo decennio la pratica clinica ha subito una svolta. Da un approccio “uno-per-tutti”, in cui lo stesso tipo di trattamento è somministrato indipendentemente a tutti i pazienti, ad una medicina di precisione, in cui i pazienti sono trattati sulla base del profilo molecolare del tumore. Ciò ha dato vita ad una nuova era: la medicina di precisione ha permesso di ottimizzare i trattamenti, fornendo ai pazienti cure nuove e più efficaci, che hanno significativamente aumentato l'aspettativa di vita dei pazienti. Le nuove tecnologie omiche hanno guidato la rivoluzione, permettendo la caratterizzazione approfondita del tumore, a livello della singola molecola, e la pianificazione di approcci terapeutici mirati. Colpendo in maniera precisa una specifica alterazione molecolare responsabile della trasformazione maligna, i farmaci molecolari permettono di colpire la cellula tumorale in maniera più efficiente. In questo scenario, i biomarcatori rappresentano la pietra miliare dell'oncologia di precisione, permettendo la definizione di approcci terapeutici altamente mirati.

Oncologia di precisione – un workflow diagnostico, prognostico e predittivo personalizzato.

In questo contesto, la **Divisione di sviluppo nuovi farmaci per terapie innovative** (G. Curigliano) si pone l'obiettivo di sfruttare i dati multi-omici –ottenuti da analisi genomiche, trascrittomiche e proteomiche– utilizzando strumenti di intelligenza artificiale (AI), per identificare nuovi biomarcatori e sviluppare nuovi strumenti di AI che consentano una diagnosi più accurata, una prognosi più precisa, e la selezione del trattamento più adeguato, così da promuovere la definizione di terapie personalizzate, rivoluzionando e migliorando in maniera significativa la cura dei pazienti.

Nell'ambito del **Programma polmone**, la **Divisione di oncologia toracica** (F. de Marinis) sta lavorando per una caratterizzazione molecolare dei tumori rari e toracici –sia localizzati che metastatici, tumori polmonari a piccole cellule e non a piccole cellule, resistenti o non trattati– per disegnare delle strategie terapeutiche guidate da biomarcatori. Applicando i concetti chiave della medicina di precisione, l'obiettivo è quello di migliorare i modelli prognostici e predittivi attualmente disponibili per ottimizzare e personalizzare la terapia, al fine di massimizzare la risposta al trattamento (in particolare il trattamento immunoterapico) e la sopravvivenza dei pazienti, attraverso la caratterizzazione ad elevata risoluzione del tessuto tumorale e l'identificazione di biomarcatori tumorali, la biopsia liquida (ctDNA) e l'utilizzo di strumenti di AI.

Le attività di ricerca all'interno del **Dipartimento di patologia e medicina di laboratorio/Divisione di anatomia patologica/unità biobanca** (N. Fusco), sono focalizzate sull'integrazione delle informazioni derivanti da analisi istopatologiche con la caratterizzazione molecolare del tumore, per identificare biomarcatori di malattia nuovi e solidi che possano migliorare la stratificazione dei pazienti e ottimizzare così i nuovi trattamenti anti-tumoriali. A questo scopo, sfruttando strumenti innovativi di intelligenza artificiale, i ricercatori integrano approcci convenzionali di istopatologia con sequenziamento di ultima generazione, sia su sezioni tissutali tumorali che nel contesto di approcci di biopsia liquida.

In parallelo, integrando la caratterizzazione multi-omica (del genoma, epigenoma, microbioma) dei tessuti, di fluidi corporei (sangue) e campioni fecali, con i fattori clinico-patologici e i dati di imaging radiologico, il **Programma tumori gastrointestinali e neuroendocrini** (N. Fazio) vuole identificare nuovi biomarcatori predittivi

e prognostici in grado di guidare il trattamento, valutare il rischio di recidiva nei tumori gastrointestinali (GI) e neuroendocrini (NET) e permettere il monitoraggio della risposta al trattamento (utilizzando la biopsia liquida).

Le attività di ricerca (C. Cimminiello) all'interno del **Programma melanoma e sarcoma** mirano ad identificare, attraverso la caratterizzazione molecolare del melanoma e di altri tumori cutanei, dei biomarcatori predittivi di risposta e resistenza a immunoterapia (nello specifico, inibitori dei checkpoint immunitari, ICI) e terapia molecolare, che possano aiutare i clinici nella selezione dei pazienti a cui somministrare tali trattamenti innovativi, aumentando così le possibilità di risposta. Questi biomarcatori consentirebbero di disegnare terapie di combinazione nuove e più efficaci, in grado di superare la resistenza alla terapia. In parallelo, viene valutato il potenziale prognostico e predittivo della biopsia liquida (ctDNA) per il monitoraggio della malattia.

All'interno del **Programma ginecologia** (N. Colombo), sfruttando le informazioni derivanti dalla caratterizzazione multi-omica di sezioni tumorali e l'expertise degli scienziati del dipartimento di oncologia sperimentale (DEO), i clinici lavorano per identificare nuovi biomarcatori di risposta e per "disegnare" dei modelli in grado di predire la risposta a immuno- e chemioterapia, al fine di minimizzare gli effetti collaterali e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

All'interno della **Divisione di oncologia medica** (F. Nolè), i clinici sono alla ricerca di biomarcatori per ottimizzare il percorso diagnostico, consentendo una diagnosi precoce della malattia, che possa permettere

di massimizzare l'esito della terapia, e la personalizzazione del trattamento. In particolare, nei tumori genito-urinari, si focalizzano sull'identificazione di biomarcatori predittivi per lo sviluppo di approcci terapeutici medici/chirurgici/radioterapici, sia per la malattia localizzata che per la malattia metastatica; nei tumori testa-collo, si focalizzano sulla diagnosi precoce che consenta di prevenire la progressione di lesioni precancerose in malattia conclamata.

Nell'ambito del **Programma senologia/Divisione di senologia medica** (M. Colleoni), i clinici si focalizzano sull'identificazione di biomarcatori che potrebbero identificare pazienti con tumore al seno metastatico con un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi associati al trattamento (con anticorpi farmaco-coniugati trastuzumab-deruxtecan), così come sullo sviluppo di modelli predittivi basati su AI in grado di sfruttare la caratterizzazione molecolare del tumore per predire l'efficacia di inibitori di CDK4/6 nel trattamento del tumore al seno metastatico, aumentando così le probabilità di successo e limitando inutili effetti collaterali.

Intelligenza artificiale e imaging medico avanzato per strumenti predittivi/prognostici.

All'interno del **Dipartimento di medicina nucleare** (F. Ceci), i clinici lavorano allo sviluppo di nuovi strumenti per migliorare la diagnosi e predire la risposta alla terapia, sfruttando metodi di AI per la segmentazione automatica di immagini tumorali ottenute con PET. Quando applicati al trattamento dei pazienti, questi approcci possono migliorare la valutazione della risposta al trattamento. Inoltre, in combinazione con tecniche di imaging avanzato (come FAPI-PET, tecnica di imaging basata sulla marcatura con elementi radioattivi della proteina di attivazione dei fibroblasti) e con l'analisi del microambiente tumorale, valuteranno il potenziale di questi approcci come strumenti diagnostici.

Nell'ambito del **Programma cervico-facciale** (M. Ansarin), i clinici sono alla ricerca di nuovi fattori prognostici e predittivi per migliorare il trattamento del tumore testa-collo, attraverso un approccio multidisciplinare e un'attenzione particolare alle lesioni pretumorali. I loro studi includono analisi retrospettive di studi clinici e

Lung cancer <i>de Marinis, Spaggiari, Volpe, Fusco, Petralia</i>	Breast cancer <i>Bonanni, Curigliano, Colleoni, Gandini, Volpe, Fusco, Veronesi, Ceci</i>	Head and neck cancer <i>Nolè, Ansarin, Ceci</i>
Melanoma and sarcoma <i>Cimminiello, Fusco, Pennacchioli</i>	Liver cancer <i>Petralia</i>	Gastrointestinal tumors <i>Gandini, Fusco</i>
Prostate cancer <i>Gandini, de Cobelli, Nolè, Ceci</i>	Ovarian and endometrial cancer <i>Colombo, Aletti, Ceci</i>	Bone cancer <i>Petralia</i>
Lymphoma <i>Bertolini/Derenzini</i>	Liquid biopsy <i>Fusco, de Marinis, Fazio, Cimminiello, Pennacchioli, Jerezcek</i>	

preclinici, analisi genomiche, trascrittomiche, proteomiche (basate su NGS) di tessuti tumorali e fluidi corporei, come sangue e saliva, in pazienti e controlli sani. Inoltre, i loro studi mirano a valutare la presenza e il ruolo dei virus oncogeni (HPV, EBV) in relazione alla risposta al trattamento e la predizione della recidiva, e studi clinici sono in corso per valutare l'influenza di età, sesso e co-morbilità sulla risposta al trattamento, la tossicità e la sopravvivenza.

Nel contesto del **Programma di ginecologia/unità di terapie innovative** (G. Aletti), i ricercatori sfruttano l'AI per migliorare la diagnosi e ottimizzare le strategie terapeutiche personalizzate in ginecologia oncologica. In particolare, si focalizzano sulla caratterizzazione multi-dimensionale (tramite *next-generation sequencing*, immunoistochimica, e valutazione mirata di MMR, MSI, CTNNB1, L1CAM, ER/PR e altri geni tumorali) del sottotipo di tumore endometriale con profilo molecolare non specifico. Successivamente, sulla base di queste caratteristiche, svilupperanno un modello computazionale per classificare il tumore dell'endometrio e stratificare i pazienti in gruppi di rischio. Inoltre, saranno sviluppati modelli di AI basati su immagini CT per predire la risposta ad interventi di cito-riduzione e chemioterapia, al fine di migliorare la stratificazione dei pazienti.

All'interno del **Dipartimento di imaging medico/Divisione di radiologia** (G. Petralia), i ricercatori si focalizzano sullo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di AI che, utilizzando dati di MRI, CT, ultrasound, possano supportare i clinici nel contesto diagnostico.

All'interno del **Programma polmone** (L. Spaggiari), i clinici valutano l'esito clinico della chirurgia mini-invasiva –con o senza terapia (neo)adiuvante– sia in tumori negli stadi iniziali che in tumori negli stadi avanzati.

Nell'ambito dell'**Unità di farmaco-epidemiologia molecolare**, al dipartimento di oncologia sperimentale (S. Gandini), i ricercatori si focalizzano sulle questioni metodologiche associate all'integrazione –e il successivo sfruttamento– dei dati clinici e omici (radiomica, trascrittomica, metabolomica, microbioma) per lo sviluppo di modelli prognostici accurati, radicati nelle caratteristiche molecolari della malattia. Prendendo in considerazione l'interazione tra stile di vita, aspetti clinici e biomarcatori molecolari (omici), questi modelli consentiranno di portare i risultati delle tecnologie omiche in ambito sanitario e personalizzare la terapia tumorale. In parallelo, attraverso delle meta-analisi, vengono valutati potenziali fattori prognostici e predittivi, opportunità di riposizionamento di farmaci e l'impatto del fattore sesso/genere nella ricerca clinica.

All'interno della **Divisione di Radioterapia** (S. Volpe), i ricercatori clinici lavorano per integrare l'imaging quantitativo, la pianificazione del trattamento radioterapico e l'AI per migliorare la diagnosi e il trattamento del paziente e per lo sviluppo di modelli predittivi più accurati, in un contesto di oncologia di precisione. Con l'obiettivo finale di sfruttare gli avanzati strumenti computazionali per l'integrazione dei dati che consenta di ottenere degli strumenti diagnostici utilizzabili in ambito clinico, i ricercatori si focalizzano su *i.* rifinire gli strumenti commercialmente disponibili come alternativa alla MRI; *ii.* la radiogenomica, integrando il sequenziamento NGS con imaging pre-operatorio per rifinire gli attuali strumenti per la stratificazione del rischio e minimizzare un sovra-trattamento non necessario; *iii.* la pianificazione del trattamento radioterapico supportata da AI, sfruttando immagini simulate di CT; *iv.* l'integrazione di dati clinici e multi-omici (radiomici, genomici, proteomici) in modelli predittivi di resistenza al trattamento, nel tumore al polmone; *v.* sfruttando biomarcatori, nelle immagini diagnostiche, per predire la tossicità al trattamento e l'esito clinico del paziente.

All'interno del **Programma di urologia e trattamento mini-invasivo della prostata** (O. de Cobelli), i clinici stanno testando tecniche di imaging di ultima generazione (PSMA PET scan, in cui la PET è utilizzata per rilevare farmaci radio-marcanti che legano in maniera specifica la proteina PSMA sovra-espressa nei tumori) per valutarne la (eventuale) maggiore accuratezza rispetto alle tecniche standard di rilevamento delle metastasi tramite imaging, e per chirurgia radio-guidata (in cui i radiofarmaci sono utilizzati per la marcatura delle lesioni, per generare immagini PET/CT preoperatorie che possano facilitare l'intervento chirurgico).

Cardiologia e oncologia.

Nonostante appaiano distinte, oncologia e malattie cardiovascolari condividono alcuni comuni fattori di rischio, sintomi e meccanismi fisiopatologici (e.g. infiammazione, disordini metabolici, attivazione neuro-ormonale e immunitaria, disfunzione endoteliale, etc); i trattamenti tumorali possono indurre tossicità cardiovascolare ed ognuna delle due condizioni ha un impatto negativo sulla prognosi dell'altra. All'interno dell'**Unità di cardio-oncologia** (D. Cardinale), i ricercatori analizzano la relazione bidirezionale tra cancro e malattie cardiovascolari. Studiando i marcatori di tumori e malattie cardiovascolari (CVD) in pazienti non

trattati, si pongono l'obiettivo di identificare nuovi biomarcatori tumorali con valore prognostico per le CVD e, viceversa, identificare potenziali meccanismi fisiopatologici in comune, che possano guidare le scelte terapeutiche, e permettere di disegnare approcci di trattamento personalizzati e più efficaci che, tenendo in considerazione tutti questi fattori, possano assicurare un trattamento più efficace, minimizzando la tossicità.

Migliorare le cure.

Lo scopo ultimo della ricerca è poter offrire ai pazienti delle strategie terapeutiche nuove che, con approcci innovativi, possano offrire ai pazienti delle speranze di cura. L'integrazione della ricerca meccanicistica, traslazionale e clinica in un unico processo, partendo dalla descrizione dei meccanismi cellulari, in un contesto fisiologico e patologico, consente di modificare in maniera razionale gli attuali approcci terapeutici ed esplorare strategie nuove e potenzialmente più efficaci che possano consentire di personalizzare i trattamenti e, in ultima analisi, ottimizzare le terapie oncologiche.

Oncologia di precisione per il trattamento del paziente oncologico.

Attraverso la caratterizzazione multi-omica del tumore e l'utilizzo di innovative tecniche di AI, la **Divisione di sviluppo nuovi farmaci per terapie innovative** (G. Curigliano) cerca nuovi target terapeutici che permettano un trattamento mirato e più efficace della malattia.

Il **Programma tumori neuroendocrini e gastrointestinali** (N. Fazio) sfrutta approcci multi-omici per la caratterizzazione dei tumori GI e NET, per definire meccanismi di resistenza al trattamento e nuovi potenziali target terapeutici. L'obiettivo finale è la creazione di una piattaforma che, integrando dati clinici, nutrizionali, biomolecolari e di imaging, fornisca un sistema paziente-centrico che permetta la caratterizzazione del tumore e la definizione, attraverso la descrizione dei meccanismi coinvolti, delle vulnerabilità del tumore da poter sfruttare con terapie mirate.

All'interno del **Programma ginecologia** (N. Colombo), sfruttando la stretta interazione con il DEO, l'expertise degli scienziati del DEO, tecnologie di ultima generazione e innovativi modelli sperimentali in vitro, i clinici lavorano alla caratterizzazione multi-omica (trascrittomica, epigenomica, proteomica, lipidomica) del tumore endometriale (nello specifico, dMMR e pMMR), del tumore ovarico e del microambiente tumorale, da poter integrare con le informazioni sul microambiente tumorale immunitario, come l'attività antitumorale dei linfociti T (associata a risposta a terapia con ICI), per scoprire nuovi target terapeutici da poter sfruttare per aumentare la risposta dei pazienti alla terapia.

All'interno del **Programma Senologia/Divisione di senologia medica** (M. Colleoni), i clinici mirano a valutare il ruolo delle *signature* genomiche come strumenti per guidare le scelte terapeutiche; nello specifico, chiarendo il ruolo di OncotypeDX nel processo decisionale, in un setting *real world*.

Terapie cellulari e immunoterapia.

Nonostante la notevole efficacia delle terapie CAR-T ottenuta in alcuni pazienti, molti di loro vanno incontro a recidiva o mostrano una scarsa risposta. Le cellule NK rappresentano una valida alternativa alle cellule T per la terapia cellulare, dato che non necessitano, per la loro attività antitumorale, di una precedente "attivazione". Alcuni studi clinici mostrano infatti la loro efficacia e scarsa tossicità (minor rischio di *graft-versus-host-disease* e sindrome da rilascio di citochine).

Nell'ambito del **Programma emato-oncologia/Divisione di onco-ematologia** (F. Bertolini/E. Derenzini), i clinici lavorano per migliorare l'efficacia della terapia con cellule NK, combinando il trapianto autologo con molecole specifiche in grado di potenziarne l'attività antitumorale (*NK engager*), per il trattamento del linfoma a cellule B, impiegando modelli preclinici di malattia e attraverso una rapida applicazione delle loro scoperte in ambito clinico. In parallelo, al fine di aumentarne ulteriormente l'efficacia, i ricercatori si focalizzano sulla caratterizzazione trascrittomica e proteomica spaziale del microambiente tumorale in pazienti negli stadi iniziali della malattia o nei pazienti refrattari al trattamento (resistenza primaria), al fine di identificare target microambientali *actionable* da poter sfruttare a scopo terapeutico.

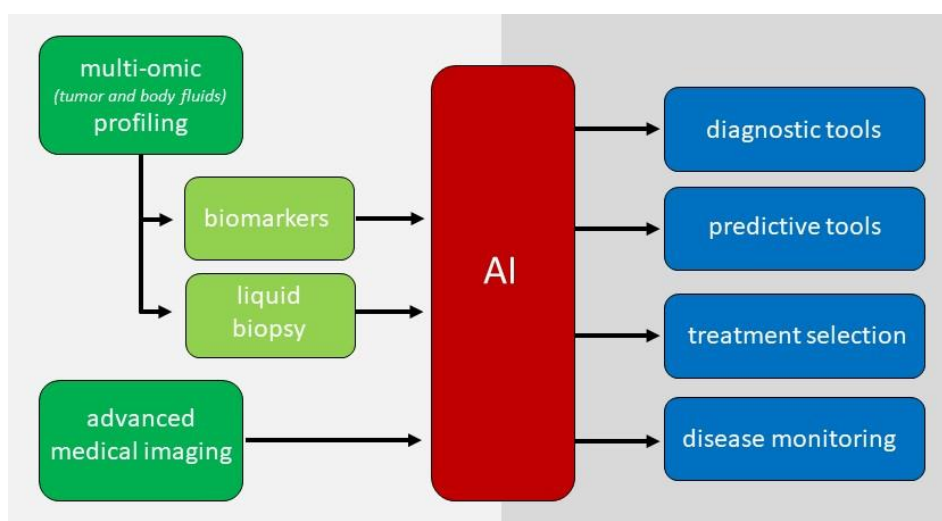
Intelligenza artificiale e imaging medico avanzato per trattamenti loco-regionali innovativi.

Nel contesto del **Programma melanoma e sarcoma/Divisione di chirurgia del melanoma e sarcoma** (E. Pennacchioli), i clinici valutano la fattibilità di sostituire la biopsia dei linfonodi sentinella con la biopsia liquida

(analisi del ctDNA), per la valutazione del rischio di progressione della malattia in pazienti con melanoma, sulla valutazione dei benefici della chirurgia mininvasiva rispetto alla chirurgia convenzionale in pazienti con melanoma metastatico che ricevono immunoterapia sistemica e sull'uso della proton terapia nel sarcoma retroperitoneale e dei tessuti molli. Inoltre, stanno lavorando allo sviluppo di strumenti di AI per predire l'insorgenza della malattia sulla base delle immagini cliniche, per la diagnosi e per la selezione del trattamento.

All'interno del **Programma Gastrointestinale (GI) e dei tumori neuroendocrini (NET)** (N. Fazio, U. Fumagalli-Romario, F. Orsi), i clinici mirano a personalizzare l'approccio diagnostico/terapeutico dei pazienti con malattia localizzata e metastatica, attraverso la caratterizzazione multi-dimensionale di GI e NET. Attraverso la raccolta prospettica di dati multi-omici e clinici di campioni di tumore primario e metastasi (e dati epigenomici, per una diagnosi non invasiva tramite biopsia liquida), i ricercatori si pongono l'obiettivo di ottenere una comprensione meccanicistica dell'insorgenza e della progressione del tumore e descrivere la relazione tra microbioma e microambiente tumorale immunitario, così da permettere approcci terapeutici personalizzati. In parallelo agli studi traslazionali, gli studi clinici si focalizzano soprattutto sulla malattia metastatica. In particolare, stanno valutando efficacia e fattibilità di specifiche strategie per il trattamento della malattia peritoneale circoscritta in alcuni gruppi di pazienti e della chirurgia radio-guidata per migliorare l'accuratezza diagnostica di PET/CT nell'identificare in maniera corretta tumore primario e metastasi linfonodali, in pazienti con tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET).

Al **Dipartimento di imaging medico/Divisione di radioterapia** (B. Jerezcek), i clinici lavorano per il progresso degli approcci terapeutici basati sulla radioterapia, con l'obiettivo finale di massimizzare i benefici derivanti dall'uso delle più moderne tecniche disponibili, come la proton terapia, valutando efficacia e (potenzialmente maggiore) sicurezza di schemi ipofrazionati e re-irradiazione, sfruttando nuovi approcci per la visualizzazione del posizionamento del paziente o la distribuzione della dose, attraverso strumenti di realtà aumentata, con particolare attenzione alla qualità di vita dei pazienti e l'impatto sul cambiamento climatico. Oltre agli approcci



puramente clinici, i ricercatori portano avanti una ricerca di tipo traslazionale, investigando l'interazione meccanicistica tra radiazione e tessuto, attraverso l'analisi istologica del tessuto tumorale e dell'integrità del DNA (minacciata da danno al DNA indotto da radiazioni). L'obiettivo finale delle attività di ricerca traslazionale è di migliorare la diagnosi e la risposta alla terapia. In parallelo, le loro attività di ricerca sono volte a valutare la potenziale affidabilità della biopsia liquida (analisi di ctDNA e cellule tumorali circolanti) per determinare la risposta al trattamento e per monitorare la progressione della malattia.

Nel **Dipartimento di imaging medico/Divisione di radiologia** (G. Petralia), i clinici integrano strumenti di AI e dati di imaging –tra cui le *features* radiomiche– per misurare la progressione della malattia e la sopravvivenza generale, e valutano il valore aggiuntivo della WBD-MRI (whole-body magnetic resonance imaging with diffusion imaging) nella stadiazione del tumore, al fine di permettere una migliore selezione del trattamento e il monitoraggio della malattia.

Nel contesto del **Programma senologia** (P. Veronesi), i ricercatori clinici esplorano nuovi approcci al trattamento del tumore al seno, più innovativi, personalizzati e precisi, che consentano di migliorare la qualità di vita del paziente minimizzando la chirurgia, riducendo il rischio di complicazioni post-operatorie e riducendo il carico psicologico. In particolare, valutano la possibilità di evitare la chirurgia in pazienti selezionati, a basso rischio, ad esempio per i pazienti con tumore al seno ereditario con specifiche

caratteristiche molecolari, riducendo la chirurgia ascellare nei pazienti che rispondono in maniera eccellente alla terapia neoadiuvante ed evitandola del tutto nei casi di tumore al seno micro-invasivo, e testando approcci innovativi di chirurgia robotica.

Nel **Programma di urologia e trattamento mini-invasivo della prostata** (O. de Cobelli), i clinici sfruttano le ultime innovazioni tecnologiche per sviluppare una nuova piattaforma di realtà aumentata che possa migliorare l'esito dei pazienti con tumore prostatico trattati chirurgicamente. Attraverso una ricostruzione 3D virtuale di immagini bidimensionali, questa piattaforma faciliterà il medico nel visualizzare l'anatomia del sito chirurgico, fornendo un aiuto sia per quanto riguarda la diagnosi che nel trattamento chirurgico, mininvasivo e non. L'ulteriore rifinitura di queste tecniche può permettere un miglioramento significativo sia dell'esito clinico che della qualità di vita dei pazienti.

Psico-oncologia di precisione.

Al fine di personalizzare il supporto psicologico sulla base dei tratti caratteriali di ogni individuo, per ottimizzare la gestione del paziente ed infine migliorare il suo benessere, enfatizzando così il bisogno di un approccio multidisciplinare ai pazienti, che include l'assistenza psicologica di pari passo con la terapia oncologica, la **Divisione di ricerca applicata per le scienze psicologiche e cognitive** (G. Pravettoni) sfrutta strumenti tecnologici innovativi per valutare in che misura la percezione della malattia possa influenzare lo stress psicologico associato alla diagnosi. Prendendo in considerazione i tratti caratteriali di ogni individuo, i ricercatori mirano a implementare interventi psicologici individualizzati, che possano aumentare il benessere dei pazienti in maniera personalizzata. Inoltre, sarà testata l'efficacia delle nuove tecnologie in ambito sanitario nell'istruire i pazienti nel promuovere la salute nella cura oncologica e saranno valutati i possibili effetti del trattamento sulle funzioni cognitive.

-----Ricerca clinica-----

In collaborazione con i più importanti istituti di ricerca nazionali e internazionali, e supportato dal Clinical trial Office, l'IEO è da sempre impegnato nella sperimentazione clinica, che comprende studi osservazionali e studi interventistici di fase I, II, III, in diversi tipi di tumore (in particolare, mammella, cervico-facciale, polmone, leucemia, linfoma, tumori gastrointestinali (colon-retto e stomaco), tumori neuroendocrini, ovaio/utero/cervice, melanoma, mieloma multiplo, tumori del pancreas, della prostata, del rene e sarcomi).

Studi clinici osservazionali.

Gli studi clinici osservazionali si focalizzano principalmente sulla **biopsia liquida** (ctDNA e cellule tumorali circolanti), al fine di valutarne il valore prognostico e predittivo; sulla valutazione del potenziale di molecole endogene (e.g. resolvine, vitamina D) per la **modulazione dell'immunità antitumorale** e la riduzione della tossicità; sull'utilizzo di immagini radiologiche e campioni istologici per la scelta del miglior approccio terapeutico, anche in un contesto **real world**; sulla valutazione della correlazione tra dosaggio (radioterapia) ed effetti collaterali; sull'identificazione di **marcatori prognostico-predittivi** (genetici, epigenetici, trascrittomici, proteomici) per la diagnosi non invasiva, per la personalizzazione del trattamento e la definizione della probabilità di sviluppare tossicità; sulla valutazione dell'efficacia e degli effetti, a livello funzionale, degli interventi chirurgici con tecniche convenzionali, mininvasive o tramite l'impiego della **chirurgia robotica**; sulla valutazione dell'efficacia dell'ablazione (di metastasi) tramite l'utilizzo di microonde; sullo studio **dell'interazione tra microbiota intestinale, sistema immunitario, tumori**, tramite analisi trascrizionale ed epigenetica, su singola cellula; sull'approfondimento del ruolo del sistema immunitario nel tumore, sullo studio dei **meccanismi di evasione** dall'attività antitumorale del sistema immunitario da parte delle cellule leucemiche e sulla valutazione del ruolo del microambiente tumorale; sulla valutazione di firme radiomiche immunitarie predittive dell'efficacia della chemio-, radio-, immuno- terapia e sullo sviluppo e la validazione di **modelli radiomici in contesti real world** e sulla definizione di sistemi multiparametrici, prognostico-predittivi e di classificazione dei pazienti sulla base di caratteristiche radiologiche, patologiche, cliniche, biochimiche e outcome clinici; sulla valutazione delle caratteristiche anatomo-patologiche e diagnostico-molecolari, immunogenotipiche e immunofenotipiche dei tumori; sul **monitoraggio molecolare non invasivo della malattia minima residua** per predire la risposta clinica e la sopravvivenza; sulla valutazione degli effetti dello **stile di vita e dell'attività fisica** sull'insorgenza e la progressione del tumore e lo studio dei

meccanismi molecolari alla base dell'impatto dell'obesità sull'efficacia dell'immunoterapia; sugli **aspetti psico-sociali** nella cura del cancro (impatto stressante e/o traumatico della diagnosi e dei trattamenti) al fine di effettuare interventi volti al miglioramento della qualità di vita, favorendo l'**empowerment** del paziente durante i processi decisionali e durante le cure.

Tra gli studi clinici osservazionali attualmente attivi, possono essere menzionati:

(tumori del tratto gastro-intestinale) gli studi che si pongono l'obiettivo di analizzare l'interazione fra microbiota intestinale, sistema immunitario e tumori del colon-retto ed effettuare un'analisi trascrizionale (scRNAseq) ed epigenetica (scATACseq), su singola cellula, del tumore del colon-retto e delle cellule immunitarie infiltranti in correlazione con il microbiota intestinale; lo studio focalizzato sulla valutazione del ruolo prognostico e predittivo della mutazione KRASG12C in pazienti con tumore del colon-retto;

(tumori al seno) lo studio che valuta la fattibilità dell'impiego della crioablazione percutanea per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale; lo studio che analizza l'eterogeneità intratumorale e temporale di immuno-biomarcatori nel carcinoma della mammella metastatico; lo studio finalizzato alla validazione clinica del test genomico StemPrintER, come predittore di risposta al trattamento neoadiuvante in donne affette da tumori al seno ER+/HER2- sulla base dei livelli di espressione di geni di staminalità; lo studio HLA-G, con lo scopo di investigare i meccanismi biologici alla base dell'emergere della resistenza delle cellule del tumore al seno con HER2 amplificato/sovraespresso trattate con trastuzumab, al fine di valutare l'esistenza di una possibile correlazione tra risposta clinica alla terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab e livelli di HLA-G (Human Leukocyte Antigen) nel sangue, supponendo che le pazienti sottoposte a trattamento con trastuzumab in setting neoadiuvante o metastatico e che non rispondono più alla terapia esprimano alti livelli di HLA-G circolante; lo studio SMART, che si propone di valutare l'impatto di una dieta

supplementata di antociani (pigmenti presenti in diversi vegetali e nei frutti) sul metabolismo lipidico, sui livelli di marcatori infiammatori, nella predisposizione a eventi cardiovascolari e sui sintomi legati al trattamento con letrozolo in donne in menopausa in trattamento con inibitori delle aromatasi; lo studio UDITO, con lo scopo di valutare, attraverso l'analisi genetica su campioni di sangue, le mutazioni di Eps8 nei pazienti che, dopo aver ricevuto terapia con farmaci potenzialmente ototossici, presentano un deficit uditivo,

Clinical research area		
Division of breast surgery (Veronesi/Galimberti)	Breast program (Veronesi/ Colleoni)	
Division of plastic surgery (Rietjens)		
Division of medical senology (Colleoni)		
Thoracic surgery division (Spaggiari)	Lung program (Spaggiari/de Marinis)	
Thoracic oncology division (de Marinis)		
Divisione of gastrointestinal surgery (Fumagalli Romario)	Gastrointestinal and neuroendocrine tumors program (Fazio)	
Endoscopy division (De Roberto)		
Division of medical oncology, gastrointestinal and neuroendocrine tumors (Fazio)		
Division of urological surgery (De Cobelli)	Urology program (De Cobelli)	
Division of uro-genital and		
and head and neck medical oncology (Nolè)		Head and neck program (Ansarin)
Division of otolaryngology and head and neck surgery (Ansarin)		
Division of gynecological surgery (Maggioni)	Gynecology program (Colombo)	
Unit of innovative therapeutic strategies in ovarian cancer (Aletti)		
Unit of preventive gynecology (Franchi)		
Division of medical gynecological oncology (Colombo)		
Division of melanoma and sarcoma surgery (Pennacchioli)	Melanoma and sarcoma program (Blank)	
Unit of dermato-oncology (Tosti)		
Melanoma and sarcoma clinical oncology division (Cimminiello)		
Oncohematology division (Derenzini)	Hematoncology program (Tarella)	
Division of new drug development for innovative therapies (Curigliano)		
Prevention and oncological genetics division (Bonanni)		
Applied research division for cognitive and psychological science (Pravettoni)		
Department of pathology and laboratory medicine (Viale)		
Department of medical imaging and radiation science (Orecchia)		

al fine di poter individuare i pazienti predisposti a tossicità prima di iniziare una terapia, proponendo trattamenti alternativi; lo studio XENOPATIENTS, che si pone l'obiettivo di comprendere il ruolo delle mutazioni nel promuovere la crescita e la progressione del tumore al seno (triplo negativo, HER2+, luminal-B) e la resistenza alla chemioterapia e identificare nuovi potenziali bersagli molecolari, attraverso studi preclinici in vivo (xenotrapianti) in associazione agli studi clinici; lo studio che si pone l'obiettivo di confrontare la prognosi e la risposta ai trattamenti (in particolare alla terapia con trastuzumab) delle donne operate per carcinoma mammario affette da patologia autoimmune;

(tumori polmonari) lo studio volto a valutare il potenziale di firme radiomiche immunitarie come marcatori predittivi dell'efficacia della chemio-radioterapia seguita da immunoterapia nel carcinoma polmonare; lo studio di volatolomica e proteomica (Breath Test), volto a valutare il potenziale di campioni di esalato, urine e siero come strumenti non invasivi per la diagnosi precoce del tumore del polmone, quello che si propone di ottenere una diagnosi precoce del tumore del polmone sfruttando un metodo diagnostico basato sulla capacità olfattiva dei cani, il cui fiuto risulta essere migliore degli strumenti tecnologici nell'individuazione di VOC (composti organici volatili) e quello che ha l'obiettivo di ottenere una diagnosi precoce del tumore del polmone combinando due approcci innovativi, il Breath Test da campioni di esalato ed il miR-Test (per l'analisi dei microRNA circolanti da campioni di sangue), entrambe metodiche non invasive, semplici e poco costose; lo studio volto a valutare l'efficacia di un approccio multimodale con radioterapia stereotassica (SRT) e immunoterapia per il trattamento delle metastasi cerebrali da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC);

(tumore prostatico) lo studio focalizzato sulla valutazione dell'utilizzo di modelli tridimensionali e realtà aumentata nel corso di interventi di prostatectomia radicale robot-assistita;

(melanoma) lo studio che analizza i meccanismi molecolari alla base dell'impatto dell'obesità sull'efficacia dell'immunoterapia nel melanoma;

(trattamento radioterapico) lo studio per valutare tossicità acuta e cronica della radioterapia a intensità modulata (IMRT) nel distretto cervico-facciale, focalizzato sulla modulazione della dose e sui farmaci biologici, sull'ottimizzazione del contornamento dei tessuti sani, sui trattamenti combinati con adroterapia, sull'impatto delle basse dosi di radioterapia, sulla riduzione della tossicità nei trattamenti combinati con chirurgia; lo studio per valutare l'efficacia della radioterapia ad intensità modulata (IMRT) nel trattamento del carcinoma mammario mediante l'impiego di tomoterapia; lo studio volto a valutare l'efficacia della radioterapia di alta precisione nel carcinoma prostatico, le correlazioni clinico-dosimetriche relative al controllo tumorale e tossicità a carico degli organi sani;

(psico-oncologia) lo studio volto a valutare l'impatto della diagnosi di carcinoma della mammella sul reinserimento lavorativo in donne con recente diagnosi di tumore e donne con malattia metastatica; lo studio P-medicine, per sviluppare un insieme di strumenti per migliorare l'interazione medico-paziente attraverso un approccio personalizzato alla cura, individuando il profilo del singolo paziente così che il medico possa utilizzare un meccanismo di interazione personalizzata; lo studio longitudinale sugli effetti della terapia endocrina adiuvante sulla performance cognitiva di pazienti affette da neoplasie mammarie, che spesso lamentano, durante il trattamento, difficoltà di memoria e di concentrazione; sulla valutazione dei potenziali vantaggi dell'utilizzo di dispositivi privi di tabacco in grandi fumatori partecipanti a un programma di screening del tumore polmonare; sull'impatto del regime di intervento e cura sull'aderenza a lungo termine del paziente, al fine di mettere in luce quali caratteristiche di personalità, cognitive, decisionali e credenze inducano le pazienti con cancro al seno a non aderire alle prescrizioni mediche.

Studi clinici interventistici.

Gli studi clinici interventistici condotti in IEO si focalizzano sulla valutazione, in diverse classi di pazienti, incluse categorie più fragili come i soggetti anziani, e in diverse linee di trattamento (prima, seconda, terza), dell'efficacia di **terapie di combinazione**, a base di chemio-, radio- immuno- terapia, in un contesto adiuvante e neoadiuvante; sulla valutazione di **nuovi farmaci**, in monoterapia, come anticorpi monoclonali, mono- e bi-specifici, inibitori (e.g. inibitori tirosin-chinasici, di BCL2, di HIF-2alfa, RAF/MEK, PARP, ATR, ATM, EGFR, KRAS), protein degrader, peptidi radiomarcati; sulla valutazione dell'**ordine di somministrazione** di specifici farmaci, al fine di definire il regime terapeutico ottimale; sulla valutazione del trattamento più adeguato per la malattia minima residua prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Tra gli studi clinici interventistici attualmente attivi, possono essere menzionati:

(tumori ematologici) lo studio volto a valutare la fattibilità e l'efficacia della somministrazione del farmaco Inotuzumab Ozogamicin (IO, anticorpo monoclonale diretto contro la proteina CD22) in pazienti leucemici adulti con malattia minima residua prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche; lo studio per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la dose massima tollerata e l'attività antineoplastica preliminare di IKS03, un farmaco anticorpo-coniugato (ADC) sperimentale contro la proteina CD19, in pazienti con linfoma non-Hodgkin in stadio avanzato; lo studio volto a valutare, sulla base della presenza di specifici marcatori molecolari, l'efficacia dell'aggiunta del farmaco tazemetostat alla terapia con lenalidomide e rituximab in soggetti con linfoma follicolare recidivante/refrattario; lo studio per valutare l'efficacia di un farmaco innovativo –BGB-16673 (*protein degrader* specifico per la Bruton Tyrosine Kinase)– in pazienti con linfoma; lo studio volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di un anticorpo bi-specifico (epcoritamab, anticorpo contro le proteine CD3 e CD20), in monoterapia o in combinazione (con lenalidomide), come terapia di prima linea per soggetti affetti da linfoma non idonei alle antracicline;

(tumori solidi) lo studio per valutare la sicurezza e la tollerabilità di un inibitore di PI3K/mTOR (PF-05212384) in combinazione con altri agenti antitumorali (Dacomitinib -inibitore del recettore tirosin-chinasico dell'EGFR-, docetaxel e cisplatino) in pazienti con tumore al seno, prostatico, polmonare, uroteliale, testa-collo, esofago-gastrico, in stadio avanzato; lo studio per valutare la dose, sicurezza e tollerabilità di un inibitore di FGFR (BGJ398) in combinazione con un inibitore di PI3K (BYL719) in pazienti adulti con tumore solido avanzato;

(tumori del tratto gastro-intestinale e neuroendocrini) lo studio [RASolute302](#), recentemente avviato in IEO come primo centro europeo, volto a valutare l'efficacia di un nuovo farmaco –RMC6236– specifico per una delle alterazioni molecolari più frequenti nel tumore del pancreas –le mutazioni del gene KRAS–, e lo studio PRISM1, che valuterà l'efficacia dell'aggiunta di un nuovo farmaco ad azione modulatoria sul sistema immunitario –Quemliclustat– alla chemioterapia standard; lo studio volto a valutare l'efficacia della somministrazione metronomica del farmaco antitumorale Temozolomide, in pazienti “fragili” con tumore neuroendocrino in stadio avanzato;

	immunotherapy	targeted therapy
head and neck	PD1 (dostarlimab, pembrolizumab), EGFR (cetuximab)	VEGF (zanzalintinib)
gastro-intestinal	HER2 (Trastuzumab-deruxetan), EGFR (cetuximab), PD1 (Pembrolizumab), claudin-18 (Zolbetuximab), VEGF (bevacizumab)	TKI (tucatinib),
leukemia	CD22 (Inotuzumab Ozogamicin),	BCL2 (venetoclax), BTK (ibrutinib), TKI (crenolanib)
lymphoma	CD20/CD3 (MOSUNETUZUMAB), CD19 (IKS03, tafasitamab, loncastumab tesirina), CD20 (rituximab), CD20/CD3 (glofitamab, odronextamab, epcoritamab), CD19/CD3 (AZD0486), immunomodulants (lenalidomide), SIRP (BYON4228), PD1 (pembrolizumab), CD30 (BRENTUXIMAB-VEDOTIN).	EZH2 (tazemetostat), PRMT5 (AZD3470), BCL2 (BGB-11417, venetoclax), BTK (BGB-16673), JAK1/2 (ruxolitinib), BTK (zanubrutinib)
breast	PD1 (Pembrolizumab), PDL1 (durvalumab, atezolizumab), HER2 (trastuzumab, pertuzumab, MK2870, DB1303), Trop2 (datopotamab deruxetecan)	CDK4/6 (Abemaciclib, palbociclib), mTOR (everolimus), CDK4 (PF-07220060), PARP (saruparib), PIK3CA (INAVOLISIB), PI3K (inavolisib), PI3K and mTOR (gedatolisib)
melanoma	LAG3 (Fianlimab), PD1 (Cemiplimab, Pembrolizumab), TIGIT/PD1 (MK-7684)	
multiple myeloma	CD3 (ELRANATAMAB), CD38 (DARATUMUMAB), immunomodulants (LENALIDOMIDE, pomalidomide, desametasone)	BCL2 (BGB11417), exportin (selinexor)
ovary/cervix/uterus	PD1 (dostarlimab), MUC16/CD3 (REGN4018), PDL1 (cemiplimab), VEGF (BEVACIZUMAB)	Exportin1 (selinexor), EGFR (MK2870), RAF/ MEK (Avutometinib), FAK (Defactinib), PARP (niraparib, olaparib), ATM (lartsertib), ATR (tuvusertib)
lung	GM1 (BMS-986012), PD1 (nivolumab), CL3/DLL3 (tarlatamab), trop1 (datopotamab deruxetecan), TIGIT (belrestotug), EGFR (amivantamab), PD1 (cetrelimab, dostarlimab, pembrolizumab), PDL1 (durvalumab), CTLA4 (ipilimumab), HER2 (Trastuzumab Deruxetecan, MK2870)	KRAS (Adagrasib, MRTX849), EGFR (osimertinib, BAY 2927088), PD1/CTLA4 (volrustomig), PARP (niraparib), MET (Savolitinib, Vebreltinib, cabozantinib, capmatinib), TKI (NVL655), ROS1 (NVL520), TIGIT (belrestotug)
prostate		Src kinase (AZD5305), androgen synthesis (abiraterone)
kidney		TKI (Axitinib)
NET	PDL1 (durvalumab),	MET (cabozantinib), HIF-2α (Belzutifan)
pancreas	CD73 (Quemliclustat)	KRAS (RMC6236)

(tumori al seno) lo studio per valutare la sicurezza della conservazione dei linfonodi ascellari in presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella se negativi dopo chemioterapia neoadiuvante; lo studio volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di un degradatore selettivo, di nuova generazione, del recettore degli estrogeni (camizestran) rispetto alla terapia endocrina standard (inibitore dell'aromatasi o tamoxifene) come

trattamento adiuvante per pazienti con carcinoma mammario ER+/HER2- in fase iniziale e a rischio di recidiva; lo studio volto a valutare l'efficacia della terapia di combinazione con datopotamab deruxtecan e durvalumab in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, positivo per PD-L1, localmente ricorrente, inoperabile o metastatico; lo studio per valutare l'attività biologica di un inibitore del complesso enzimatico CDK4/cyclin-D1 e CDK6/ cyclin-D3 (LEE011) in combinazione con letrozolo per il trattamento del tumore mammario nelle donne in menopausa con tumore mammario HR+/HER2- non avanzato, prima della chirurgia; lo studio per valutare la sicurezza ed efficacia di un inibitore di PI3K (BKM 120) in combinazione con trastuzumab in pazienti con tumore mammario HER2+ avanzato, che hanno fallito una precedente terapia con trastuzumab; lo studio per valutare la sicurezza, farmacocinetica, farmacodinamica e preliminare efficacia di un inibitore della gamma secretasi (PF-03084014) per il trattamento del tumore mammario triplo-negativo avanzato; lo studio volto a confrontare l'efficacia del trattamento di combinazione con un inibitore del recettore del VEGF (tivozanib cloridrato) e paclitaxel; lo studio per valutare l'attività di un doppio inibitore selettivo di VEGFR (di tipo 1,2,3) e FGFR1 (Lucitanib) in pazienti con tumore della mammella metastatico (con o senza amplificazione di FGFR1, e recettori per gli estrogeni positivi); lo studio volto a valutare l'efficacia del trattamento combinato con anticorpi anti-HER2 (Pertuzumab e trastuzumab) o anticorpi anti-HER2 e chemioterapia metronomica in pazienti anziane affette da tumore al seno metastatico HER2+; lo studio volto a valutare l'efficacia di un trattamento con inibitori di CDK4/6 (PD0332991), da soli o in combinazione con trattamento ormonale (inibitori dell'aromatasi o fulvestrant, a cui la paziente ha sviluppato resistenza nella precedente linea di terapia) in donne in menopausa con tumore della mammella metastatico ER+/HER2-; lo studio per valutare l'efficacia del trattamento con inibitori di PI3K (GDC0941; GDC0980) in combinazione con terapia ormonale (fulvestrant) nel trattamento di pazienti con tumore mammario in fase avanzata resistenti alla terapia con gli inibitori dell'aromatasi; lo studio per valutare sicurezza e tollerabilità di anticorpi anti-HER2 (pertuzumab e trastuzumab) insieme a chemioterapia (taxani) nel trattamento di prima linea di pazienti con tumore mammario HER2+ avanzato; lo studio per valutare efficacia e sicurezza del trattamento combinato con chemioterapia (ciclofosfamide metronomica e cisplatino) per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo-negativo; lo studio volto a valutare l'impatto di digiuno intermittente e metformina nel tumore della mammella; lo studio clinico per valutare l'effetto del trattamento radioterapico preoperatorio, a scopo ablativo, per il trattamento del tumore al seno in stadio iniziale;

(tumore prostatico) gli studi volti a valutare l'efficacia di radioligandi (vipivotide tetraxetan (AAA617, 177Lutezio), in monoterapia o in combinazione con inibitori della via del recettore degli androgeni, in pazienti con tumore prostatico e per confrontare l'efficacia di questi farmaci rispetto alla sorveglianza nel ritardare la castrazione o la recidiva;

(melanoma) lo studio volto a valutare la sicurezza, l'attecchimento e l'attività clinica di MB097 (terapeutico costituito da nove diverse specie batteriche commensali per aumentare l'efficacia dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari) in combinazione con pembrolizumab in pazienti con melanoma resistente ad immunoterapia a base di anti-PD1;

(tumori polmonari) lo studio volto a valutare l'efficacia della somministrazione combinata di BMS-986489, nivolumab, carboplatino ed etoposide come terapia di prima linea in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso; lo studio per valutare l'efficacia della somministrazione di osimertinib (con o senza datopotamab deruxtecan), come trattamento di prima linea per i pazienti con tumore polmonare (non a piccole cellule, EGFRmutato) in stadio avanzato; lo studio per valutare l'efficacia di immunoterapia, chemioterapia e radioterapia stereotassica delle metastasi, seguite da chirurgia, o radioterapia del tumore primario, in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule; lo studio per confrontare l'efficacia di immunoterapia e chemioterapia nel trattamento dei pazienti anziani con tumore al polmone; lo studio volto a valutare la fattibilità e l'outcome clinico dell'utilizzo della chirurgia robotica per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato dopo trattamento con chemioterapia di induzione.

What's new in science?

L'intelligenza artificiale in ambito biomedico – dalla ricerca sul cancro al trattamento del paziente.

Il progresso tecnologico ha da sempre contribuito a migliorare gli approcci terapeutici; dai progressi nell'ambito dell'imaging medico alla chirurgia, fino alle tecniche sofisticate più recenti che permettono di studiare e comprendere i processi biologici. L'intelligenza artificiale (AI) rappresenta oggi la spinta verso una fase nuova del progresso biomedico. L'AI sfrutta approcci computazionali –e strumentazione– avanzati per simulare il comportamento/l'intelligenza umana. Ad esempio, nella pratica clinica, quando gli strumenti di AI integrano i dati da diverse fonti, come diversi saggi, immagini, test genomici, o le informazioni raccolte durante le conversazioni tra medico e paziente, sfruttando complessi approcci matematici e statistici, simula il ragionamento umano, ovvero simula il lavoro del medico quando utilizza tutte le informazioni disponibili per formulare una diagnosi.

Nell'ambito della ricerca oncologica, nell'ultimo decennio abbiamo assistito a progressi straordinari, sostenuti dall'integrazione delle moderne tecnologie. Gli approcci omici –come la genomica, la trascrittomica, la proteomica, l'epigenomica, la metabolomica, l'immunomica, la radiomica, etc– hanno permesso di approfondire la nostra comprensione del cancro, contribuendo a decifrare l'eterogeneità intratumorale, la diversità funzionale e fenotipica delle cellule tumorali, l'interazione della cellula tumorale con il microambiente. In questo scenario, la sempre maggiore integrazione dei metodi di AI ha giocato un ruolo cruciale, permettendo l'integrazione di un'enorme quantità di dati diversi raccolti con approcci tecnologici differenti. L'AI ha permesso di dare un senso alla complessità dei dati

L'AI sfrutta diversi approcci matematici e statistici; tra questi, l'apprendimento automatico (machine learning) è probabilmente uno dei più diffusi e noti. Nel machine learning, i computer sono istruiti attraverso l'analisi di enormi quantità di dati (studiano), trovano il migliore approccio matematico e statistico che meglio descrive questi dati (apprendono) e sfruttano queste formule (i modelli) per analizzare altri dati (mettono in pratica ciò che hanno imparato). Il deep learning è un sottotipo di machine learning. Funziona attraverso le cosiddette "reti neurali" con diversi strati, per integrare le informazioni. In parole molto semplici, integrano diverse informazioni (input layers), assegnano un valore, che viene ulteriormente processato (e "pesato" a seconda dell'importanza che ha in uno specifico evento) attraverso operazioni successive e sequenziali (hidden layers), per ottenere un risultato (output data). L'obiettivo è quello di trovare dei pattern nei dati. Gli approcci di deep learning sono comunemente usati nelle analisi delle immagini mediche, per estrarre informazioni importanti per la diagnosi del paziente, o per identificare mutazioni in una sequenza genica (variant calling).

raccolti, alle informazioni sulla singola cellula o, considerando la componente spaziale, alla cellula nel suo microambiente, all'interno del tessuto, alle immagini istologiche, consentendo l'analisi di dati multidimensionali, integrando dataset ampi e complessi e facilitando le analisi dinamiche degli stati cellulari, fornendo così informazioni fondamentali per descrivere meccanismi biologici chiave, descrivere il microambiente tumorale e predire l'interazione tumore-microambiente. L'integrazione di questa vasta gamma di dati ha contribuito ad identificare nuovi biomarcatori e target terapeutici, a predire la risposta di una cellula tumorale alla terapia e sostenere la scoperta di nuovi farmaci, facilitando lo sviluppo di terapie mirate e cambiando profondamente l'oncologia traslazionale.

L'utilizzo –attuale o futuro– degli strumenti di AI in oncologia include numerose applicazioni diverse, in ambito di ricerca e di cura, dalla diagnostica per immagini, alla scoperta di biomarcatori genomici, alla

radioterapia, la visualizzazione 3D, la chirurgia robotica, la selezione della terapia sulla base di dati genomici, trascrittomici, proteomici, o di biopsia liquida. Il potenziale dell'integrazione degli approcci di AI in oncologia è enorme, nel migliorare la diagnosi, il trattamento e la gestione del paziente, aumentando la precisione, l'efficienza e la personalizzazione della terapia.

L'AI nella diagnostica tumorale. I *biomarcatori* sono una componente chiave della medicina di precisione, permettendo di diagnosticare precocemente il tumore, di stimare l'aggressività della malattia e formulare una prognosi, di monitorare la malattia – attraverso saggi non invasivi, come le analisi omiche dei fluidi corporei. I biomarcatori consentono un trattamento preciso e tempestivo del paziente. I biomarcatori genomici sono sempre più spesso utilizzati per personalizzare il trattamento dei pazienti oncologici e sono diventati parte delle linee guida standard per diversi tipi di tumore; i dati mostrano che circa un terzo dei pazienti trae beneficio dall'analisi genomica. Alcuni studi suggeriscono però che molte note mutazioni responsabili di tumorigenesi siano presenti solo in una piccola sottopopolazione di pazienti, incoraggiando l'integrazione di altri dati omici –trascrittomici, epigenomici, proteomici, metabolomici–, per la diagnosi precoce, la classificazione del tumore, la stratificazione del paziente, sfruttando strumenti di AI, svelando biomarcatori di malattia robusti e affidabili. Analogamente, nel contesto della *biopsia liquida*, gli strumenti di AI possono analizzare l'enorme quantità di dati sulle cellule tumorali circolanti, sul DNA tumorale circolante (sia in termini di sequenza nucleotidica che di pattern di metilazione) e sugli RNA circolanti non codificanti, fornendo informazioni utili per la diagnosi della malattia, il monitoraggio, la prognosi, permettendo così delle terapie personalizzate e allo stesso tempo riducendo la necessità di biopsie tissutali invasive. L'AI può anche estrarre le informazioni conservate nelle vescicole extracellulari, codificate in proteine, lipidi, acidi nucleici. L'AI si sta dimostrando inoltre estremamente utile nell'*analisi delle immagini* (e.g. per l'analisi di mammografie, immagini radiologiche, MRI, PET, immagini istologiche, dati di colonscopia), semplificandone l'interpretazione, permettendo l'identificazione e la classificazione del tumore, definendo il numero di mutazioni (*tumor mutational burden*) e facilitando la diagnosi (sebbene ad oggi i risultati varino spesso a seconda del tipo di tessuto o della tecnica di imaging impiegata). Grazie alla capacità di gestire dataset complessi, l'integrazione degli strumenti di AI consente una maggiore accuratezza e rapidità, permettendo un trattamento personalizzato e migliorando così l'esito clinico. E' comunque necessaria una validazione computazionale, preclinica e clinica solida per poter trasformare questi strumenti in strumenti clinici, ovvero perché rispondano agli standard richiesti di solidità/riproducibilità, affidabilità, interpretabilità, applicabilità in un contesto *real world*. Ad oggi solo pochi strumenti di AI per l'interpretazione dei dati sono stati approvati per l'utilizzo in un contesto clinico.

Gli algoritmi sono una serie di istruzioni fornite al computer perché possa eseguire un dato compito; come un protocollo sperimentale, scritto in un linguaggio che il computer possa comprendere (il codice).

L'AI per il trattamento del tumore. Nell'ambito *drug discovery*, i modelli di AI possono aiutare notevolmente nell'integrare i dati disponibili per il modeling molecolare, per identificare nuovi composti sulla base delle informazioni sul target (*target-based*) o sulla base dell'induzione di uno specifico comportamento cellulare (*cell phenotype-based*). Gli strumenti di AI hanno permesso di predire la funzione e la struttura delle proteine (lo sviluppo di AlphaFold ha portato nel 2024 all'assegnazione del premio Nobel ai suoi sviluppatori), contribuendo alla scoperta di nuovi farmaci e al riposizionamento di farmaci esistenti, identificandone nuovi utilizzi, siti di legame alternativi, effetti off-target. Testare *in silico* l'efficacia di un farmaco può guidarne lo sviluppo ulteriore (ovvero distinguere i farmaci efficaci dai non efficaci) e definirne il meccanismo d'azione e predire l'efficacia di una combinazione di farmaci, contribuendo così alla selezione del miglior approccio terapeutico. La convergenza di chirurgia e AI ha sostenuto il fiorire della *chirurgia robotica*, più precisa, efficace e sicura. La realtà aumentata basata su AI permette una migliore visualizzazione dei tessuti e delle strutture del corpo, migliora la localizzazione del tumore, aumentando così l'accuratezza e la precisione della chirurgia, riducendo le complicazioni e migliorando l'esito clinico. Inoltre, in un contesto formativo, l'AI permette di seguire i movimenti del chirurgo e di analizzare in maniera quantitativa le informazioni sul movimento e le forze, misurare il tempo di esecuzione e l'accuratezza dello strumento, in tempo reale, offrendo un feedback immediato e permettendo di correggere, migliorare e istruire il chirurgo. Nell'ambito

della **radioterapia**, l'AI può gestire più rapidamente l'elevato numero di immagini e informazioni raccolte e necessarie al workflow clinico radioterapico (come le informazioni riguardanti l'imaging, il contorno del target, le diagnosi, le prescrizioni, la pianificazione del trattamento, il trattamento). L'imaging con AI permette di colpire il tumore in maniera più precisa e di mantenere il dosaggio omogeneo.

Gestione dei pazienti. L'AI consente lo sviluppo di modelli più affidabili per predire la sopravvivenza del paziente. I **modelli predittivi** basati su AI possono tenere in considerazione molti fattori, anche a livello molecolare. Con l'evoluzione degli approcci di sequenziamento di ultima generazione, i dati genomici sono entrati nella pratica clinica e, rispetto agli approcci convenzionali, gli algoritmi di AI permettono una migliore integrazione dei dati genomici, trascrittomici, di metilazione del DNA, migliorando il valore predittivo dei modelli, rivelando pattern "nascosti" nei dati. Inoltre, gli strumenti di AI applicati alle immagini diagnostiche si sono dimostrati molto efficienti nel rivelare delle proprietà dei tessuti invisibili all'occhio umano, permettendo così la classificazione del tumore e sostenendo le decisioni terapeutiche. Integrando imaging, dati genomici e dati clinici, l'AI può predire in maniera accurata la risposta alla terapia, permettendo la stratificazione dei pazienti e la selezione del trattamento più adeguato, così da aumentare l'efficacia e ridurre inutile tossicità. L'AI può giocare un ruolo chiave anche nella cosiddetta **sanità digitale** –per sanità digitale si intende l'utilizzo di tutti gli approcci tecnologici finalizzati al miglioramento della prevenzione, della diagnosi, del trattamento–, come nel monitoraggio remoto della salute del paziente tramite applicazioni mobili e strumenti indossabili, nell'utilizzo dei dati delle cartelle cliniche elettroniche, e la telemedicina. Le cartelle cliniche elettroniche permettono di raccogliere tutte le informazioni sulla salute dei pazienti, così che gli operatori sanitari possano avere accesso alle informazioni mediche aggiornate dei pazienti, consentendo così la discussione multidisciplinare dei dati dei pazienti, facilitando le decisioni cliniche. La telemedicina permette sia la consultazione da remoto con il paziente, sia lo scambio di informazioni e la discussione tra professionisti, superando le barriere geografiche, migliorando così la qualità delle cure. Integrando un gran numero di informazioni diverse, questi strumenti permettono il trattamento personalizzato del paziente, aumentando l'efficacia delle cure e riducendo gli effetti collaterali.

Sfide e limitazioni. La piena integrazione degli strumenti di AI in ambito clinico richiede di affrontare numerose sfide, come il controllo della qualità dei dati raccolti, la gestione di dati eterogenei, non strutturati e non standardizzati, i *bias* esistenti nei dataset di addestramento degli algoritmi (che possono ridurre la riproducibilità in dataset differenti), la necessità di evidenze scientifiche in contesti *real world*, la validazione e la generalizzazione degli algoritmi. Un aspetto critico è ottenere dei modelli di AI in grado di lavorare su dati *real world*, poco o per nulla annotati. Egualmente importante è la trasparenza riguardo al modo in cui funzionano i modelli di AI, per poter guadagnare la fiducia dei clinici e dei pazienti, così come un'interfaccia di facile utilizzo. Questioni come privacy, consenso dei pazienti e contesto normativo richiedono altrettanta attenzione. Allineare le capacità tecniche con le necessità cliniche, assicurando accuratezza e benefici, in un contesto *real world*, è fondamentale per un utilizzo diffuso degli strumenti di AI in ambito clinico.

Nonostante la complessità e le numerose questioni da affrontare e gestire, risolvere e superare gli attuali ostacoli può rendere l'AI realmente trasformativa nell'ambito della terapia oncologica, traducendo appieno il suo potenziale in benefici effettivi e cure migliori, trasformando radicalmente l'approccio terapeutico.

Integrazione e predizione sono due parole chiave alla base dell'inclusione dell'AI nella terapia oncologica: integrare i dati per predire un outcome (la sopravvivenza di un paziente, la risposta alla terapia, l'interazione molecolare). La collaborazione tra ricercatori computazionali, sperimentali e clinici può liberare l'enorme potenziale dell'AI, sostenendo una medicina di precisione e di prevenzione e consentendo ai pazienti di prendere il controllo della loro salute, trasformando la sanità e riducendo la pressione sugli ospedali.

Referenze. 1. New horizons at the interface of artificial intelligence and translational cancer research. Josephine Yates and Eliezer M. Van Allen. Cancer cell 2025. doi: 10.1016/j.ccell.2025.03.018. 2. The generative era of medical AI. L. John Fahrner, Emma Chen, Eric Topol, and Pranav Rajpurkar. Cell 2025. doi: 10.1016/j.cell.2025.05.018. 3. Current AI technologies in cancer diagnostics and treatment. Ashutosh Tiwari, Soumya Mishra and Tsung-Rong Kuo. Molecular cancer 2025. doi: 10.1186/s12943-025-02369-9.

What's new in science?

L'intelligenza artificiale per integrare i dati e predire un outcome clinico. E' davvero fattibile?

Integrazione e predizione sono due delle parole chiave alla base dell'introduzione di strumenti di intelligenza artificiale (AI) in ambito clinico: *l'integrazione* dei dati per *predire* un outcome, come un'interazione molecolare, la risposta ad una terapia o la sopravvivenza dei pazienti. E' davvero una cosa fattibile?

Un articolo recente su Nature descrive lo sviluppo di un modello di AI per predire la manifestazione di una patologia sulla base della storia clinica di una persona, incluse condizioni cliniche precedenti –lievi o severe– e tratti individuali come età e sesso.

Il modello si chiama Delphi-2M e sfrutta gli strumenti –modificati– di AI utilizzati dai modelli di linguaggio (LLM) come ChatGPT. I LLM sono addestrati su miliardi di dati/testi, per imparare quanto sia statisticamente possibile che una data parola sia usata in un dato contesto, al fine di generare un nuovo testo. Analogamente, Delphi-2M è addestrato sui dati di oltre 400.000 partecipanti (della biobanca UK) per imparare quanto sia statisticamente probabile che una particolare condizione di salute si manifesti, in un dato “contesto”, cioè in presenza di una specifica storia medica pregressa, ovvero considerando numerosi diversi parametri –rappresentati dalle condizioni cliniche durante la vita di un individuo (come la varicella, infezioni varie, intolleranza al lattosio), così come stile di vita ed abitudini (come il fumo o il consumo di alcol) o caratteristiche personali (come l'indice di massa corporea)– per predire la probabilità di insorgenza di una o più patologie, valutando *simultaneamente* (la probabilità di manifestarsi di) numerose malattie. In pratica, Delphi-2M assume che se una specifica malattia si manifesta (in maniera statisticamente più frequente) dopo una condizione medica passata o in parallelo ad un'altra condizione medica, il rischio di una data malattia può essere stimato. Una volta sviluppato, il modello è stato validato in una coorte esterna di quasi due milioni di danesi.

Il modello è stato sviluppato sulla base delle cartelle mediche elettroniche delle persone. Se immaginiamo i dati di input come l'inizio di una traiettoria (disegnata sulla base dei dati), Delphi-2M stima in che modo la traiettoria continuerà (i dati output), ovvero quali condizioni cliniche (tra le 1256 considerate nel modello, e la morte) sono probabili. In altre parole, quando Delphi-2M riceve informazioni riguardanti le cartelle mediche di un individuo –i dati input–, valuta e quantifica in che modo la storia clinica influenzerà la salute futura di quella persona, stimando la probabilità di eventi successivi –ovvero i dati di output saranno rappresentati dalle condizioni cliniche che probabilmente si manifesteranno. In generale, più dati input (cioè annotazioni di malattie nella vita di un individuo) e parametri (condizioni cliniche e stile di vita, abitudini, etc) sono considerati, più la predizione sarà accurata. I dati input possono essere continuamente aggiornati durante il corso della vita di un individuo, con nuovi eventi (anche la condizione “nessun nuovo evento”, cioè nessuna nuova condizione patologica osservata, può essere annotata) tra cui dati su stili di vita, report sullo stato di salute, prescrizioni e test ematici, così come dati genomici, informazioni metabolomiche dettagliate, dati di imaging diagnostico o dai dispositivi indossabili.

Quando, ad esempio, le stime di Delphi-2M sono fatte in relazione ad età o sesso, le predizioni rivelano differenze –attese– nell'incidenza del cancro al seno in relazione al sesso (più alto nelle donne che negli uomini), oppure, per altre condizioni cliniche, l'aumento del manifestarsi della depressione con l'età avanzata e la maggiore incidenza di malattie come la varicella nei bambini e sottolinea differenze legate al sesso anche per altre condizioni mediche come il diabete o l'infarto. Il modello mostra anche che mentre alcune malattie sono altamente prevedibili, l'incidenza di altre appare poco prevedibile (se non associata ad età e sesso). Delphi-2M può predire anche le tempistiche del manifestarsi di una malattia in seguito ad altre condizioni cliniche precedenti; ad esempio, a sostegno dell'accuratezza del modello, il modello predice la morte poco

dopo la setticemia, o una influenza più a lungo termine del cancro sulla mortalità (evidentemente riflettendo gli effetti dei trattamenti).

Quando paragonato ad altri strumenti predittivi, Delphi-2M ha mostrato una maggiore accuratezza rispetto ad altri metodi di machine learning che sfruttano 67 diversi biomarcatori, ma inferiore rispetto ai test con un singolo biomcatore (HbA1c) per il diabete, suggerendo che un futuro training del modello che includa nella lista dei parametri informazioni aggiuntive sui biomarcatori potrebbe migliorarne ulteriormente l'accuratezza.

La validazione del modello (senza ulteriori rifiniture) nella coorte danese ha rivelato un'accuratezza simile, indicando che le correlazioni identificate tra le patologie erano sufficientemente robuste da essere conservate, riflettendo probabilmente l'effettiva evoluzione della salute/malattia umana e suggerendo che Delphi-2M potrebbe essere applicabile in sistemi sanitari nazionali differenti.

Sebbene persistano molte limitazioni nel modello, dovute a *bias* nei dataset su cui sono stati addestrati, che possono portare ad artefatti, gli autori hanno mostrato che le predizioni di Delphi-2M ricapitolano la manifestazione delle malattie a livello di popolazione. Predire il rischio di tali condizioni cliniche potrebbe aiutare nel pianificare programmi di screening (anche nel caso in cui i criteri

Il modello Delphi-2M sfrutta l' "architettura dei transformer". Cosa significa?

L'AI sfrutta approcci matematici e statistici come l'apprendimento automatico (machine learning, ML). Il deep learning è un sottotipo di machine learning e funziona attraverso le cosiddette "reti neurali" (neural networks), costituite da diversi strati, per integrare le informazioni. Le reti neurali possono a loro volta essere di diversi tipi; ad esempio esistono le RNN (reti neurali ricorrenti, *recurrent neural network*), le CNN (reti neurali convoluzionali, *convolutional neural network*) e, tra le più recenti (introdotte nel 2017 da ricercatori Google), i cosiddetti transformer (o modelli trasformatori).

Una delle differenze principali tra RNN e transformer è che i RNN elaborano i dati inserendo gli elementi di una sequenza di input uno alla volta e in un ordine specifico. Questo previene l'identificazione di correlazioni (in gergo, "dipendenze") a lungo raggio. Come risultato, ad esempio nei modelli che elaborano i testi, gli RNN possono elaborare in modo efficace solo brevi sequenze di testo.

I transformer sfruttano invece i cosiddetti "meccanismi di attenzione", ovvero una tecnica di ML che induce i modelli a dare priorità (o "prestare attenzione") alle parti più rilevanti dei dati di input. Con i modelli precedenti questo non poteva essere fatto perché i dati di input erano forniti in sequenza, l'ordine era importante e non era possibile per il modello "scegliere" a cosa dare priorità. Dal punto di vista matematico, un meccanismo di attenzione calcola i "pesi di attenzione", ovvero valuta l'importanza relativa di ogni parte di una sequenza di input rispetto all'attività da svolgere. Grazie all'introduzione dei meccanismi di attenzione, i modelli basati su transformer possono esaminare un'intera sequenza simultaneamente e prendere decisioni sull'ordine in cui concentrarsi su ognuno degli elementi. Questo aumenta la capacità di identificare dipendenze a lungo raggio e consente di eseguire contemporaneamente numerose fasi computazionali, anziché in serie. Grazie ai transformer, Delphi-2M può analizzare simultaneamente decine e decine di condizioni cliniche, permettendo di identificare anche correlazioni a lungo raggio.

convenzionali di inclusione non siano stati raggiunti), cambiamenti nello stile di vita, o per predire il carico sul sistema sanitario in modo da pianificare degli interventi mirati. Sebbene siano necessarie ulteriori valutazioni, gli strumenti di AI stanno dimostrando un enorme potenziale nel fornire supporto nel contesto della medicina preventiva, nelle scelte terapeutiche e nella pianificazione del sistema sanitario, evidenziando ulteriormente il loro ruolo nel guidare la trasformazione del sistema sanitario.

Referenza. Learning the natural history of human disease with generative transformers. Artem Shmatko, Alexander Wolfgang Jung, Kumar Gaurav, Søren Brunak, Laust Hvas Mortensen, Ewan Birney, Tom Fitzgerald, Moritz Gerstung. Nature 2025. doi: 10.1038/s41586-025-09529-3.

What's new in science?

Anticorpi mono- e bi- specifici nel trattamento dei tumori.

Gli anticorpi monoclonali rappresentano una vera innovazione degli ultimi decenni nella cura del cancro. Legandosi a specifiche proteine espresse dalle cellule tumorali o immunitarie, questi anticorpi interferiscono con pathway cellulari fondamentali, potenziando l'attività del sistema immunitario contro le cellule tumorali. Diversi studi hanno dimostrato i benefici dell'immunoterapia con anticorpi. Ad esempio, i ricercatori IEO hanno precedentemente riportato l'efficacia dell'aggiunta dell'anticorpo anti-PD1 (pembrolizumab) alla terapia standard (chemioterapia e/o farmaci anti-angiogenici) per il trattamento di pazienti con tumore della cervice persistente/recidivo/metastatico, gli effetti antitumorali dell'anticorpo anti-PDL1 (atezolizumab), in combinazione con la chemioterapia, per il trattamento del tumore endometriale in stadio avanzato/recidivo, o l'efficacia dell'anticorpo anti-PD1 nivolumab (in un contesto neoadiuvante), per il trattamento di pazienti con cancro al seno ER+/HER2- in stadio iniziale.

Anticorpi bi-specifici – [Un podcast](#)

Più recentemente, lo sviluppo di anticorpi bi-specifici ha permesso di aumentare ulteriormente l'efficacia antitumorale degli anticorpi mono-specifici, attraverso il legame contemporaneo a due proteine e la successiva interferenza con meccanismi cellulari differenti. Gli anticorpi bi-specifici possono essere indicativamente suddivisi in obbligati (*i.*), combinatori (*ii.*) e modulatori dei checkpoint immunitari (*iii.*).

i. gli **anticorpi bi-specifici obbligati** necessitano, per funzionare, del contemporaneo legame a due molecole diverse (ad esempio CD3 sui linfociti T e uno specifico antigene tumorale), dato che la loro attività si basa sulla capacità di indurre la vicinanza delle cellule immunitarie e di quelle tumorali per poter promuovere l'attività antitumorale del sistema immunitario (nello specifico, cellule T e NK). Questi anticorpi bi-specifici sono chiamati *T-cell engager*. Un esempio è Teclistamab, un anticorpo bi-specifico approvato per il trattamento del mieloma multiplo, che lega allo stesso tempo la molecola CD3 sui linfociti T e la proteina BCMA (*B-Cell Maturation Antigen*) sui linfociti B e le plasmacellule.

ii. gli **anticorpi bi-specifici combinatori** agiscono inibendo dei pathway specifici nelle cellule tumorali. Non richiedono il legame simultaneo a due antigeni, ma se questo si verifica, la contemporanea interferenza con due pathway differenti aumenta la tossicità per le cellule tumorali. Un esempio è amivantamab, un anticorpo che lega sia la proteina EGFR che la proteina MET sulle cellule tumorali, inibendo il pathway cellulare a valle. I risultati dello studio MARIPOSA, che ha coinvolto ricercatori IEO, hanno precedentemente mostrato l'efficacia –insieme ad una tossicità gestibile– dell'inibizione simultanea di EGFR e MET (con amivantanab), insieme ad altri trattamenti sistemici (come lazertinib) per il trattamento del tumore polmonare.

iii. i **modulatori dei checkpoint immunitari** sono anticorpi bi-specifici che agiscono attraverso la modulazione/inibizione dei checkpoint immunitari, legando gli specifici antigeni sulle cellule tumorali e immunitarie (come PD1, CTLA4, LAG3, TIGIT), prevenendo l'interazione ligando-recettore e, di conseguenza, rimuovendo un freno all'attività immunitaria, determinando così una maggiore attività antitumorale. Esempi di questi modulatori sono Tobemstomig –un anticorpo che lega sia PD1 che LAG3– o cadonilimab –un anticorpo che lega sia PD1 che CTLA4.

Anticorpi bi-specifici nel trattamento del melanoma.

Il melanoma in stadio avanzato è generalmente trattato con terapia molecolare e immunoterapia adiuvante (ovvero dopo la chirurgia) oppure con immunoterapia somministrata sia in un contesto neoadiuvante (ovvero prima della chirurgia) che adiuvante (dopo chirurgia). Il trattamento con immunoterapia sia neoadiuvante che adiuvante appare più efficace nel controllo della malattia (con una maggiore sopravvivenza in assenza di malattia) della sola somministrazione di terapia adiuvante, riducendo il rischio di recidiva. Gli effetti avversi associati alla terapia non sono però rari e possono essere gravi (anche di grado 3). E' quindi importante

mettere a punto delle strategie nuove, in grado di associare un'efficacia paragonabile –o anche superiore– ad una minore incidenza di eventi avversi.

Il trial clinico di fase 1b/2 Morpheus-Melanoma ha valutato sicurezza ed efficacia, in pazienti con melanoma in stadio avanzato, di un nuovo approccio terapeutico che consiste nella somministrazione neoadiuvante (prima della chirurgia) di anticorpi mono- e bi-specifici (tobemstomig, tiragolumab, atezolizumab) da soli o in combinazione, rispetto ai pazienti di controllo, trattati con nivolumab e ipilimumab.

Tobemstomig è un anticorpo bi-specifico che colpisce contemporaneamente due checkpoint immunitari, ovvero due proteine cruciali per l'attività dei linfociti T all'interno del tumore: PD1 e LAG3. L'inibizione contemporanea di entrambe le proteine determina una maggiore attività antitumorale dei linfociti T (aumentando l'attività delle cellule T effettrici che co-esprimono PD1 e LAG3 rispetto all'attività delle cellule T regolatorie, che di fatto "spengono" l'attività del sistema immunitario). Studi precedenti, nel contesto di clinical trial di fase I, hanno

Il clinical trial Morpheus-Melanoma.

Lo studio Morpheus-Melanoma è stato uno studio clinico multicentrico randomizzato ad ombrello che ha reclutato (102) pazienti con melanoma in stadio III, resecabile, assegnati casualmente a quattro diversi gruppi di trattamento: *i.* un gruppo di controllo trattato con nivolumab e ipilimumab (22 pazienti); *ii.* un gruppo trattato solo con tobemstomig (40 pazienti); *iii.* un gruppo trattato con tobemstomig e tiragolumab (20 pazienti); *iv.* un gruppo trattato con atezolizumab e tiragolumab (20 pazienti). Sono state valutate efficacia (al momento della chirurgia, ovvero alla fine del trattamento neoadiuvante) e sicurezza ed è stata condotta un'analisi esplorativa alla ricerca di biomarcatori di risposta.

Efficacia. L'efficacia è stata valutata in termini di risposta patologica –completa, quasi completa, o parziale–, che si è verificata nel 60% circa dei pazienti che hanno ricevuto tobemstomig e tiragolumab, nel 45% di coloro che hanno ricevuto atezolizumab e tiragolumab, nell'80% dei pazienti trattati con tobemstomig soltanto e nel 77% dei pazienti del gruppo di controllo. I pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o quasi completa erano però più numerosi nel gruppo trattato solo con tobemstomig rispetto al gruppo di controllo (essendo completa nel 47% dei pazienti trattati solo con tobemstomig rispetto al 15% di quelli nel gruppo di controllo; quasi completa nel 15% dei pazienti trattati solo con tobemstomig rispetto al 4.5% di quelli nel gruppo di controllo; parziale nel 17% dei pazienti trattati solo con tobemstomig e 4.5% di quelli nel gruppo di controllo).

Sicurezza. La tossicità era paragonabile in tutti i gruppi di trattamento. Gli eventi avversi di grado 3 associati al trattamento, invece, erano più comuni nel gruppo di controllo e nel complesso rari nel gruppo trattato solo con tobemstomig (2.5%).

Analisi dei biomarcatori. Il tessuto tumorale è stato analizzato prima dell'inizio della terapia alla ricerca di biomarcatori di risposta. Caratteristiche come la presenza di linfociti T all'interno della massa tumorale, il livello di espressione della proteina LAG3 e alcune signature geniche immunitarie correlavano con la risposta alla terapia. Queste associazioni erano conservate in tutti i gruppi di trattamento. Non c'era invece alcuna associazione significativa con caratteristiche intrinseche delle cellule tumorali come le mutazioni del gene BRAF. Il potere predittivo dei singoli biomarcatori migliorava quando combinato con il numero di mutazioni (*tumor mutational burden*, TMB).

Analisi ulteriori del microambiente tumorale hanno rivelato una maggiore infiltrazione tumorale, una up-regolazione di signature geniche immunitarie, una downregolazione di signature geniche tumorali (di melanoma). Gli effetti più evidenti si sono osservati nel gruppo di controllo. Nel complesso, la risposta immunitaria (infiltrazione dei linfociti T all'interno del tumore, signature geniche immunitarie) appariva maggiore nei responder rispetto ai non-responder.

ctDNA. Infine, l'analisi dinamica del ctDNA nei pazienti trattati con tobemstomig rispetto ai controlli ha rivelato che il ctDNA era presente prima del trattamento anche negli stadi iniziali della malattia, e, in generale, il ctDNA veniva completamente eliminato dopo il trattamento neoadiuvante (prima della chirurgia) nei buoni responder (ovvero quelli che ottenevano una risposta completa o quasi completa), ma non in coloro che mostravano solo una parziale risposta alla terapia. In ogni caso, il ctDNA diminuiva dopo il trattamento.

mostrato, nei tumori solidi, risultati incoraggianti in termini di attività antitumorale e una tossicità tollerabile. **Tiragolumab** è un anticorpo mono-specifico che, legando il checkpoint immunitario TIGIT, determina un aumento dell'attivazione dei linfociti T. **Atezolizumab** è un anticorpo mono-specifico contro la proteina PDL1. **Nivolumab** e **ipilimumab** sono due anticorpi mono-specifici contro la proteina PD1.

I risultati dello studio hanno evidenziato che, tra tutte le combinazioni terapeutiche valutate, Tobemstomig da solo, somministrato in un contesto neoadiuvante, induce i risultati migliori, combinando una buona efficacia con un buon profilo di tossicità.

Sviluppi futuri nel campo degli anticorpi bi-specifici includono la coniugazione con composti citotossici, così da sviluppare anticorpi bispecifici farmaco-coniugati, potenzialmente in grado di aumentare l'efficacia degli anticorpi —mono-specifici— farmaco-coniugati attualmente impiegati, come il trastuzumab-deruxtecan (TDX, contro la proteina HER2) per il trattamento del tumore al seno, e la combinazione di anticorpi mono-/bi-specifici differenti, al fine di potenziarne ulteriormente l'attività immunitaria antitumorale.

L'efficacia degli anticorpi mono- e bi- specifici è notevole e innegabile. Eppure, nonostante il crescente utilizzo di queste terapie in un contesto clinico, la ricerca continua, per vincere le sfide attuali, associate all'eterogeneità tumorale —che di fatto limita l'efficacia degli anticorpi, dato che la co-esistenza di differenti mutazioni tumorigeniche all'interno della massa tumorale impedisce la piena eliminazione delle cellule tumorali—; le caratteristiche del microambiente tumorale, tipicamente immunosoppressivo —che quindi non ostacola la crescita del tumore— e fisicamente non permissivo all'infiltrazione da parte delle cellule immunitarie o alla diffusione degli anticorpi. Infine, gli anticorpi agiscono interferendo con la normale attività del sistema immunitario, fisiologicamente finemente modulato da numerosi fattori; alterare questo delicato equilibrio può quindi indurre la manifestazione di eventi avversi, rendendo la tossicità associata al trattamento un aspetto chiave da gestire. Le ricerche in corso sono finalizzate ad affrontare questi aspetti critici, al fine di superare gli attuali limiti di questi approcci terapeutici, aumentare la loro efficacia —attraverso la combinazione con altre terapie o tramite approcci personalizzati— e ridurre la tossicità, così da cogliere il pieno potenziale delle terapie con anticorpi. In questo scenario, una comprensione approfondita dei processi biologici coinvolti è fondamentale, per guidare i prossimi passi della ricerca verso terapie con anticorpi rifinite e ottimizzate.

Referenze. 1) Bispecific Antibodies in Hematologic and Solid Tumors: Current Landscape and Therapeutic Advances. Lorenzo Guidi, Julian Etessami, Carmine Valenza, Augusto Valdivia, Funda Meric-Bernstam, Enriqueta Felip, Giuseppe Curigliano. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025. doi: 10.1200/EDBK-25-473148. 2) Neoadjuvant PD-1 and LAG-3-targeting bispecific antibody and other immune checkpoint inhibitor combinations in resectable melanoma: the randomized phase 1b/2 Morpheus-Melanoma trial. Georgina V Long, Nitya Nair, Daniel Marbach, Richard A Scolyer, Sabine Wilson, Denise Cotting, Nicolas Staedler, Rodabe N Amaria, Paolo Antonio Ascierto, Ahmad A Tarhini, Caroline Robert, Omid Hamid, Caroline Gaudy-Marqueste, Celeste Lebbe, Eva Munoz-Couselo, Alexander M Menzies, Cecile Pages, Giuseppe Curigliano, Mario Mandala, Nikki Jessop, Uwe Bader, Maurizio Perdicchio, Volker Teichgräber, Merlind Muecke, Christoph Markert, Christian Blank. *Nat Med* 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03967-2.

What's new from IEO researchers?

Terapia di precisione agnostica al tumore – risultati del trial nazionale, multicentrico, ROME.

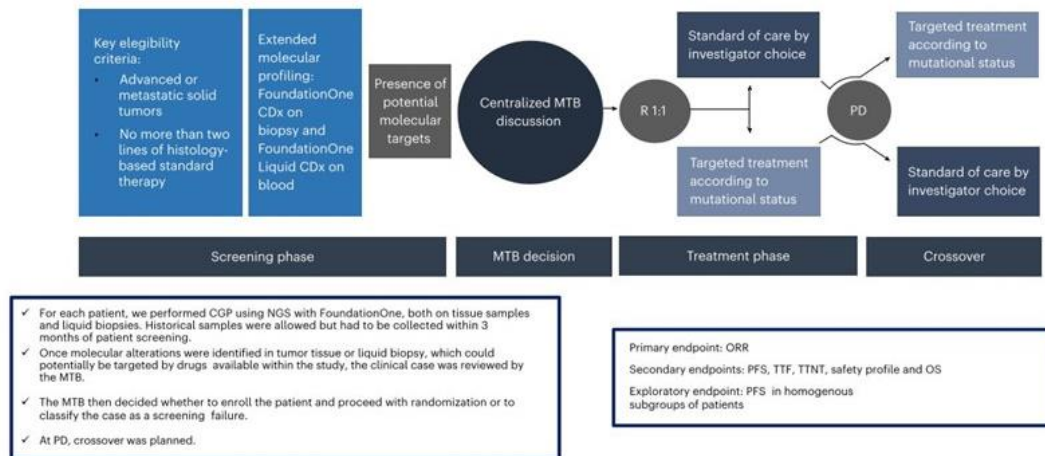


Figure from Marchetti et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

L'oncologia di precisione si riferisce all'approccio terapeutico in cui i pazienti ricevono un trattamento specifico per l'alterazione molecolare che causa il tumore. La caratterizzazione molecolare tramite analisi genomiche è ad oggi l'approccio più comunemente utilizzato per identificare le alterazioni molecolari tumorigeniche con cui poter eventualmente interferire farmacologicamente. Da qualche anno, questo approccio terapeutico è stato esteso e testato in modo "agnostico al tumore". Nella terapia agnostica al tumore i pazienti sono trattati con un dato farmaco sulla base della particolare mutazione che causa il tumore, indipendentemente dal tessuto di origine o la posizione nel corpo. Il primo esempio di farmaco approvato per uso agnostico è l'immunoterapico pembrolizumab (un anticorpo anti-PD1), approvato nel 2017 per il trattamento di tumori solidi caratterizzati da un alto numero di mutazioni (*tumor mutational burden*, TMB) o con grado elevato di instabilità dei microsatelliti (MSI-H). Da allora fino a giugno 2024, nove farmaci sono stati approvati per uso agnostico.

In un articolo recente, gli autori, tra cui Giuseppe Curigliano –vice-direttore scientifico IEO– riportano i risultati raccolti nel contesto di una collaborazione nazionale tra 40 diversi centri oncologici in Italia: il clinical trial multicentrico ROME ha valutato



Giuseppe Curigliano

efficacia e sicurezza, rispetto alla terapia standard, di un approccio di terapia molecolare somministrato in maniera agnostica al tumore.

I risultati di questo studio hanno mostrato, in pazienti con tumori solidi, metastatici, già precedentemente trattati con altri farmaci, la maggiore efficacia, rispetto alla terapia standard, di un approccio terapeutico personalizzato agnostico al tumore, guidato dalla caratterizzazione genomica del tumore, e supportato dalla discussione multidisciplinare dei casi clinici all'interno dei Molecular Tumor Board (MTB). Alcuni pazienti trattati con terapia molecolare hanno persino ottenuto una risposta completa. Inoltre, sebbene la somministrazione dei trattamenti personalizzati nelle fasi iniziali della malattia potrebbe massimizzarne l'efficacia clinica, il trial ha mostrato dei benefici notevoli per i pazienti nonostante le criticità ancora esistenti, di tipo tecnico (come la caratterizzazione molecolare del tumore, a volte resa difficoltosa dalla qualità non sufficiente dei campioni biotipici, o dallo

scarso rilascio nel sangue di DNA tumorale circolante da parte delle cellule tumorali, o dai tempi necessari per la caratterizzazione genomica) e di tipo clinico (come l'eterogeneità della popolazione di pazienti reclutata, i rigidi criteri di inclusione – soprattutto per i tumori più comuni, per cui potrebbero essere disponibili delle altre opzioni terapeutiche efficaci –, o l'effettiva disponibilità di farmaci specifici per la determinata mutazione identificata). I risultati hanno anche sottolineato il contributo chiave dei MTB che, permettendo la discussione dei casi clinici, garantiscono la scelta della strategia terapeutica più adatta –soprattutto nei casi in cui sono presenti più mutazioni e quindi più opzioni terapeutiche– a seconda delle caratteristiche molecolari uniche del paziente e della sua storia clinica, insieme ad una gestione personalizzata dell'eventuale tossicità, tenendo in considerazione le evidenze scientifiche disponibili riguardo ad efficacia e sicurezza del trattamento. Lo sviluppo e l'integrazione di strumenti basati sull'intelligenza artificiale, permettendo di sfruttare altre informazioni disponibili –come ad esempio i dati multi-omici– potrebbe ulteriormente facilitare e migliorare la selezione del trattamento più adeguato e massimizzare l'efficacia dell'oncologia di precisione.

Il consorzio Italiano Alleanza Contro il Cancro –la rete di centri di ricerca e cura oncologici italiani, tra cui IEO– sta promuovendo attivamente (nel contesto dell'iniziativa europea EUNetCCC) lo sviluppo di strumenti di intelligenza artificiale per supportare il lavoro dei MTB, sfruttando diversi tipi di informazioni, come il profilo mutazionale del tumore, evidenze scientifiche raccolte in contesti real world, dati sui biomarcatori, efficacia e tossicità dei farmaci, per migliorare l'oncologia di precisione guidata da biomarcatori.

I risultati hanno anche sottolineato il contributo chiave dei MTB che, permettendo la discussione dei casi clinici, garantiscono la scelta della strategia terapeutica più adatta –soprattutto nei casi in cui sono presenti più mutazioni e quindi più opzioni terapeutiche– a seconda delle caratteristiche molecolari uniche del paziente e della sua storia clinica, insieme ad una gestione personalizzata dell'eventuale tossicità, tenendo in considerazione le evidenze scientifiche disponibili riguardo ad efficacia e sicurezza del trattamento. Lo sviluppo e l'integrazione di strumenti basati sull'intelligenza artificiale, permettendo di sfruttare altre informazioni disponibili –come ad esempio i dati multi-omici– potrebbe ulteriormente facilitare e migliorare la selezione del trattamento più adeguato e massimizzare l'efficacia dell'oncologia di precisione.

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

Lo studio ha reclutato quasi 1800 pazienti con tumore solido, metastatico, già precedentemente trattati, in 40 centri oncologici in Italia. I pazienti hanno ricevuto una caratterizzazione genomica del tumore, tramite *next generation sequencing* sui campioni tissutali e sui campioni di sangue (DNA tumorale circolante, ctDNA). I pazienti con mutazioni per cui erano disponibili dei farmaci molecolari, in seguito a discussione della loro situazione clinica all'interno dei MTB, sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere, in maniera agnostica al tumore, la terapia molecolare specifica per la loro mutazione o la terapia standard. In caso di progressione della malattia, i pazienti sono stati assegnati all'altro braccio di trattamento.

Efficacia. L'esito della terapia molecolare (TT) rispetto alla terapia standard è stato valutato in termini di: risposta generale (*overall response*

rate, ORR), sopravvivenza in assenza di progressione della malattia (*progression-free survival*, PFS), sopravvivenza generale (*overall survival*, OS), tempo fino al fallimento del trattamento (*time to treatment failure*, TTF), tempo fino al trattamento successivo (*time to next treatment*, TTNT). La **ORR** era maggiore per i pazienti che ricevevano TT rispetto a quelli trattati con terapia standard, rispettivamente 17.5% e 10%. Sei pazienti (3%) trattati con TT hanno anche raggiunto una risposta clinica completa, mentre nessuno dei pazienti trattati con terapia standard ha avuto una risposta completa. Anche **PFS**, **TTF** e **TTNT** erano significativamente maggiori nel gruppo di pazienti trattati con TT rispetto a quelli che ricevevano terapia standard. Nonostante ciò, la **OS** non era significativamente diversa tra i due gruppi di pazienti, probabilmente per via del fatto che, per ragioni etiche, i pazienti che non

mostravano miglioramenti sotto terapia standard, venivano inseriti nel gruppo TT, così da poter offrire loro una possibilità di cura.

Sicurezza. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento, in termini di incidenza di eventi avversi gravi (grado >3), sebbene gli specifici eventi avversi osservati fossero diversi.

Analisi dei sottogruppi – tipo di tumore. Sebbene non fosse uno degli obiettivi dello studio –volto a valutare l'efficacia clinica di un approccio terapeutico in maniera agnostica al tumore, con conseguente reclutamento di un numero limitato di pazienti per ogni specifico tipo di tumore– gli autori hanno analizzato l'efficacia della TT all'interno dei diversi sottogruppi/tipi di tumore e hanno osservato una maggiore efficacia

del TT in tutti i tipi di tumore analizzati, ad eccezione del tumore al seno.

Analisi dei sottogruppi – alterazione molecolare.

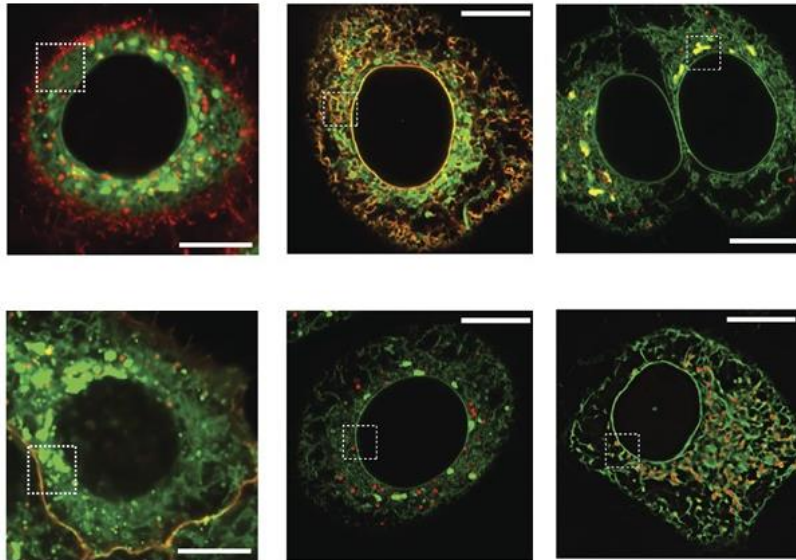
Analisi preliminari di efficacia –in termini di ORR e PFS– a seconda della specifica alterazione molecolare, nei pazienti trattati con TT rispetto a quelli sottoposti a terapia standard, hanno rivelato, ad esempio, una maggiore ORR e PFS per i pazienti con un alto TMB e bassa instabilità dei microsatelliti (*microsatellite stable*, MSS) che hanno ricevuto TT rispetto a quelli che hanno ricevuto la terapia standard; per i pazienti con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) la ORR era del 57% tra i pazienti trattati con TT e 0% nel gruppo trattato con terapia standard; nei tumori con mutazioni di BRAF, la ORR era del 22% nel gruppo trattato con TT e 0% in quello sottoposto a terapia standard.

Il platform trial è uno schema di clinical trial innovativo, adattabile a seconda di scenari clinici variabili, che permette di valutare contemporaneamente l'efficacia di diversi farmaci, all'interno di gruppi di trattamento differenti, rispetto ad uno stesso gruppo di controllo. Inoltre, la sua natura flessibile permette di rimuovere uno o più gruppi di trattamento *in itinere* nel caso i risultati indichino la mancata efficacia, o aggiungere nuovi gruppi di trattamento.

Referenza. Genomically matched therapy in advanced solid tumors: the randomized phase 2 ROME trial. Marchetti P, Curigliano G, Biffoni M, Lonardi S, Scagnoli S, Fornaro L, Guarneri V, De Giorgi U, Ascierto PA, Blandino G, D'Amati G, Aglietta M, Cremolini C, Conte P, Crimini E, Ceracchi M, Pisegna S, Verkhovskaia S, Bordonaro R, Bracarda S, Butturini G, Del Mastro L, DeCensi A, Fabbri A, Fenocchio E, Gori S, Metro G, Pessino A, Pozzessere D, Puglisi F, Tamberi S, Zambelli A, Marino D, Capoluongo E, Cappuzzo F, Cerbelli B, Giannini G, Malapelle U, Mazzuca F, Nuti M, Pruneri G, Simmaco M, Strigari L, Tonini G, Martini N, Botticelli A; ROME trial investigators consortia. Nat Med. 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03918-x.

What's new from IEO researchers?

Le cellule hanno bisogno di un particolare tipo di lipidi per funzionare bene.



Adapted from Hwang et al. (available under a [CC BY](#) license)

Una corretta divisione cellulare richiede un'adeguata segregazione dei cromosomi nelle cellule figlie e un aumento delle membrane cellulari, che saranno utilizzate dalle cellule figlie.

Nell'ambito di una collaborazione internazionale, gli autori, tra cui Stefano Santaguida –Group Leader del dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO e professore dell'università di Milano–, Sara Martin, Marica Rosaria Ippolito, Sara Cordone –giovani ricercatrici IEO– hanno approfondito i meccanismi che regolano la sintesi dei lipidi al momento della divisione cellulare, studiando, nel lievito e nelle cellule umane, gli effetti dell'inibizione dell'enzima –la serina palmitoiltransferasi, SPT– responsabile della produzione di uno specifico tipo di lipidi che costituisce le membrane delle cellule. Analizzando le conseguenze dell'inibizione di SPT, hanno scoperto che la sintesi di questi lipidi è necessaria al momento della divisione cellulare per formare la membrana del nucleo e, in assenza di questi lipidi, le cellule perdono l'integrità del nucleo e mostrano segni di instabilità genomica.

Un'alterata segregazione dei cromosomi e la formazione dei micronuclei, la cromotripsia e un'anomala morfologia nucleare sono tutte caratteristiche tipiche delle cellule tumorali. Questo studio indica che la proliferazione incontrollata delle cellule tumorali e la produzione insufficiente di un particolare tipo di lipidi –gli sfingolipidi– distrugge l'integrità della membrana nucleare ed induce quell'instabilità genomica che caratterizza le cellule tumorali.

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

Gli autori hanno scoperto che, sia nel lievito che nelle cellule umane, i lipidi LCB (ovvero un tipo di lipidi a catena lunga, tra cui gli sfingolipidi) erano localizzati principalmente a livello delle membrane interne (ovvero il nucleo e il reticolo endoplasmatico) piuttosto che essere incorporati nella membrana plasmatica o in altri organelli (le

cui membrane hanno una specifica composizione lipidica).

L'inibizione di SPT –un enzima localizzato a livello della membrana nucleare/reticolo endoplasmatico e responsabile della generazione di sfingolipidi– riduceva in maniera significativa la percentuale di LCB. Ciò determinava un'alterazione della

membrana nucleare, nuclei più piccoli e con una morfologia anomala. Se, al contrario, i livelli di LCB nelle cellule erano aumentati (a causa di mutazioni specifiche), i LCB si accumulavano nel nucleo. Sebbene la dimensione dei nuclei fosse influenzata dalla perdita di attività di SPT, non lo erano il volume della cellula, la proliferazione e la vitalità delle cellule. Quando però le cellule crescevano in un mezzo di coltura privo di lipidi, l'attività di SPT era inibita e quindi i nuclei esibivano una morfologia anomala, dopo qualche ciclo di replicazione l'integrità del nucleo era così compromessa che le cellule morivano. L'effetto era strettamente collegato ad un tipo specifico di lipidi –i LCB– dato che altri lipidi non avevano gli stessi effetti sull'integrità dei nuclei; quando infatti tutta la sintesi lipidica era inibita (piuttosto che solo i LCB), le cellule arrestavano il ciclo cellulare, evitando così la perdita dell'integrità nucleare (che invece in caso di inibizione di SPT avveniva dopo alcune duplicazioni), e sopravvivevano. La sintesi di LCB avveniva quando le cellule transitavano dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare (ovvero quando, durante il ciclo cellulare, il volume nucleare aumenta) e, in caso di inibizione di SPT, andavano avanti con nuclei anomali finché, incapaci di produrre delle nuove membrane, le

cellule figlie non sopravvivevano. Subito dopo la riduzione dei livelli di LCB indotta dall'inibizione di SPT, il profilo di espressione genica non era alterato, ma dopo poche ore la perdita dell'integrità nucleare induceva una risposta allo stress.

Infine, hanno visto che, nelle cellule umane, la perdita dell'integrità nucleare dovuta alla mancata sintesi di LCB (ma non di altri lipidi) indotta dall'inibizione di SPT si manifestava sottoforma di problemi a livello nucleare come micronuclei ed errori mitotici, tutti segni di instabilità genomica. I micronuclei sono infatti il risultato di errori nella segregazione dei cromosomi e l'inibizione di SPT alterava l'allineamento dei cromosomi e la morfologia dei microtubuli rispetto alle cellule normali non trattate, che mostravano invece una normale segregazione dei cromosomi. Sebbene la riduzione di LCB non influenzasse il citoscheletro o il livello di danno al DNA, la localizzazione dei centrosomi era significativamente alterata.

Gli autori hanno quindi dimostrato che i livelli bassi di LCB distruggono l'integrità nucleare e causano instabilità genomica agendo sui centrosomi, danneggiando infine la corretta segregazione dei cromosomi al momento della divisione cellulare.

Referenza. Sphingolipid synthesis maintains nuclear membrane integrity and genome stability during cell division. Hwang S, Russo W, Cormier J, Johnson J, Martin S, Ippolito MR, Cordone S, Li R, Zhu LJ, Santaguida S, Torres EM. J Cell Biol. 2025. doi: 10.1083/jcb.202407209.

What's new from IEO researchers?

Attraverso la caratterizzazione delle cellule quiescenti del melanoma, l'identificazione di un nuovo target terapeutico contro la disseminazione metastatica.

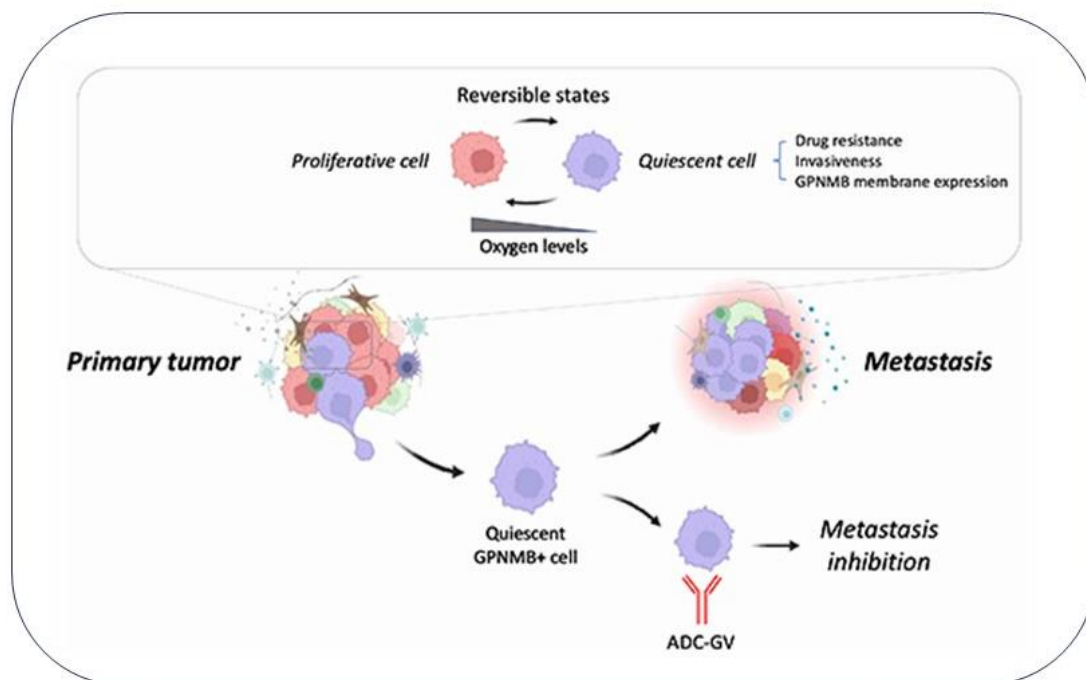


Figure from Lotti et al., an open access article under the [CC BY](#) license

Il melanoma è caratterizzato da un'elevata eterogeneità intratumorale, dovuta ad una diversità di tipo genetico –ovvero l'esistenza di differenti sottopopolazioni di cellule tumorali con diverse mutazioni geniche– e ad una eterogeneità trascrizionale/epigenetica – ovvero associata alla variabilità e alla dinamicità dell'espressione genica, che permette alle cellule tumorali di adattarsi a condizioni variabili nel microambiente tumorale e sostenere la progressione del tumore. Tra le varie sottopopolazioni di cellule del melanoma, le cellule tumorali quiescenti giocano un ruolo chiave nella recidiva e nella resistenza alla terapia. Le cellule quiescenti sono cellule che proliferano lentamente, hanno una maggiore capacità di invadere i tessuti circostanti, sono in grado di resistere alla terapia, possono rimanere dormienti per lunghi periodi e "risvegliarsi" in risposta a determinati stimoli, alimentando la recidiva. Una terapia efficace deve quindi colpire sia la sottopopolazione quiescente che quella non quiescente.

In un articolo recente di Lotti et al., gli autori guidati da Luisa Lanfrancone –PI al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– hanno caratterizzato le cellule quiescenti del melanoma, mostrando che la quiescenza è una caratteristica fondamentale delle cellule che sopravvivono alla terapia e metastatizzano, ma non è necessaria alla crescita del tumore. Hanno inoltre identificato una vulnerabilità delle cellule quiescenti: la proteina GPNMB, sovraespressa nelle cellule quiescenti, quando viene bloccata con anticorpi specifici, induce la morte delle cellule tumorali quiescenti, riducendo la disseminazione metastatica. Questa proteina non solo rappresenta un biomarcatore in grado di identificare le cellule quiescenti di melanoma, utilizzabile quindi a

scopi di ricerca, per poter isolare, per studi successivi, la sottopopolazione di cellule quiescenti nel melanoma, ma può essere anche sfruttata in chiave terapeutica. Questi dati suggeriscono infatti che un approccio terapeutico che combina terapia molecolare o immunoterapia con farmaci che colpiscono la proteina GNPMB –e quindi la sottopopolazione cellulare quiescente– potrebbe eradicare completamente la malattia.

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

Gli autori hanno sfruttato tre diversi approcci per isolare la sottopopolazione di cellule quiescenti dai melanomi dei pazienti (con mutazioni nei geni NRAS e BRAF) e caratterizzarli: un saggio di “ritenzione del marcatore” (*label-retaining assay*) di tipo genetico (basato sull’ingegnerizzazione delle cellule con la proteina H2B-GFP, il cui livello di espressione è dimezzato ad ogni divisione cellulare, permettendo di definire una cellula come proliferante o quiescente in base all’intensità di fluorescenza); una marcatura della proteina Ki67 (un marcatore di ciclo cellulare; un livello elevato di proteina ki67 definisce una cellula proliferante, mentre l’assenza di Ki67 definisce la cellule quiescenti), e sulla base di signature di espressione genica di quiescenza, ovvero sulla base del profilo di espressione di alcuni geni, associato alla quiescenza.

Prima di tutto, applicando un modello matematico (Procell) precedentemente sviluppato da alcuni loro collaboratori (Prof. Nobile and Dr. Vlachou) ai dati raccolti con le cellule marcate con H2B-GFP, hanno stimato la dinamica della proliferazione cellulare del melanoma. In particolare, il modello che assumeva l’esistenza di una popolazione cellulare quiescente e una proliferante rifletteva al meglio la progressione del melanoma. La marcatura con Ki67 confermava i dati ottenuto con le cellule H2B-GFP ed evidenziava anche ***la presenza di sottopopolazioni cellulari quiescenti in grado di rientrare nel ciclo cellulare e cellule proliferanti diventare quiescenti, sottolineando che le cellule quiescenti sono uno stato funzionale dinamico piuttosto che una sottopopolazione stabile.***

Sebbene la caratterizzazione del profilo di espressione genica delle cellule quiescenti GFP+ (isolate sulla base dell’espressione di H2B-GFP) non avesse rivelato differenze significative in termini di espressione genica rispetto alle cellule GFP-, quando si sono focalizzati sulla popolazione di cellule che non solo erano GFP+, ma anche (sulla base della marcatura di Ki67) nella fase G0/G1 del ciclo cellulare, hanno trovato molti geni diversamente espressi, tra cui, nelle cellule

GFP+/G1, geni coinvolti nell’invasività delle cellule, nella risposta a diverse concentrazioni di ossigeno, nell’attività mitocondriale e, nelle cellule GFP- in fase S/G2/M del ciclo cellulare, geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, nonostante la notevole eterogeneità riscontrata all’interno della popolazione GFP+. In altre parole, ***le cellule GFP+ potevano essere quiescenti/poco proliferanti o proliferanti, così come le GFP- potevano essere sia quiescenti che proliferanti; probabilmente per via della loro plasticità intrinseca, queste due sottopopolazioni cellulari potevano passare da uno stato all’altro in risposta a determinati stimoli derivanti dal microambiente. Questi diversi stati erano caratterizzati da profili di espressione genica distinti.***

Utilizzando i dati di un database di pazienti con melanoma prima e dopo terapia con inibitori di RAF/MEK o inibitori dei checkpoint immunitari, hanno trovato una correlazione tra una signature di espressione genica associata alla quiescenza e la recidiva: la ***signature di quiescenza infatti prediceva la prognosi, correlando con la manifestazione della recidiva dopo il trattamento ed includeva potenziali target terapeutici per contrastare la resistenza al trattamento.***

Dal punto di vista funzionale, *in vitro*, le cellule quiescenti GFP+ mostravano nel complesso una maggiore migrazione e abilità invasiva, così come una ridotta sensibilità all’inibitore di MEK trametinib e un’aumentata attività mitocondriale. Analisi *in vivo* del potenziale tumorigenico delle cellule quiescenti hanno mostrato che sebbene sia le cellule quiescenti che le proliferanti formavano tumori quando iniettate in modelli preclinici *in vivo*, probabilmente per via dell’eterogeneità delle popolazioni cellulari, che includevano sia cellule proliferanti che non proliferanti, e quindi della loro plasticità intrinseca, che permetteva di passare dallo stato proliferante a quello quiescente e viceversa, ***i tumori derivanti dalle cellule quiescenti avevano un potenziale minore in termini di crescita del tumore, ma un potenziale metastatico maggiore, suggerendo che la quiescenza sia legata alla maggiore abilità delle cellule di disseminare e***

alla recidiva. Inoltre, attraverso la collaborazione con il gruppo della prof. Rapino, hanno dimostrato il ruolo chiave dell'ipossia (una condizione spesso riscontrata nei tumori) sulle cellule quiescenti, che aumenta la loro migrazione senza alcun effetto sulle cellule proliferanti.

Le metastasi erano più ricche di cellule quiescenti rispetto ai tumori primari, suggerendo che il microambiente delle metastasi supportasse il fenotipo quiescente, promuovendo la sopravvivenza delle cellule disseminate attraverso l'induzione di un *reprogramming* trascrizionale. Infatti, **le cellule quiescenti isolate dal tumore primario e dalle metastasi erano diverse dal punto di vista trascrizionale.** In particolare, **le cellule quiescenti delle metastasi acquisivano caratteristiche nuove, come il fenotipo mesenchimale,** probabilmente contribuendo alla loro sopravvivenza a lungo termine. I geni maggiormente presenti sia nelle cellule quiescenti del tumore primario che in quelle delle metastasi rappresentavano una *signature* di quiescenza del melanoma.

Confrontando il profilo trascrizionale delle cellule quiescenti rispetto alle non quiescenti, hanno identificato una proteina associata con la quiescenza: **la proteina GPNMB era molto espressa sulla superficie delle cellule quiescenti.** Inoltre, la proteina GPNMB era molto espressa nelle aree ipossiche e poco espressa in quelle normossiche

ed era associata al potenziale metastatico delle cellule. GPNMB rappresentava quindi un biomcatore di superficie che identificava le cellule quiescenti di melanoma, utilizzabile per l'isolamento delle cellule quiescenti. Le cellule GPNMB+ isolate mostravano *in vitro* una maggiore capacità invasiva e resistenza a trametinib, maggiore espressione di pathway associati con l'invasione, la tumorigenesi, il rimodellamento della matrice extracellulare e la risposta all'ossigeno. **In vivo, la presenza di cellule GPNMB+ correlava con una ridotta crescita tumorale ma un aumentato potenziale metastatico.**

In vitro, colpire le cellule GPNMB+ con anticorpi specifici induceva la morte cellulare –senza alcun effetto nelle cellule GPNMB-negative–; *in vivo*, **gli anticorpi anti-GPNMB riducevano la disseminazione metastatica, ma non alteravano la crescita del tumore,** dimostrando che le cellule GPNMB+ fossero la popolazione che metastatizzava, che le cellule quiescenti mostravano un maggiore potenziale metastatico rispetto alle proliferanti, che le cellule GPNMB+ giocavano un ruolo attivo nella metastatizzazione, che la quiescenza era un driver del fenotipo pro-metastatico.

Colpire la proteina GPNMB potrebbe rappresentare una strategia terapeutica per prevenire la disseminazione metastatica nei pazienti con melanoma.

Referenza. GPNMB marks a quiescent cell population in melanoma and promotes metastasis formation. *Fiorenza Lotti, Marine Melixetian, Thalia Vlachou, Marco S Nobile, Leone Bacciu, Marco Malferrari, Nicolò Quaresima, Stefania Rapino, Federica Marocchi, Massimo Barberis, Chiara Soriani, Barbara Gallo, Velia Mollo, Ilaria Ferrarotto, Daniela Bossi, Pier Francesco Ferrucci, Pier Giuseppe Pelicci, Lucilla Luzi, Luisa Lanfranccone.* EMBO Rep 2025. doi: 10.1038/s44319-025-00501-w.

What's new from IEO researchers?

Methodical – un algoritmo per studiare la relazione tra metilazione del DNA ed espressione genica. Un nuovo strumento per identificare biomarcatori tumorali?

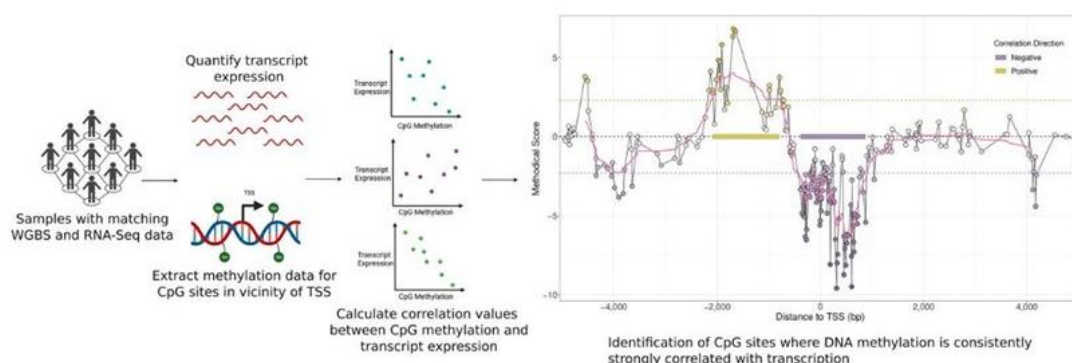


Image from Heery and Schaefer, 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

L'espressione genica è finemente regolata da numerosi fattori. La metilazione del DNA è comunemente associata con la repressione dell'espressione genica. Studi più recenti hanno però mostrato esempi in cui la metilazione del DNA correlava con un'aumentata espressione genica, o casi in cui alcune regioni metilate del DNA non erano associate con l'espressione genica, suggerendo che la relazione tra metilazione del DNA ed espressione genica potrebbe non essere così rigidamente definita.

In un articolo recente di Richard Heery e Martin Schaefer –Group Leader al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– gli autori vanno oltre gli studi precedenti sulla relazione tra metilazione del DNA ed espressione genica, grazie allo sviluppo di Methodical, uno strumento computazionale che permette l'analisi integrata di dati di RNAseq (per l'espressione genica) e WGBseq (*whole genome bisulfite*, per la metilazione). Gli autori sono stati in grado di identificare le regioni genomiche in cui la metilazione è *strettamente* correlata con l'espressione genica –e quindi verosimilmente le regioni più importanti per predire l'espressione genica–, rispondendo a domande come “Quali regioni metilate del DNA sono associate con una maggiore espressione di determinati geni?”, “Quali con una minore espressione?”, “Dove sono localizzate nel genoma dei tessuti sani?”, “E nei tessuti tumorali?”, “Quali sono i geni regolati?”. E' importante sottolineare che i loro risultati hanno rivelato che, diversamente da quanto generalmente accettato, la metilazione del DNA non è sempre negativamente correlata con la repressione genica.

Capire in che modo la metilazione influenza l'espressione genica in un contesto fisiologico e patologico è importante per una comprensione approfondita dei meccanismi di malattia, anche in prospettiva terapeutica. Infatti, dato che la metilazione del DNA influenza l'espressione genica, l'alterato profilo di metilazione nelle cellule tumorali può alterare l'espressione di geni chiave per il processo di tumorigenesi. BMP3 e NDRG4, iper-metilati nel tessuto tumorale e associati con l'espressione genica, sono due esempi di biomarcatori tumorali basati sulla metilazione del DNA e sfruttati come test clinici, approvati da FDA e inclusi nelle linee guida cliniche per la diagnosi precoce del tumore del colon. La possibilità di estrapolare, analizzando la metilazione del DNA, i geni diversamente espressi potrebbe quindi permettere di definire, da un lato, dei nuovi biomarcatori tumorali; dall'altro, dei potenziali target terapeutici, predicendo i geni responsabili della progressione tumorale così da poter interferire farmacologicamente con essi in maniera specifica.

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

Methodical per identificare le regioni in cui la metilazione del DNA correla con l'espressione genica. La metilazione del DNA a livello dei promotori regola l'espressione genica. Tuttavia, il modo in cui viene definito un promotore in questo genere di studi sulla metilazione non è univoco, nel senso che nell'ambito di studi diversi sono utilizzate definizioni differenti di "promotore". In altre parole, se un promotore è la sequenza di DNA intorno al TSS (sito di inizio della trascrizione), quanto è lunga questa sequenza? 5 kb? Di più? Di meno? Questa variabilità nel definire un promotore influenza il tipo di relazione tra metilazione del DNA ed espressione genica.

Per superare queste limitazioni ed ottenere dei risultati solidi e riproducibili, gli autori hanno sviluppato un algoritmo –Methodical– che combina i dati di WGBseq e RNAseq per identificare le regioni in cui la metilazione del DNA è fortemente associata con la trascrizione. Hanno definito le regioni identificate grazie a Methodical come "siti regolatori vicini ai trascritti associati alla metilazione" (TMR, *transcript-proximal methylation-associated regulatory sites*) e hanno analizzato dataset (RNAseq e WGBseq) di campioni umani di tessuto prostatico sano (126), tumorale (126) e metastatico (99).

La correlazione tra metilazione del DNA ed espressione genica nel tessuto prostatico sano e tumorale. Utilizzando Methodical hanno scoperto che un numero sorprendentemente alto di TMR era positivo, nel senso che la metilazione del DNA correlava positivamente con la trascrizione; ovvero in queste regioni, l'elevato livello di metilazione era associato con una maggiore trascrizione o, viceversa, un basso livello di metilazione era associato con una ridotta espressione genica. Inoltre, hanno osservato che, nel complesso, i TMR erano più abbondanti nei campioni tumorali che nel tessuto sano e nelle metastasi. Sia nei tessuti sani che nei campioni tumorali, i TMR positivi erano localizzati soprattutto immediatamente a valle del TSS. C'era una notevole sovrapposizione tra i TMR nei tumori primari e quelli nelle metastasi, nel senso che i TMR erano frequentemente localizzati nelle stesse regioni del DNA in entrambi i tipi di campioni; questa sovrapposizione era molto meno evidente con i tessuti sani, suggerendo che i TMR identificati nei tumori primari e nei campioni metastatici

potrebbero essere associati con l'espressione di geni cruciali per lo sviluppo e la progressione del tumore prostatico. I geni associati con (e quindi regolati da) i TMR erano infatti spesso coinvolti in processi cellulari come la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), ipossia, risposta infiammatoria, processi chiave nella progressione tumorale.

Dato che le alterazioni nella metilazione del DNA giocano un ruolo critico nel cancro, deregolando l'espressione genica, gli autori hanno analizzato *quali* regioni del DNA, i cui livelli di metilazione variavano, giocavano un ruolo *attivo* nella tumorigenesi, quindi verosimilmente rilevanti dal punto di vista clinico. Quindi, una volta identificate le TMR il cui livello di metilazione correlava con l'espressione genica, hanno confrontato queste regioni con regioni genomiche diversamente metilate (*differentially methylated regions*, DMR) precedentemente identificate tra tessuti tumorali prostatici e tessuti sani. Innanzi tutto, le loro analisi hanno evidenziato che la stragrande maggioranza delle DMR era ipometilata, ma nei campioni metastatici alcune delle DMR corrispondenti alle TMR identificate da Methodical erano ipermetilate. Inoltre, tra i geni vicini a/regolati da queste regioni DMR/TMR,



Martin H Schaefer

c'erano geni coinvolti in pathway di tumorigenesi fondamentali nel tumore prostatico, come EMT, risposta agli androgeni, signaling di KRAS.

Correlazione tra metilazione del DNA ed espressione genica in altri tumori oltre a quello prostatico. Le differenze nella metilazione dei TMR nel tessuto tumorale rispetto a quello normale erano presenti anche in altri tipi di tumore oltre al tumore della prostata. Inoltre, molti dei TMR identificati nel tumore prostatico, correlati con l'espressione genica, conservavano tale correlazione anche in altri tipi di tumore. Le correlazioni identificate nel tumore prostatico erano però più forti, suggerendo l'esistenza di una specificità tissutale nella relazione tra metilazione del DNA ed espressione genica.

Metilazione del DNA, cromatina e regolatori trascrizionali. Dato che studi precedenti indicano

che la metilazione del DNA sia influenzata da fattori come il contesto genomico o possa a sua volta influenzare il legame di regolatori trascrizionali, gli autori hanno valutato l'associazione dei TMR con gli stati della cromatina, con le regioni regolatorie del DNA e i regolatori trascrizionali. Le loro analisi hanno rivelato che CpG, promotori ed enhancer erano ricchi di TMR negativi (ovvero ipermetilati e poco espressi o, viceversa, ipometilati e molto espressi); nel tessuto tumorale, anche i siti di legame di CTCF abbondavano tra i TMR negativi (nei tessuti sani, invece, i TMR positivi erano presenti negli enhancer). Tra i regolatori trascrizionali, l'oncosoppressore MEN1, così come i fattori di trascrizione della famiglia FOX, erano fortemente associati con i TMR negativi (nel tumore primario e nelle metastasi).

What's new from IEO researchers?

Colpire una modificazione epigenetica per indurre il burnout delle cellule tumorali –La caratterizzazione di una modificazione epigenetica suggerisce nuove possibili strategie epigenetiche antitumorali.

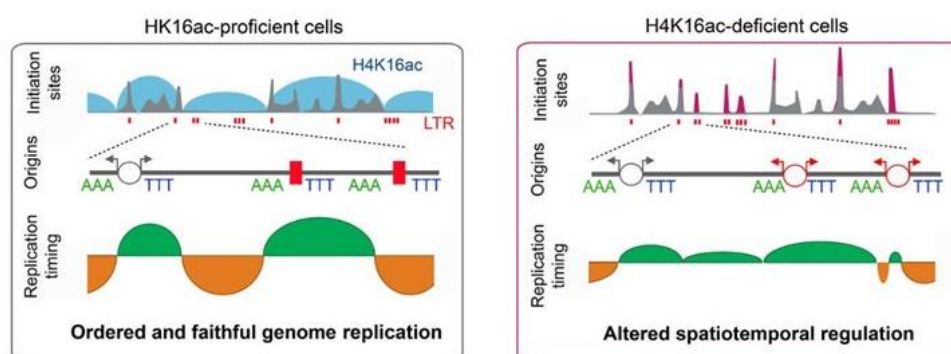


Figure from Milan et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

Le modificazioni epigenetiche del DNA e delle proteine istoniche associate al DNA sono regolate in maniera dinamica da enzimi che, attraverso l'aggiunta e la rimozione di queste modificazioni chimiche, modulano l'espressione genica e il comportamento della cellula.

In un articolo recente di Marta Milan et al., gli autori guidati da Paola Scaffidi –PI al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– descrivono il ruolo di una specifica modificazione epigenetica –l'acetilazione della lisina 16 dell'istone 4, H4K16ac– nelle cellule umane, dimostrando che, diversamente da altre acetilazioni, non è associata al controllo dell'espressione genica, ma è piuttosto collegata alla regolazione della replicazione del DNA.

Dal punto di vista del meccanismo, i loro dati descrivono un modello in cui, in condizioni normali, quando H4K16ac è distribuita in maniera diffusa nel genoma, il DNA replica quando deve, seguendo un preciso programma temporale. In assenza di H4K16ac, invece, alcune regioni del DNA che normalmente sono represses da H4K16ac (ovvero un sottotipo di elementi trasponibili) si attivano in maniera anomala, e il programma di replicazione del DNA, precisamente coordinato, si perde, alterando il ciclo cellulare. E' importante sottolineare che mentre le cellule normali sono in grado di gestire i difetti indotti dalla perdita di H4K16ac, le cellule tumorali, ulteriormente stressate dall'attivazione degli oncogeni, soffrono una estrema instabilità genomica e muoiono.

I farmaci epigenetici sono stati studiati in maniera approfondita come farmaci antitumorali, ed alcuni di essi hanno raggiunto la clinica. Interferendo con la modulazione dell'espressione genica, questi composti hanno mostrato efficacia antitumorale, da soli o in combinazione con altri farmaci, e si sono dimostrati nel complesso ben tollerati. Definendo il ruolo della modificazione epigenetica H4K16ac nel regolare la replicazione del DNA –che influenza a sua volta la vitalità di cellule che, per via dell'attivazione degli oncogeni, soccombono ad uno stress divenuto insopportabile– queste scoperte suggeriscono un modo di colpire in maniera specifica le cellule tumorali: bloccare l'enzima che deposita H4K16ac non influenzerebbe le cellule normali, ma amplificherebbe lo stress genomico nelle cellule tumorali, arrestando la crescita del

tumore. Questa strategia potrebbe aprire la strada ad una potenziale nuova “terapia epigenetica”, utile in diversi tipi di tumore, da poter forse utilizzare in futuro in chiave terapeutica, per esacerbare lo stress replicativo nelle cellule tumorali ed eliminare il tumore con effetti avversi minimi nei tessuti normali.

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

H4K16ac non è coinvolta nella regolazione dell'espressione genica.

Gli autori hanno mostrato che H4K16ac era distribuita in maniera diffusa nel genoma, era più abbondante (40%) di altri marcatori epigenetici come H3K36me3 o H3K27ac e, soprattutto, non era associata con la regolazione dell'espressione genica. Infatti, analisi di dataset pubblici di marcatori istonici in linee cellulari murine e umane hanno rivelato che, diversamente da altri marcatori epigenetici, H4K16ac non appariva fortemente associata con l'espressione genica. Inoltre, quando il profilo di H4K16ac era alterato, spegnendo (tramite CRISPR) l'attività del complesso proteico MSL (in particolare, tramite l'inattivazione della subunità MSL3), responsabile in maniera specifica della modificazione di H4K16, non hanno osservato alcuna associazione preferenziale con regioni del DNA trascrizionalmente attive o inattive, nessuna associazione con l'attività genica, con cambiamenti dell'espressione genica o nei livelli globali di mRNA in seguito alla perdita di H4K16ac: i geni non erano influenzati né in condizioni di equilibrio né in condizioni di stress indotto dalla sovra-espressione di Myc. Hanno inoltre scoperto una prevalenza di H4K16ac a livello di specifici sottotipi di elementi trasponibili (TE).

H4K16ac è coinvolto nella regolazione della replicazione del DNA.

H4K16ac non era quindi coinvolto nella regolazione dell'espressione genica. Gli autori hanno però scoperto che H4K16ac era implicato nella regolazione della replicazione del DNA. Innanzi tutto, hanno osservato segni di un debole stress replicativo quando il profilo di H4K16ac, nelle cellule prive di

MSL, era alterato. La sopravvivenza della cellula non era però influenzata a meno che non veniva indotto uno stress ulteriore (ad esempio attraverso il trattamento con inibitori della DNA polimerasi o con la sovraespressione di Myc). Inoltre, ulteriori analisi approfondite hanno mostrato che la perdita di H4K16ac induceva

I farmaci epigenetici.

I farmaci epigenetici sono ampiamente studiati come farmaci antitumorali ed alcuni di essi sono impiegati in ambito clinico. Interferendo con la modulazione dell'espressione genica, questi composti hanno mostrato attività antitumorale, da soli o in combinazione con altri farmaci. Ad esempio, i ricercatori IEO hanno precedentemente mostrato, in modelli preclinici in vitro e in vivo, l'efficacia antileucemica dell'interferire con l'attività di HDAC – enzima che rimuove l'acetilazione che regola l'espressione genica – tramite VPA, in combinazione con ATRA e SAHA, nell'eradicare la malattia, uccidendo sia la componente staminale che quella non staminale del tumore. Infatti, attraverso l'inibizione dell'attività di HDAC, questi composti accendono e spengono geni e processi cellulari modulati dall'acetilazione mediata da HDAC e cruciali per la progressione del tumore. Studi preclinici hanno anche mostrato l'efficacia degli inibitori di HDAC contro la covid19. Numerosi studi hanno anche rivelato l'efficacia antitumorale degli inibitori della proteina LSD1 che, attraverso la modificazione chimica delle proteine istoniche, regolano la struttura tridimensionale del DNA e quindi l'espressione genica, influenzando di conseguenza processi cellulari come il differenziamento, la proliferazione, la migrazione. I ricercatori IEO hanno anche precedentemente definito il meccanismo d'azione e hanno dimostrato l'efficacia antitumorale, in diversi modelli preclinici, degli inibitori di LSD1, contrastando la crescita del glioblastoma, la progressione della leucemia e del tumore al seno, in particolare in combinazione con specifici regimi dietetici e, più recentemente, hanno scoperto un effetto degli inibitori di LSD1 nella covid19. Diversi farmaci epigenetici sono attualmente utilizzati in ambito clinico; altri – come gli inibitori di LSD1 e HDAC – sono attualmente in corso di valutazione, nell'ambito di studi clinici, per il trattamento dei tumori solidi ed ematologici ed altre malattie.

l'iperattivazione delle origini di replicazione del DNA – ancora più evidente quando le cellule erano soggette ad uno stress ulteriore, ad esempio nel caso della sovraespressione di Myc – e l'attivazione della replicazione in aree del DNA normalmente inattive.

H4K16ac controlla la replicazione del DNA a livello dei TE. Focalizzandosi in maniera specifica sui TE, hanno scoperto l'attivazione di molti TE in assenza di H4K16ac. In particolare, il sottotipo LTR di TE era attivato, mentre i sottotipi non-LTR (comprendente i SINE e i LINE) non lo erano, indicando che quando H4K16ac è presente, la replicazione del DNA a partire dai LTR è repressa, ma quando H4K16ac non c'è, le cellule possono sfruttare i LTR come origini di replicazione aggiuntive. E' interessante sottolineare che lo stress replicativo indotto da Myc agiva in sinergia con la perdita di H4K16ac e aumentava ulteriormente il numero di LTR che, in maniera normale, davano inizio alla replicazione del DNA,

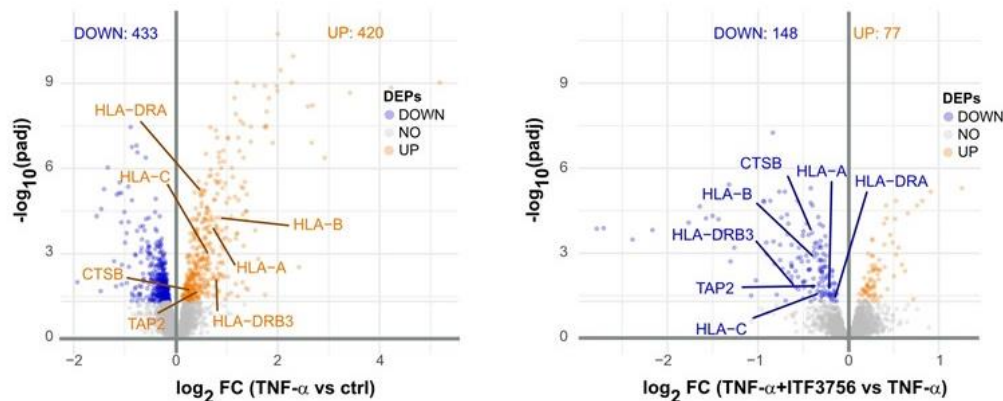
con conseguente riduzione della sopravvivenza della cellula dovuta ad uno stress eccessivo.

H4K16ac altera la replicazione temporalmente coordinata del DNA. Gli autori hanno trovato che quando i LTR diventavano delle origini di replicazione anomale del DNA, a causa dell'assenza di H4K16ac, le tempistiche del programma di replicazione del DNA erano significativamente alterate e la replicazione del DNA, altamente coordinata dal punto di vista temporale, andava persa, portando ad alterazioni del ciclo cellulare, con una fase S più lunga, un diffuso stress replicativo, ritardi nel completamento della duplicazione del genoma, danno al DNA e una generale perdita dell'integrità del genoma.

Referenza. Mammalian H4K16ac regulates the spatiotemporal order of genome replication rather than gene expression. Milan M, Runfola V, Patel M, Falbo L, Noverini R, Soriani C, Rodighiero S, Bonaldi T, Costanzo V, Pradeepa MM, Scaffidi P. Nucleic Acids Res. 2025. doi: 10.1093/nar/gkaf916.

What's new from IEO researchers?

I farmaci epigenetici per potenziare l'efficacia dell'immunoterapia – risultati preclinici.



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

L'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari, interferendo con l'interazione tra la proteina PD1 (espressa sui linfociti T) e la proteina PDL1 (sulla superficie delle cellule tumorali) ha mostrato una notevole efficacia in diversi tipi di tumore. Interferendo con il legame tra queste due proteine, gli anticorpi rimuovono un "freno" all'attività dei linfociti T, potenziandone di conseguenza l'attività antitumorale. Numerosi studi hanno però mostrato che anche i pazienti i cui tumori non sovraesprimono PDL1 possono beneficiare di questo tipo di terapia, suggerendo l'esistenza di altri fattori nel microambiente tumorale in grado di modulare l'attività antitumorale del sistema immunitario mediata da PD1/PDL1. Dato che le cellule mieloidi giocano un ruolo chiave nella definizione di un microambiente tumorale immuno-tollerante, che permette la crescita del tumore, ed esprimono livelli elevati della proteina PDL1, è stato proposto che queste cellule potrebbero essere coinvolte nella modulazione della risposta immunitaria antitumorale, indicandole come possibile target terapeutico per aumentare l'efficacia della terapia anti-PD1. L'epigenetica gioca un ruolo cruciale nel regolare l'attività del sistema immunitario e gli inibitori della proteina HDAC sono farmaci epigenetici, approvati per il trattamento dei tumori ematologici, che possono modulare, attraverso il controllo epigenetico dell'espressione genica, l'espressione della proteina PDL1.

Nel contesto di una collaborazione con Italfarmaco, i ricercatori IEO, tra cui Tiziana Bonaldi e Roberta Noberini –rispettivamente Group leader e ricercatrice al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO–, hanno mostrato, utilizzando modelli preclinici *in vitro* e *in vivo*, che ITF3756, un farmaco epigenetico che inibisce in maniera selettiva la proteina HDAC6, determina un aumento dei livelli della proteina CD40 – proteina che stimola l'attività del sistema immunitario– e riduce l'espressione di PDL1 –attraverso l'inibizione del pathway TNFalfa– nelle cellule immunitarie –i monociti-, promuovendone l'attività antitumorale ed aumentando di conseguenza l'attivazione dei linfociti T. In modelli preclinici *in vivo* di tumore del colon, il trattamento con questo inibitore riduce la crescita del tumore. Questo farmaco è attualmente in clinical trial per il trattamento di pazienti con tumori solidi in stadio avanzato.

Questi risultati propongono quindi l'inibitore di HDAC6 ITF3756 come potenziale nuovo agente immunomodulatore, in grado di aumentare l'attività immunitaria antitumorale e quindi l'efficacia

dell'immunoterapia anti-PD1, sottolineando ancora una volta il potenziale dei farmaci epigenetici nel contesto di terapie di combinazione, soprattutto somministrati insieme a farmaci immunoterapici.

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

Gli autori hanno mostrato (sia a livello di proteina che di RNA) che l'inibizione di HDAC6 mediata da ITF3756 dei monociti isolati da donatori sani e da pazienti oncologici, stimolati in coltura da TNFalfa, aumentava l'espressione della proteina immunostimolatoria CD40 e riduceva i livelli di espressione di PDL1. Anche a dosi elevate, il farmaco non risultava tossico per le cellule. La caratterizzazione trascrittomica e proteomica di queste cellule ha evidenziato anche altre alterazioni significative in seguito alla stimolazione con TNFalfa e con ITF3756; in particolare, il livello di attivazione dei geni del pathway TNFalfa, aumentati in seguito alla stimolazione con TNFalfa, erano ridotti dal trattamento con ITF3756

Dal punto di vista del meccanismo, la modulazione di PDL1 indotta da ITF3756 avveniva attraverso l'attivazione dei pathway JAK/STAT e NF-kB (noti per essere coinvolti nella regolazione di PDL1) ed era inattivata dal trattamento con ITF3756.

Riducendo l'espressione della proteina immunosoppressiva PDL1 e contemporaneamente aumentando i livelli della molecola immuno-

stimolatoria CD40, il trattamento con ITF3756 correlava con la maggiore attivazione/proliferazione dei linfociti T. Quando, infatti, in co-culture di monociti/linfociti T, i monociti erano trattati con ITF3756 e TNFalfa, i linfociti T proliferavano di più rispetto a quando erano in coltura con i monociti trattati solo con TNFalfa. La proliferazione dei linfociti T aumentava ulteriormente quando, in aggiunta a ITF3756, le cellule erano incubate anche con anticorpi anti-PD1.

ITF3756 influenzava anche altre cellule mieloidi come le cellule dendritiche derivanti dai monociti (il principale sottotipo di cellule presentanti l'antigene), aumentando i livelli della proteina stimolatoria CD86 e riducendo l'espressione di PDL1, potenziando la capacità di attivazione (presentazione dell'antigene) delle cellule dendritiche e rafforzando ulteriormente l'attività antitumorale dei linfociti T.

Infine, in modelli preclinici *in vivo* di tumore del colon, il trattamento con ITF3756 riduceva la crescita del tumore.

Referenza. HDAC6 inhibition by ITF3756 modulates PD-L1 expression and monocyte phenotype: insights for a promising immune checkpoint blockade co-treatment therapy. Valeria Spadotto #, Chiara Ripamonti #, Andrea Ghiroldi, Elisabetta Galbiati, Pietro Pozzi, Roberta Noberini, Tiziana Bonaldi, Christian Steinkühler, Gianluca Fossati. Front Immunol 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1546939.

What's new from IEO researchers?

Tramite analisi multi-omiche, identificati nuovi biomarcatori e target terapeutici nel tumore al seno.



Giulia Robusti, Tiziana Bonaldi, Roberta Noberini, Alessandro Vai.

Il tumore al seno triplo-negativo (TNBC) è un sottotipo di tumore al seno molto aggressivo e altamente eterogeneo. L'assenza di bersagli molecolari e le conoscenze limitate sugli specifici meccanismi di malattia rendono il trattamento molto difficile. Risultati precedenti di ricercatori IEO suggeriscono che le modificazioni post-traduzionali (PTM) degli istoni potrebbero rappresentare degli utili marcatori e, essendo reversibili, anche potenziali target terapeutici. I farmaci epigenetici, infatti, in grado di modificare il profilo delle PTM, sono ampiamente studiati come nuovi potenziali approcci terapeutici.

In un articolo recentemente pubblicato sulla rivista *Nature Communications*, di Noberini, Robusti, Vai et al., frutto della sinergia di ricercatori e clinici IEO, con la collaborazione di diversi gruppi di ricerca, dell'unità di Molecular and Digital Pathology, della Biobanca e della divisione di Anatomia Patologica, analizzando il profilo epi-proteomico di 200 campioni tissutali di pazienti con tumore al seno, gli autori, guidati da Tiziana Bonaldi – Group Leader del Dipartimento di Oncologia Sperimentale di IEO –, hanno identificato delle caratteristiche epigenetiche specifiche che distinguono il sottotipo TNBC dagli altri e hanno mostrato che, tra queste, la metilazione della lisina 4 dell'istone 3 –H3K4me2– correla con la prognosi dei pazienti con tumori TNBC. Inoltre, tramite analisi multi-omiche (epigenomiche-trascrittomiche-proteomiche) e *gene editing*, hanno dimostrato che H3K4me2 regola l'espressione di geni associati con il sottotipo TNBC. Infine, hanno osservato che riducendo farmacologicamente i livelli di H3K4, sia *in vitro* che *in vivo*, era possibile contrastare la crescita del TNBC, suggerendo che questa modificazione epigenetica degli istoni potrebbe rappresentare anche un nuovo target terapeutico.

La spettrometria di massa si è rivelata uno strumento estremamente potente per la caratterizzazione delle cellule tumorali e l'identificazione di biomarcatori tumorali –per la diagnosi e il monitoraggio della malattia– e potenziali target terapeutici –per interferire con il processo di tumorigenesi. Con questo lavoro, i ricercatori ne hanno sottolineato ancora una volta il potenziale, ulteriormente amplificato dalla combinazione dei dati proteomici ottenuti, riguardanti le modificazioni epigenetiche degli istoni, con altri dati omici. La caratterizzazione proteomica delle modificazioni epigenetiche degli istoni nei diversi sottotipi di tumore al seno, l'associazione con i dati clinici dei pazienti, lo studio meccanicistico e la definizione di un'associazione causale –grazie alle analisi degli effetti del *gene editing*– ed infine il trattamento farmacologico per interferire con i meccanismi definiti, sia *in vitro* che *in vivo*, ha permesso l'identificazione di biomarcatori prognostici e nuovi target terapeutici, evidenziando inoltre il potenziale dei farmaci epigenetici nella terapia antitumorale.

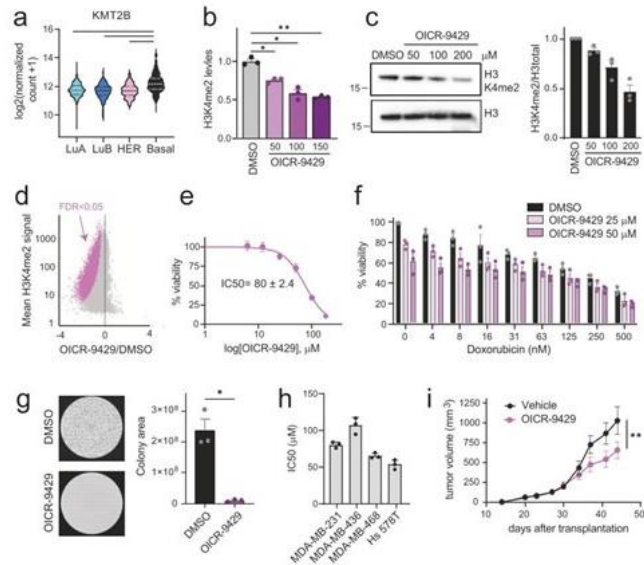


Figure from Noberini, Robusti, Vai et al. (available under a [CC BY NC ND](#) license)

TELL ME MORE!

Sfruttando protocolli ottimizzati, da loro precedentemente sviluppati, gli autori hanno effettuato, tramite spettrometria di massa, una caratterizzazione delle PTM istoniche in campioni umani di tumore al seno (comprendenti i sottotipi luminal-A, luminal-B, HER+, TNBC) e tessuti sani di controllo. La caratterizzazione dei campioni ha rivelato che i diversi sottotipi erano piuttosto differenti dal punto di vista epigenetico. In particolare, mentre il Luminal-A era il più simile al tessuto normale, il TNBC era il più diverso ed anche il più eterogeneo.

Le loro scoperte sono state validate utilizzando una coorte indipendente di 31 campioni di tumore al seno, comprendente Luminal-A e TNBC. Sebbene in generale le PTM istoniche varino durante il ciclo cellulare, gli autori hanno mostrato che, nonostante le note differenze, in termini di proliferazione, dei diversi sottotipi di tumore al seno, le PTM istoniche che distinguevano il TNBC dagli altri sottotipi non variavano a seconda della fase del ciclo cellulare. Analisi di campioni isolati tramite micro-dissezione laser, che permette di esaminare in maniera specifica la componente tumorale, hanno confermato che le caratteristiche identificate erano da attribuire alla componente tumorale e non alle cellule normali o altre componenti del microambiente tumorale.

Una particolare PTM che distingueva il TNBC –la H3K4me2– era associata con la prognosi dei pazienti, essendo significativamente più abbondante nei campioni tissutali dei pazienti TNBC che andavano incontro a recidiva tre anni dopo la fine della chemioterapia. H3K4me2 era anche strettamente associata con la sopravvivenza (sopravvivenza generale e sopravvivenza in assenza di malattia), indicando che questa PTM potrebbe rappresentare un utile marcatore prognostico nel TNBC.

Dal punto di vista del meccanismo, integrando dati proteomici, epigenomici e trascrittomici degli istoni, gli autori hanno mostrato che i livelli più elevati di H3K4me2 nel TNBC determinano un'aumentata espressione di geni associati al fenotipo del TNBC. Tramite *gene editing* (con CRISPR) delle regioni genomiche legate da H3K4me2, hanno confermato che la regolazione dell'espressione genica da parte di H3K4me2 riduceva i livelli di espressione dei geni corrispondenti.

Infine, hanno mostrato che l'inibizione di uno degli enzimi responsabili della deposizione di H3K4me2, riducendo i livelli di H3K4me2, diminuiva l'espressione dei geni specifici del TNBC e la crescita del tumore: *in vitro*, il trattamento con OICR-9429 –un farmaco già proposto per il

trattamento di diversi tipi di tumore– riduceva l'espressione di geni associati con l'aggressività del tumore e la vitalità cellulare, sia da solo che in combinazione con chemioterapia (doxorubicina),

in diversi modelli cellulari di tumore al seno; *in vivo*, in modelli *human-in-mouse*, OICR-9429 riduceva la crescita del tumore.

Referenza. A histone-centric multi-omics study shows that increased H3K4 methylation sustains triple-negative breast cancer phenotypes. *Roberta Noberini #, Giulia Robusti #, Alessandro Vai #, Evelyn Oliva Savoia, Maria Giovanna Jodice, Giovanni Bertalot, Betül Çat, Isabella Pallavicini, Giuseppina Bonizzi, Maria Capra, Claudia Anna Sangalli, Federico Zambelli, Nicola Fusco, Salvatore Pece, Giulio Pavesi, Saverio Minucci, Tiziana Bonaldi.* Nat Commun 2025. doi: 10.1038/s41467-025-63745-z.

Analizzare la metilazione del DNA nel sangue per predire la recidiva nel tumore al seno? Un'analisi esplorativa.

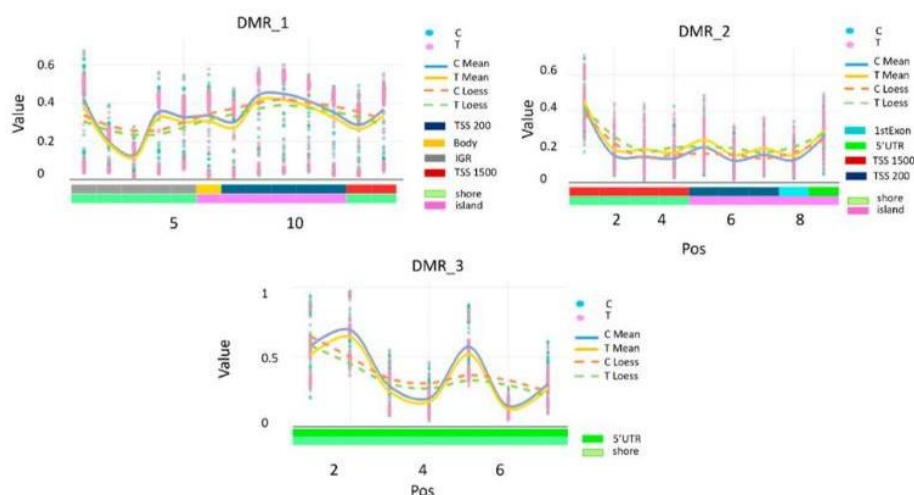


Image from Polidoro et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

Attraverso la regolazione dell'espressione genica, la metilazione del DNA gioca un ruolo critico nella fisiopatologia umana. Numerosi studi hanno analizzato il potenziale della metilazione del DNA come biomarcatore tumorale ed alcuni biomarcatori basati sulla metilazione del DNA nel tessuto tumorale sono stati approvati per essere utilizzati come test clinici. Inoltre, studi precedenti hanno rivelato livelli anomali – elevati – di metilazione del DNA in campioni di tumore al seno triplo-negativo isolati da pazienti che sono andate incontro a recidiva, suggerendo che, oltre alla diagnosi tumorale, i biomarcatori basati sulla metilazione del DNA potrebbero essere utilizzati per stimare il rischio di recidiva. Studi precedenti hanno inoltre evidenziato come sulla base dei pattern di metilazione del DNA nei globuli bianchi fosse possibile distinguere le pazienti negli stadi iniziali della malattia dai controlli sani, suggerendo che i biomarcatori basati sulla metilazione del DNA potrebbero essere sfruttati anche nel contesto di esami, non invasivi, di biopsia liquida.

In un articolo recente, i ricercatori dell'Università di Novara e della Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica dell'IEO coordinati da Sara Gandini –Group Leader al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– hanno analizzato la metilazione del DNA in campioni di sangue di pazienti con tumore al seno seguite in IEO, per valutare l'esistenza di specifici pattern di metilazione associati con la recidiva.

I risultati della loro analisi esplorativa hanno rivelato tre regioni genomiche il cui profilo di metilazione era diverso nelle pazienti che andavano incontro a recidiva rispetto ai controlli che non sono andate incontro a recidiva. Sebbene siano necessari studi ulteriori, nell'ambito di coorti di pazienti più ampie, queste regioni potrebbero rappresentare dei biomarcatori di recidiva basati sulla metilazione del DNA in pazienti con tumore al seno senza mutazioni nel gene BRCA. Questi biomarcatori potrebbero essere facilmente implementati in ambito clinico, attraverso l'analisi, non invasiva, di campioni di sangue.

TELL ME MORE!

L'analisi della metilazione del DNA è stata effettuata su campioni di sangue periferico di

pazienti sottoposte a consulenza oncogenetica in IEO per tumore al seno tra il 2001 e il 2015 e

seguite per il loro follow-up clinico. Per lo studio sono state selezionate pazienti con una diagnosi primaria di tumore al seno con risultato non informativo al test BRCA1 e BRCA2.

Sono state confrontate ed analizzate 63 pazienti, andate incontro a recidiva almeno 6 mesi dopo la chirurgia, con 120 controlli sani, della stessa età, che non avevano manifestato recidiva. In generale, ogni paziente è stata confrontata con due soggetti di controllo.

Il profilo di metilazione del DNA è stato analizzato considerando: 1) *probe* diversamente metilate (*differentially methylated probes*, DMP), ovvero la metilazione a livello di numerosi siti CpG; 2) regioni diversamente metilate (*differentially methylated regions*, DMR), ovvero regioni genomiche contenenti svariati CpG; 3) blocchi diversamente metilati (*differentially methylated blocks*, DMB), ovvero grandi regioni genomiche (fino a migliaia di kb), contenenti gruppi di CpG i cui livelli di metilazione erano diversi tra i due gruppi di pazienti.

Mentre l'analisi delle DMP non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi, l'analisi delle DMR ha rivelato tre regioni genomiche diversamente metilate nelle pazienti che manifestavano recidiva rispetto ai controlli, ovvero tre DMR associate alla recidiva: DMR1, ipometilata (localizzata sul cromosoma 5;

includeva 13 siti CpG a monte del TSS del gene vtRNA2-1); DMR2, ipermetilata (sul cromosoma 5; includeva 9 CpG a monte del TSS del gene RUFY1); DMR3, ipometilata (sul cromosoma 10; che includeva 7 CpG al 5' UTR del gene FGFR2). Infine, le analisi dei DMB non hanno rivelato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, ma hanno individuato un DMB che mostrava un diverso livello di metilazione, sebbene non statisticamente diverso, e che includeva il gene della caderina.

Applicando strumenti di machine learning per calcolare uno *score* di metilazione sulla base dei loro risultati, per correlare la metilazione del DNA con il fumo, l'età epigenetica, o la concentrazione di alcuni biomarcatori nel sangue, non hanno osservato alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti e controlli. Tuttavia, lo *score* di metilazione del gene CCL21 e del gene del recettore dell'insulina, pur non essendo statisticamente significativo, sembrava predire debolmente la recidiva.

In conclusione, sebbene l'analisi dei singoli CpG non abbia mostrato differenze significative nei livelli di metilazione tra i due gruppi, le analisi dei DMR hanno rivelato una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di metilazione del DNA delle regioni DMR1, DMR2 e DMR3 e il rischio di recidiva.

Referenza. Impact of Epigenome-Wide Methylation and Breast Cancer Recurrence in Women Tested Negative for BRCA Genes: The Breast Methylation Risk (BREMER) Study. Silvia Polidoro, Harriet Johansson, Giovanni Cugliari, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Valentina Aristarco, Debora Macis, Mariarosaria Calvello, Monica Marabelli, Irene Feroce, Davide Serrano, Sara Cagnacci, Cristina Zanzottera, Francesca Fava, Federica Bellerba, Bernardo Bonanni, Sara Gandini. *Cancers* (Basel) 2025. doi: 10.3390/cancers17193132.

Programmi educativi sulla prevenzione contro il melanoma – risultati dell’iniziativa SUNTEL.

La prevenzione è fondamentale in oncologia, per ridurre i rischi associati con l’esposizione a fattori di rischio esterni, rappresentati da uno stile di vita scorretto (ad esempio l’adozione di abitudini dannose come il fumo, una dieta poco salutare, uno stile di vita sedentario, esposizione ad inquinamento ed infezioni, o l’eccessiva esposizione solare) e il monitoraggio/gestione dei rischi interni (come l’infiammazione cronica, la deficienza del sistema immunitario, le alterazioni del microbioma).

Il melanoma è un tumore altamente aggressivo la cui incidenza nel mondo è aumentata negli ultimi 50 anni. La diagnosi precoce permette un trattamento tempestivo, che massimizza l’esito della terapia; la prevenzione è cruciale per ridurre il rischio di malattia. La prevenzione include l’adozione di comportamenti come evitare l’eccessiva esposizione al sole o a lampade/lettini abbronzanti e l’esame regolare delle lesioni cutanee. I giovani sono la popolazione target chiave di programmi educativi finalizzati ad informare sulle misure di prevenzione contro il tumore della pelle; sia perché gli adolescenti sono generalmente “favorevoli ad una bella abbronzatura”, sia per via della potenziale influenza a lungo termine che questi programmi educativi possono avere sui loro comportamenti, per sé stessi e per i loro familiari.

In un articolo recente, gli autori riportano i risultati di uno studio –che ha coinvolto Sara Gandini, PI al dipartimento di oncologia sperimentale di IEO– focalizzato sull’istruzione degli adolescenti riguardo alle misure di prevenzione contro il melanoma ed altri tumori cutanei. Nel contesto dello studio SUNTEL (*SUN Education and TELeMatic Learning*), i ricercatori hanno utilizzato strumenti tecnologici e approcci di *peer-education* (ovvero in cui gli studenti liceali sono istruiti dai loro compagni di scuola, precedentemente adeguatamente informati sull’argomento) per insegnare ai giovani i rischi associati con uno stile di vita sbagliato (collegati in maniera specifica all’esposizione ai raggi UV), e i comportamenti corretti da adottare. Gli effetti del programma educativo (che ha coinvolto studenti dai 14 ai 16 anni di età) sono stati esaminati

Identificare lesioni cutanee sospette: la regola ABCDE e il concetto di “brutto anatroccolo”.

La regola ABCDE è utilizzata per la valutazione e il riconoscimento di lesioni cutanee sospette e per identificare potenziali melanomi. Il nome è l’acronimo di **A**simmetria, per sottolineare l’importanza di valutare la forma dei nei; **B**ordi, riferendosi all’eventuale irregolarità dei bordi dei nei; **C**olore, ovvero variazioni nel colore dei nei; **D**iametro, a sottolineare l’importanza di considerare la dimensione dei nei, in particolare se il diametro del neo supera i 6mm; **E**voluzione, ovvero l’importanza di prestare attenzione ad eventuali cambiamenti nel tempo delle dimensioni, della forma o del colore dei nei. Il concetto di “brutto anatroccolo” sottolinea l’importanza di fare attenzione ad ogni lesione cutanea che appare diversa dalle altre.

Prevenzione primaria. Le misure di prevenzione primaria contro i tumori della pelle includono una ridotta esposizione ai raggi UV (tramite l’uso di creme solari e occhiali da sole, evitando scottature ed esposizione al sole nelle ore centrali della giornata, e alla luce UV artificiale come quella dei lettini e delle lampade abbronzanti).

Prevenzione secondaria. La prevenzione secondaria include l’esame regolare di lesioni cutanee sospette (tramite l’impiego della regola ABCDE e del segno del “brutto anatroccolo”).

alla fine dello studio e hanno evidenziato una migliore conoscenza da parte degli studenti dei rischi associati con comportamenti sbagliati, in particolare per quanto riguarda le misure di prevenzione primaria, come quelle associate all’eccessiva esposizione al sole e alla luce UV artificiale (lampade/lettini

abbronzanti) e le scottature, così come misure di prevenzione secondaria, come la regola ABCDE o il segno “del brutto anatroccolo” per la valutazione di lesioni cutanee sospette. Lo studio ha inoltre evidenziato il sensibile aumento del numero di studenti che non solo ha appreso le basi teoriche della prevenzione contro i tumori della pelle, ma anche (nel breve termine; tre settimane dopo la conclusione del programma educativo) di coloro che hanno concretamente iniziato ad adottare misure di protezione adeguate per una “abbronzatura sana”, a sostegno dell’efficacia del programma educativo e di comunicazione e sottolineando l’importanza di programmi di prevenzione oncologica, soprattutto durante l’adolescenza.

Referenza. SUNTEL pilot study: first school-based integration of the ugly duckling sign and a dedicated e-learning platform with peer education for melanoma prevention. *Ignazio Stanganelli, Serena Magi, Elisabetta Costa, Matelda Medri, Franca Gentilini, Chiara Scutellà, Daniela De Zerbi, Giorgia Ravaglia, Silvia Gerosa, Federica Zamagni, Chiara Doccioli, Sara Gandini, Maria Costanza Cipullo, Saverio Caini.* Front Oncol 2025. doi: 10.3389/fonc.2025.1665136.

L'IEO alla summer school di Venezia organizzata da Motore Sanità.

Dall'8 al 10 settembre a Venezia si è tenuta la dodicesima Summer School organizzata da Motore Sanità, un evento finalizzato al confronto su aspetti importanti in ambito sanitario, all'analisi delle criticità e alla raccolta di suggerimenti e proposte concrete per sciogliere i nodi più complessi e migliorare il sistema sanitario.

L'evento ha visto la partecipazione di numerose personalità del mondo politico e sanitario, ha approfondito e discusso diversi temi, come l'importanza di **accelerare** l'effettivo utilizzo dei nuovi farmaci e dei nuovi presidi medici, una volta approvati dagli enti regolatori, abbreviando i percorsi burocratici così che i pazienti possano beneficiare rapidamente dei risultati della ricerca e dell'innovazione; l'importanza di una **sanità equa ed universale**, che rappresenta uno dei capisaldi del sistema sanitario italiano, della **medicina del territorio**, per la sostenibilità del

Nel 2024, è nato in Italia l'**Intergruppo parlamentare sulla prevenzione e riduzione del rischio**, composto da deputati e senatori, che mira a promuovere un approccio integrato alla salute, basato sulla prevenzione, aumentando la consapevolezza in tutti i cittadini italiani dell'importanza di uno stile di vita salutare e buone abitudini alimentari, di screening, vaccini, diagnosi precoci: in altre parole, adottare un corretto stile di vita per ridurre il rischio che la malattia si manifesti. Ciò si tradurrebbe anche in una riduzione della pressione sul sistema sanitario e su un risparmio per la sanità pubblica.

sistema sanitario e la continuità assistenziale dei cittadini, e della distribuzione dei centri di cura su tutto il territorio italiano; è stato sottolineato il ruolo delle grandi aziende farmaceutiche in ambito sanitario, grazie ai considerevoli investimenti nella ricerca, e la ricerca sulle nuove terapie, come la terapia genica (a base di CRISPR e CAR-T) o dei farmaci a RNA. Sono state discusse le prossime sfide in ambito sanitario, racchiuse in concetti come la **prevenzione**, basata su una maggiore informazione e attenzione allo stile di vita, accompagnata e consentita da una comunicazione chiara e coerente verso i cittadini, affidando ai pazienti la presa in carico della propria salute; **l'innovazione**, non solo **tecnologica** ma anche **organizzativa**, un'innovazione che permetta una semplificazione dei processi amministrativi e un'evoluzione del sistema, per affrontare le prossime sfide, nuove e diverse. Non potevano mancare le discussioni riguardanti le nuove **tecnologie** e il ruolo del digitale in ambito sanitario, una digitalizzazione preceduta da una semplificazione burocratica e accompagnata dalla formazione del personale, che permetta al medico di guadagnare

nuovamente del tempo da poter riservare all'interazione con il paziente, e poi la telemedicina e il telemonitoraggio, lanciati durante la pandemia, che se utilizzati al meglio potrebbero diventare il nuovo asset assistenziale, agevolando il lavoro degli operatori sanitari. È stato sottolineato il modo in cui **AI e robotica** stanno cambiando la sanità –ad esempio in ambito chirurgico– e come contribuiranno a

Yi, puoi scrivere qualcosa sul progetto europeo sul gemello virtuale?

EDITH (European Virtual Human Twin) è un'azione di coordinamento e sostegno (CSA) su larga scala finanziata dal programma Horizon Europe dell'Unione Europea. Il suo obiettivo principale è creare un piano strategico e un ecosistema per lo sviluppo e l'adozione dei Gemelli Virtuali Umani (VHT) in tutta Europa, delineando le necessarie infrastrutture tecnologiche, cliniche, normative, etiche e dei dati per rendere i VHT una realtà entro il prossimo decennio, promuovendo la collaborazione e standardizzando le pratiche, e affrontando le sfide etiche e legali come la privacy dei dati, il consenso e i *bias* degli algoritmi.

Un VHT è un modello del corpo umano personalizzato utilizzando i dati di ogni singolo paziente; una simulazione al computer altamente sofisticata dello stato di salute di una persona che può essere utilizzata per comprendere la progressione della malattia, prevedere i risultati dei trattamenti, simulare e pianificare interventi chirurgici o terapie, e personalizzare la medicina a un livello senza precedenti. I VHT rivoluzioneranno l'assistenza sanitaria verso un approccio predittivo, preventivo e personalizzato. Il progetto garantisce che questa rivoluzione sia costruita sui valori, gli standard e l'interoperabilità europei, salvaguardando i diritti dei cittadini.

cambiarla ulteriormente; il crescente utilizzo dei **dati** in ambito sanitario –anche alla luce del nuovo regolamento europeo sull'utilizzo dei dati sanitari–, che stanno guidando la transizione verso una **medicina personalizzata e predittiva**.

L'IEO e l'oncologia di precisione.

Gli speaker IEO invitati hanno descritto l'innovazione nel presente e nel futuro della ricerca e della pratica clinica in IEO, nel contesto dell'oncologia di precisione. **Roberto Orecchia** –Direttore scientifico IEO– ha introdotto il concetto di personalizzazione del trattamento consentita dal progresso tecnologico, spiegando come le neonate **scienze omiche** siano entrate nella ricerca e nella pratica clinica, permettendo l'integrazione dei diversi elementi che permettono di caratterizzare in dettaglio la cellula tumorale, così da agire su di essa in maniera mirata. Ha sottolineato l'importanza di una **semplificazione normativa**, perché l'innovazione diventi rapidamente applicabile in ambito clinico. Ha parlato di **sostenibilità** dell'attività di ricerca come della pratica clinica. In tema di digitalizzazione, ha esposto il lavoro di IEO nella creazione di una **data platform** istituzionale, che raccoglie e rende facilmente utilizzabili i dati dei pazienti da parte del personale sanitario autorizzato, ma anche dei lavori in corso per la creazione di un **IEO virtual**

**nei pazienti con quella determinata alterazione molecolare
“se si può ottenere una risposta dell'80-90%, o una
sopravvivenza (mediana) in assenza di progressione di
malattia di 2 o 3 anni e in alcuni anche un vantaggio in
termini di sopravvivenza, il costo del testing e del farmaco è
ampiamente ripagato da un punto di vista di costo-
efficacia”**

G. Curigliano

prevenzione primaria, con l'eliminazione/riduzione dell'esposizione a rischi esterni (ovvero uno stile di vita errato, con abitudini dannose come il fumo, l'alimentazione scorretta, la sedentarietà, l'esposizione all'inquinamento, alle infezioni, o l'eccessiva esposizione ai raggi solari) e il monitoraggio/la gestione di rischi interni (come l'infiammazione cronica, la deficienza del sistema immunitario, le alterazioni del microbioma), sottolineando l'importanza di investire nella prevenzione primaria. **Giuseppe Curigliano** –vice direttore scientifico IEO– si è focalizzato sul tema delle **terapie agnostiche al tumore**, evidenziando il lavoro

**“clinica e ricerca sono un'unica cosa.
Non può esistere la clinica senza la
ricerca e viceversa.”**

N. Fazio

terapie molecolari ad oggi disponibili non coprano tutte le possibili alterazioni molecolari tumorali, possano cambiare la vita di quei pazienti con quella determinata mutazione genica. **Nicola Fazio** –Direttore del programma tumori dell'apparato digerente e neuroendocrini di IEO– ha portato degli esempi pratici di **medicina di precisione in ambito clinico oggi** –in particolare nel contesto dei tumori gastrointestinali e neuroendocrini–, enfatizzando l'importanza della caratterizzazione molecolare del tumore nella diagnostica, che fornisce un aiuto concreto ai clinici nelle scelte terapeutiche, e il potenziale della biopsia liquida che, nell'ambito dei tumori gastrointestinali, è pronta (previa approvazione) per la pratica clinica (per il monitoraggio della malattia,

**“le parole chiave del prossimo futuro sono ricerca,
tecnologia, valutazione di costo-efficacia,
democratizzazione, per garantire a tutti i cittadini
un'equità nell'accesso al miglior standard terapeutico;
perché la salute è un bene universale.”**

R. Orecchia

hospital che, grazie alla digitalizzazione e all'automatizzazione dei processi, migliorerà l'efficienza dell'assistenza. **Adriana Albini** –presidente di EWMD Italia per il biennio 2025-2027– ha discusso l'importanza della **prevenzione** in ambito oncologico –che è parte della missione IEO–, e del concetto di **medicina intercettiva**, ovvero quelle pratiche volte ad intercettare la malattia **prima** della trasformazione neoplastica, attraverso la

**“la prevenzione, un tema che è parte
della missione IEO.”**

A. Albini

**“Il tumore non aspetta, i pazienti
non possono aspettare.”**

N. Fazio

per l'identificazione della malattia minima residua e l'eventuale somministrazione di terapia adiuvante, così da risparmiare ai pazienti tossicità inutile). Ha sottolineato come la ricerca continui in questa direzione, con i numerosi studi in corso (MITICO, MIMETIC, EpigenOMIC), senza perdere di vista la popolazione giovane (<40 anni) tra cui i tumori gastrointestinali sono in aumento. Infine, ha parlato dello studio RASolute, lanciato in IEO solo pochi mesi fa come primo centro in Europa, per il trattamento del tumore del pancreas con mutazione nel gene KRAS, l'alterazione molecolare più frequente in questo tipo di tumore. L'IEO ha già arruolato in tre mesi 16 pazienti (obiettivo originariamente fissato su un periodo di 18 mesi) sottolineando l'esigenza clinica di questo studio.

Alex, puoi scrivere qualcosa sul nuovo Regolamento dell'UE sulla Valutazione delle Tecnologie Sanitarie?

La *Health Technology Assessment* (HTA), o Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, è un processo multidisciplinare e basato su evidenze scientifiche volto a valutare le implicazioni mediche, economiche, sociali ed etiche dell'uso di una tecnologia sanitaria (farmaci, dispositivi medici, strumenti diagnostici, metodi di prevenzione, ecc.). L'obiettivo è supportare il processo decisionale: una nuova tecnologia è migliore, peggiore o equivalente a quelle già disponibili? Quali sono gli effetti collaterali? Qual è l'impatto sulla qualità della vita? Quanto costa o come influisce sull'organizzazione del sistema sanitario?

Il **Regolamento HTA (Regolamento (UE) 2021/2282)** è un regolamento europeo adottato nel dicembre 2021, che formalizza la cooperazione tra gli Stati membri dell'UE nella valutazione delle tecnologie sanitarie, sostituendo le precedenti reti volontarie (come l'HTA Network, EUnetHTA) con un quadro permanente. È entrato in vigore nel gennaio 2022, ma le sue principali disposizioni diventeranno effettive a partire dal 12 gennaio 2025.

Le caratteristiche principali del Regolamento sono **i. Valutazioni Cliniche Congiunte** da parte degli Stati membri sull'efficacia relativa e sulla sicurezza di una tecnologia sanitaria (rispetto a quelle esistenti), che saranno condivise tra i Paesi per ridurre le duplicazioni; **ii. Consultazioni Scientifiche Congiunte**, attraverso le quali gli sviluppatori di tecnologie possono richiedere consulenza sulla progettazione degli studi, così da produrre evidenze più adeguate a soddisfare i requisiti di più enti HTA; **iii. Individuazione delle Tecnologie Emergenti** (attraverso il cosiddetto *Horizon Scanning*), per identificare precocemente le tecnologie promettenti e consentire ai sistemi sanitari di prepararsi; **iv. Coinvolgimento degli Stakeholder e Trasparenza**, poiché pazienti, esperti clinici e altri esperti pertinenti devono essere coinvolti nelle procedure.

Essendo focalizzato sugli aspetti clinici della tecnologia (efficacia, sicurezza, prestazioni relative) piuttosto che sulle analisi complete di costo-efficacia o sui confronti economici, il regolamento non sostituisce le decisioni delle autorità nazionali in materia di prezzi, rimborsi o organizzazione dei servizi sanitari, che restano competenze nazionali.

In conclusione, il regolamento consente di **i. ridurre le duplicazioni**, in quanto i Paesi possono condividere le valutazioni invece di svolgerle individualmente da zero, risparmiando tempo e risorse; **ii. garantire maggiore prevedibilità per gli sviluppatori**, che sanno quali evidenze sono richieste grazie a regole più chiare e uniformi tra gli Stati membri; **iii. favorire un accesso più rapido dei pazienti alle tecnologie innovative**, poiché la cooperazione riduce i ritardi ed evita lavori ridondanti, permettendo a nuovi farmaci o dispositivi promettenti di raggiungere i pazienti più velocemente; **iv. rafforzare la coerenza e la qualità delle valutazioni** in tutta l'UE, contribuendo a ridurre le

Barbara Jereczek –Direttrice della Divisione di Radioterapia e protonterapia di IEO– ha discusso la diffusione della **radioterapia** nel trattamento del tumore, un approccio terapeutico ampiamente richiesto, sebbene ancora poco diffuso in alcune parti del mondo, nonostante i costi contenuti (con un basso rapporto costo/efficacia). Ha descritto gli aspetti fondamentali nel futuro della radioterapia, come l'impiego delle immagini e dell'intelligenza artificiale, per una sempre maggiore precisione ed efficacia del trattamento, le nuove combinazioni (con terapia sistemica), la protonterapia; ha menzionato il power registry, il progetto IEO che mira a raccogliere i dati clinici, tecnici, radiomici e radiogenomici dei pazienti trattati con protonterapia, al fine di definire le categorie di pazienti che trarranno maggiori benefici o quelli che mostreranno maggiore tossicità a specifici schemi di trattamento, e gli studi sull'ipofrazionamento, per un minore stress per i pazienti

“la radioterapia si sta evolvendo rapidamente, offrendo trattamenti precisi e personalizzati che migliorano l'esito clinico e la qualità della vita.”

B. Jereczek

ed un minore impatto ambientale. **Giuseppe Petralia** –Responsabile della Risonanza Magnetica di IEO– ha presentato esempi pratici del contributo dell'**AI nell'imaging medico**, che permette una migliore interpretazione delle immagini diagnostiche (radiografia, TC, ecografia,

risonanza magnetica –MRI– e risonanza magnetica whole body –WB-MRI), soprattutto per le sedi difficili e per la diagnosi precoce, per la stadiazione del tumore e per la gestione delle immagini multiparametriche, permettendo una caratterizzazione delle lesioni – evitando così una biopsia quando non necessaria– e consentendo di ridurre l’esposizione ai raggi, adattando il dosaggio ad ogni singolo paziente pur conservando la qualità dell’immagine.

“l’AI oggi concretamente nei vari ospedali dove è implementata riduce notevolmente l’esposizione alla dose del paziente.”

G. Petralia

Le sfide dell’oncologia del futuro.

Una sessione parallela della summer school ha discusso i concetti chiave del futuro dell’oncologia, sottolineando l’importanza della **prevenzione**; l’importanza di approfondire –e investire– negli studi sulla **tossicità** dei nuovi farmaci e nella ricerca di nuovi biomarcatori di tossicità; l’importanza dello studio dell’**ecosistema tumorale**, per agire non solo sulla cellula tumorale, ma anche sul microambiente; l’importanza di uscire da una mentalità puramente genomica, considerando anche il ruolo chiave dell’**epigenoma** e del **metabolismo**; l’importanza degli investimenti nella ricerca traslazionale, così da far sì che la ricerca di base non rimanga fine a se stessa, e della creazione di team multidisciplinari per la cura del paziente; la necessità di affrontare le sfide dell’oncologia attraverso un approccio che combini **AI, OneHealth e Medicine di Genere**.

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO primo ospedale specialistico in Italia secondo Newsweek.

Per il sesto anno consecutivo, lo IEO si conferma al primo posto in Italia e tra i migliori ospedali al mondo nella classifica "World's Best Specialized Hospitals 2026", stilata dal settimanale internazionale Newsweek in collaborazione con la società di ricerca Statista. A livello internazionale, IEO e Monzino si posizionano nei primi 20 al

mondo nella classifica dei 300 top specialized hospital rispettivamente in oncologia e cardiologia. Un risultato di grande valore, che nasce dall'impegno, dalla professionalità e dalla passione che ciascuno di noi mette ogni giorno nel proprio lavoro.

Leggi [qui](#) la nota stampa.

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO riconosciuto come centro di eccellenza ESGO per la chirurgia del carcinoma endometriale.



IEO è stato accreditato dalla European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) centro di eccellenza per la chirurgia del carcinoma endometriale, riconoscimento valido per cinque

anni. Questo traguardo è frutto del lavoro e della dedizione di tutte le professionalità coinvolte, unite dall'obiettivo comune di garantire cure oncologiche avanzate e di alta qualità alle nostre pazienti.

News, initiatives and events from the IEO world!

Online la nuova landing page IEO Monzino International e le pagine social ufficiali.

Siamo felici di annunciare che è ufficialmente online la nuova landing page IEOMonzino International, interamente in inglese, pensata come punto di riferimento per tutti i pazienti internazionali interessati a scoprire i servizi offerti

dall'Istituto Europeo di Oncologia e dal Centro Cardiologico Monzino. Second Opinion, Televisite, Check-up e Visite in presenza: in pochi click gli utenti possono mettersi in contatto con il nostro Team International IEO-Monzino e accedere

rapidamente al servizio desiderato. Scopri la [landing page](#)!

Ma non è tutto! Da oggi possiamo raggiungere un pubblico sempre più internazionale grazie ai profili

Instagram e Facebook IEOMonzino International. Diventa nostro follower [Instagram](#) e [Facebook](#)!

News, initiatives and events from the IEO world!

NetApp premia IEO con il Social Impact Award a INSIGHT 2025!

L'IEO ha ricevuto il Social Impact Award da NetApp, nell'ambito di INSIGHT 2025, il principale evento globale dell'azienda dedicato all'innovazione tecnologica, tenutosi a Las Vegas dal 14 al 16 ottobre. Il riconoscimento celebra il progetto innovativo di Intelligent Data Infrastructure sviluppato da IEO con tecnologia NetApp, in collaborazione con il partner Lutech, a supporto della medicina di precisione e della centralità del paziente. Il premio, istituito da NetApp per valorizzare l'impatto positivo della tecnologia sulla società, viene assegnato a organizzazioni che hanno saputo trasformare i dati in uno strumento concreto di progresso. "Un premio che valorizza il lavoro del nostro team IT e

l'impatto concreto che la tecnologia può avere sulla qualità delle cure oncologiche," ha commentato Giorgio Bianchi, Chief Technology Officer IEO, ritirando il premio sul palco di INSIGHT 2025. Grazie a questa infrastruttura avanzata, gli specialisti IEO possono accedere rapidamente all'intero storico clinico di un paziente, anche a distanza di decenni, con benefici tangibili per diagnosi, trattamento e continuità di cura. La soluzione, basata su tecnologie NetApp, garantisce inoltre resilienza, sicurezza dei dati e scalabilità, a sostegno della ricerca medica e di un approccio sempre più *patient-centric*.

News, initiatives and events from the IEO world!

In IEO, un nuovo ambulatorio, dedicato alla salute delle ossa nel paziente oncologico.

E' operativo in IEO il nuovo Ambulatorio di Ortopedia Oncologica, guidato dal Prof. Primo Daolio, ortopedico oncologo con una consolidata esperienza nella gestione delle patologie ossee in ambito oncologico e nell'utilizzo di tecniche mini-invasive.

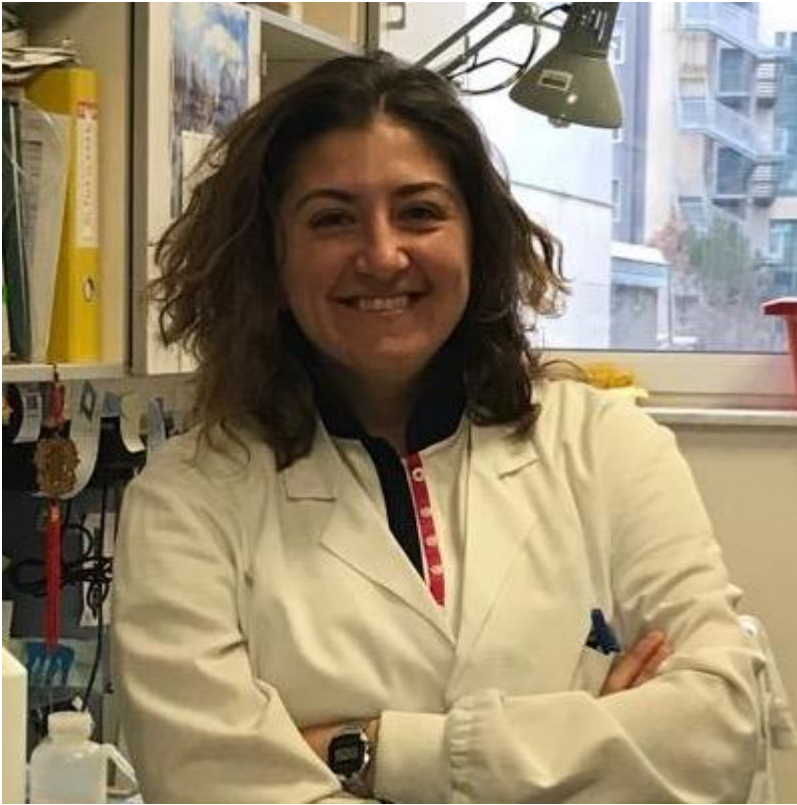
L'ambulatorio nasce per rispondere ai bisogni dei pazienti oncologici che presentano problematiche ossee legate a metastasi, sarcomi o complicanze delle terapie, offrendo un percorso completo di diagnosi e cura. Grazie a un approccio

multidisciplinare che integra ortopedia, oncologia, radioterapia e radiologia interventistica, i pazienti possono contare su valutazioni tempestive, trattamenti personalizzati e tecniche innovative, con l'obiettivo di preservare la funzionalità e migliorare la qualità di vita.

Un nuovo servizio che conferma l'impegno di IEO nel fornire cure sempre più specialistiche, coordinate e orientate al benessere dei pazienti.

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

Maria Grazia Filippone, post doc.



Vengo da un paese della provincia di Napoli, dove ho conseguito la laurea in Biotecnologie Mediche e successivamente il dottorato di ricerca in Genetica e Medicina Molecolare presso l'Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale (IEOS/CNR) nel laboratorio della Dott.ssa Stella Zannini. Durante questo percorso mi sono occupata dello studio del fattore di trascrizione Pax8, analizzandone in particolare il ruolo nei tumori della tiroide e dell'ovaio. Grazie a una EMBO Short-Term Fellowship, ho avuto l'opportunità di trascorrere un periodo di ricerca presso il laboratorio della Prof.ssa Nancy Carrasco alla Yale School of Medicine, e questa esperienza ha arricchito molto la mia formazione scientifica e personale. Proprio a partire da questa esperienza ho avvertito la necessità di aprirmi a un percorso di ricerca più sfidante e di

ampio respiro, che mi permettesse di ampliare le mie competenze e di confrontarmi con nuove prospettive scientifiche e culturali. Per questa ragione, nel 2015 mi sono trasferita a Milano per entrare all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) come postdoc nel gruppo del Prof. Pier Paolo Di Fiore, concentrandomi sullo studio di come, nel carcinoma mammario, la fosforilazione o la degradazione proteica dell'oncosoppressore Numb possano compromettere i segnali p53/Notch, determinando l'espansione delle cellule staminali tumorali e la comparsa di chemioresistenza.

Dagli ultimi cinque anni proseguo la mia attività di ricerca presso il laboratorio di Tumori Ormono-Correlati e Biologia delle Cellule Staminali diretto dal Prof. Salvatore Pece. In questo gruppo sviluppo il mio progetto principale dedicato allo studio dell'oncogene CDK12, la cui over-espressione caratterizza le forme più aggressive di carcinoma mammario, favorendone sia la capacità metastatica sia la resistenza terapeutica. Tali eventi sono legati a una profonda riorganizzazione del metabolismo cellulare, e il nostro obiettivo è individuare i meccanismi molecolari alla base di questo processo. Al contempo, ho la possibilità di contribuire ad altri progetti del gruppo, un'opportunità che arricchisce e amplia costantemente la mia prospettiva di ricerca.

In tutti questi anni all'IEO ho condiviso il mio percorso scientifico con la Prof.ssa Daniela Tosoni, che ha rappresentato e rappresenta per me una guida scientifica fondamentale. La possibilità di sviluppare la mia ricerca sul cancro della mammella nel nostro istituto costituisce per me una sfida quotidiana e una fonte costante di motivazione, con la speranza che il lavoro mio e dei miei colleghi possa contribuire concretamente allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche personalizzate per le pazienti.

November 28th, 2025 – IEO celebrates 100 years from Umberto Veronesi's birth.

On November 28th, at the end of a week dedicated to celebrate 100 years from Umberto Veronesi's birth, founder of the European Institute of Oncology, an event has been organized in memory of prof Veronesi: The



person, the physician, the founder of our institute, as well as his ideas, his principles, and the underlying spirit leading our institute.

Within the emotions arising from the words of those who knew him in person, those who shared a memory of prof Veronesi, those who, years ago, with trust and sharing his principles, embarked with him in the "IEO project", the importance of his vision emerged, in the clinical context as well as in his idea of founding a new cancer institute, in Milan, which could represent a reference point not only at the national level, but also at the European level, able to offer to cancer patients cutting-edge treatments; the determination that took

him from an idea to a project, until what IEO is today; one of the distinguishing aspects of IEO, since its foundation, namely its patient-centric view, so that IEO could offer, along with the best treatments, everything that can make less heavy the disease burden: Being informed, cared, listened to, in an environment communicating human warmth, without forgetting, along with drugs and therapies, in the interaction with the patient, the interaction with the person.

Today, 30 years after IEO foundation, we carry on what he designed and created: An institute that has grown and that keeps growing, continuously looking at the future ahead; an institute willing to remain at the top, nurturing excellence, offering to the patients the best therapies, through research, an innovative approach, and training of young talents, without forgetting the humane aspect.

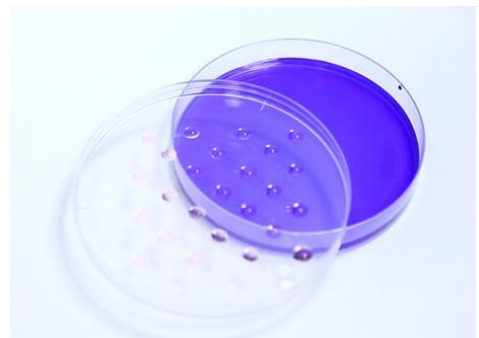


Image by Karin Ferrari

IEO – where clinical care meets research.

Along with the continuous effort in patients' care, the European Institute of Oncology (IEO) is committed to research. IEO research includes a mechanism-oriented research, within a clinical frame, as well as translational and clinical research, which rely on the expertise and effort of researchers and clinicians working at IEO hospital and at the department of experimental oncology (DEO).

The DEO ecosystem

Mechanism-oriented research with clinical purpose.

IEO founding principle is the rapid translation of research results to clinical care, in a bench-to-bedside approach. This occurs through the integration of mechanism-oriented research –carried on at the department of experimental oncology, DEO– into a clinical framework, in which the investigation of biological mechanisms of diseases is rooted in unmet clinical needs –that is, disease diagnosis, treatment optimization, identification of a cure for an untreatable tumor–, and clinical research –conducted at IEO hospital– arises (partly) from results of mechanistic research, ultimately aimed at improving clinical care and enhancing patients' benefits.

<i>prevention</i>	<i>diagnosis/prognosis</i>	<i>treatment</i>
fostering the adoption of a healthy lifestyle	defining novel biomarkers and tools for risk assessment, diagnosis and prognosis	exploring cancer biology to identify novel pharmacologically targetable mechanisms.
no-smoking policy Smartfood program	Bonaldi, Mazzaella, Alcalay, Di Fiore, Pece, Nezi, Derenzini, G. Pelicci, Schaefer, Cavallaro, Mitro.	Santaguida, Natoli, Visintin, Mazzaella, Schaefer, G. Pelicci, Amati, Bonaldi, Testa, Pasini, Scaffidi, Minucci, Mitro, Di Fiore, Sigismund, Cavallaro, Pece, Mapelli, Lanfranccone, PG. Pelicci, Chiocca, Gandini, Nezi, Segata, Derenzini.

Along with the continuous improvement of current surgical and radiotherapy approaches, and the definition of new treatments and combination therapies, IEO research activities aim at filling existing knowledge gaps in the biomolecular aspects of cancer biology, to uncover the mechanisms of cancer development to be ultimately exploited to improve disease **prevention** (i), **diagnosis** (ii), and **treatment** (iii).

i. Encouraging a healthy lifestyle for disease prevention.

In terms of prevention, IEO supports and encourages the adoption of a healthy lifestyle, by embracing an institutional no-smoking policy, and through the communication activities sustaining healthy dietary habits by actively sponsoring the Smartfood program.

Indeed, nutrition represents a powerful tool to prevent cancer and other age-related diseases. In this context, the Smartfood Program aims to encourage people to improving their dietary habits, by acting on multiple levels: By investigating, through epidemiological studies, the role of nutrients in specific metabolic pathways affecting health and life expectancy, and by providing practical tools to adapt information from scientific research to people's daily eating habits.

ii. Deepening our understanding of cancer biology to identify new prognostic and diagnostic tools.

Early disease diagnosis is a critical aspect to maximize therapy success, allowing for a timely treatment. Moreover, estimating the risk of disease emergence or predicting disease course is fundamental to define the optimal therapeutic approaches maximizing the chances of cure while preserving patients' quality of life. Driven by the remarkable technological advances, tumor molecular profiling is playing a pivotal role in this frame, and multi-omic technologies have contributed to remarkably improving the diagnostic and prognostic

tools, allowing to define genome-, epigenome-, transcriptome-, proteome-, metabolome-, microbiome-related diagnostic signatures and biomarkers, as well as the development of gene panels-based diagnostic assays.

In this frame, **Bonaldi Lab** focuses on the identification of epigenetic diagnostic marks (signatures) for patient stratification, allowing to identify the patients' subgroups likely to benefit from a specific therapeutic approach. **Mazzarella Lab** aims at identifying genomic biomarkers for genetic risk, diagnosis, and prediction of therapy response, particularly focusing on breast cancer. Research in **Alcalay Lab** aims at translating the increasing knowledge deriving from oncogenomic studies into improved diagnostic and therapeutic tools, with a main focus on leukemia. **Di Fiore** and **Pece Labs** aim at the identification of prognostic tools, rooted in cancer biology, allowing for patient stratification, to avoid useless overtreatment in patients at low risk of disease progression, ultimately improving quality of life and maximizing the chances of a successful treatment. Research activities in **Nezi Lab** aim at the set-up of diagnostic tools that could reveal subjects at high-risk of cancer development, as well as distinguish potential responders and non-responders to cancer treatment, in order to guide subsequent immune-based therapeutic approaches. With focus on Myc-driven lymphomas and mutated TP53 leukemia, **Derenzini Lab** aims at the identification of robust biomarkers for patient stratification, and **G. Pelicci Lab** focuses on the characterization of extracellular vesicles for the development of liquid biopsy tools for non-invasive glioblastoma diagnosis and monitoring.

iii. Characterization of targetable mechanisms of disease to improve current therapeutic approaches.

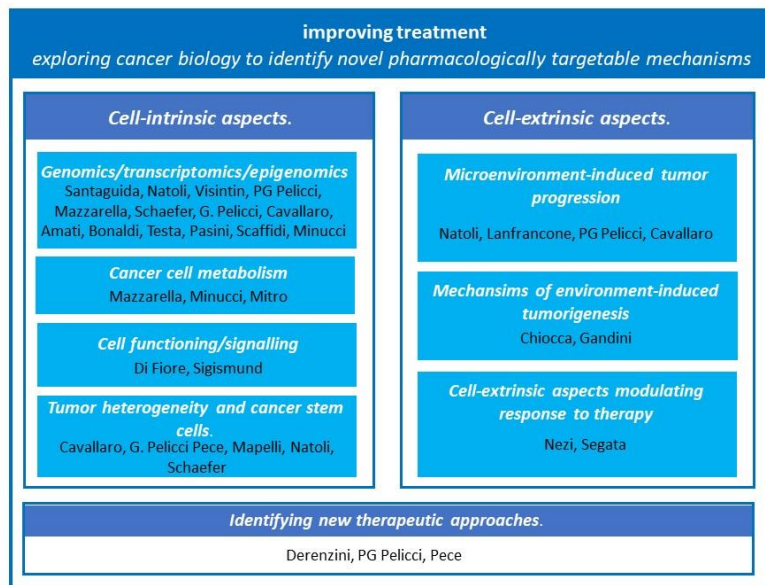
The in-depth characterization of targetable mechanisms of disease, through the use of advanced omic technologies, enables also to improve the current therapeutic approaches and combination therapies, through the study of the tumor ecosystem. Unravelling the key –potentially targetable– cancer mechanisms requires the investigation of cell-intrinsic and cell-extrinsic aspects modulating cancer initiation and evolution. DEO research encompasses all the different steps of tumor evolution, deepening our current knowledge of the mechanisms associated with cancer initiation, cell reprogramming and adaptation, tumor progression and metastatic dissemination, taking into consideration the influence of the micro- and macro-environment, meaning the role of the immune system and all the factors that constitute the so-called exposome, namely the environmental factors that can contribute to induce cancer and favour tumor progression.

The in-depth investigation of cell-intrinsic mechanism of tumor onset and progression as well as how they are influenced by –and affect– micro- and macro- environmental factors is crucial to unveil key mechanisms of disease and novel targetable mechanism to interfere with the disease course.

Cell-intrinsic aspects.

Through the study of genomics and gene expression –epigenomic and transcriptomics–, cell metabolism, cell functioning/signaling, tumor heterogeneity and cancer stem cells, the ultimate goal of DEO researchers is the identification of key mechanisms of disease to be exploited in a clinical setting.

Genomics/transcriptomics/epigenomics. **Santaguida Lab** aims at deciphering how aneuploidy –resulting from uneven segregation of chromosomes at cell division– affects cell physiology, by identifying and characterizing the pathways altered following chromosome segregation errors, to ultimately identify specific features that can be targeted in cancer therapy (with main focus on proteotoxic stress, genome instability, synthetic lethal interactions with the aneuploid state). **Natoli Lab** explores how transcription, which is a major mutagenic force, is restricted to genes and critically contributes to maintain genome integrity. **Visintin Lab** aims at investigating how cells inherit a correct number of chromosomes during cell division, to better understand how errors during this process contribute to the malignant transformation. By using yeast as a simpler “minimalist” model, the in-depth understanding of such biological processes will contribute to design novel therapeutic strategies for cancer prevention or treatment. **PG Pelicci Lab** investigates the mechanisms of DNA damage accumulation in cancer cells and, as a large body of scientific evidence highlights a tight link between aging and cancer, they also focus on the characterization of the role of the aging gene p66 in the regulation of longevity and its potential link with cancer onset and progression. **Cavallaro lab** is applying a high-throughput screening based on gene editing to identify variants in DNA repair-associated genes that can help



predicting ovarian cancer patients' response to PARP inhibitors. With a strongly translational approach, with mechanism-oriented research nested in the frame of clinical trials, and a main focus on epigenomics, research activities in **Mazzarella Lab** focus on the role of histone modifications in hematopoietic and immune cells, and how they can be pharmacologically targeted to modulate the immune response. **Schaefer lab** aims at understanding the interplay between different alterations in cancer genomes and epigenomes (that is, how genes work together to create the complex cancer phenotypes), as

well as investigating the impact of genomic and epigenomic variation on patient survival or drug response, for the ultimate development of diagnostic and personalized therapeutic approaches, with a main focus on colorectal cancer. With the final aim of developing innovative treatments, **G. Pelicci Lab** aims at understanding the biological mechanisms responsible for the onset of primitive and metastatic brain tumors, through the identification of specific genetic and epigenetic traits of glioblastoma tumor-initiating cells, the understanding of the mechanisms underlying brain tumor development and breast cancer metastasis colonization of the brain, and the testing of new therapeutic approaches through the use of preclinical ex vivo models (organoids). **Amati Lab** investigates mechanisms of oncogene (specifically, MYC)-regulated transcription, the identity of the regulated genes, their function in growth control and tumorigenesis, as well as their potential as therapeutic targets, with a main focus on lymphoma. By studying histone post-translational modifications, research activities in **Bonaldi Lab** aim at defining the functional role of different chromatin states in regulating transcription and other nuclear processes, and the identification of new epigenetic targets for pharmacological modulation, mainly focusing on breast and ovarian cancer. **Testa Lab** research primarily aims at the functional dissection of the gene regulatory pathways and targetable epigenetic vulnerabilities that fuel tumorigenesis, metastasis or relapse, mainly focusing on ovarian cancer. The main goal of research activities in **Pasini Lab** is the definition of epigenetic mechanisms regulating tissue homeostasis, by investigating the role of Polycomb repressive complex under physiological and pathological conditions, the mechanisms underlying oncogenic mutation effect on cellular epigenomics, and characterizing the epigenetic mechanisms responsible for the development of colorectal cancer. **Scaffidi Lab** research aims at exploring the biological consequences of alterations in epigenetic regulators, by focusing on how epigenetics cooperates with genetics and cell-to-cell signalling in defining cancer cell behaviour at the different stages of the disease,

Ovarian cancer Cavallaro, Bonaldi, Testa	Breast cancer PG Pelicci, Di Fiore, Pece, Bonaldi, Mazzarella, Mapelli, Sigismund, Santaguida, Mitro	Prostate cancer Pece
Leukemia PG Pelicci, Mazzarella, Derenzini,	Lymphoma Amati, Derenzini	Glioblastoma G. Pelicci
Pancreatic cancer Natoli	Colorectal cancer Schaefer, Pasini, Mapelli, Nezi, Segata	Liver cancer Mitro
Bladder cancer Pece	Melanoma Lanfranccone, Nezi, Segata	Head and neck cancer Chiocca

to ultimately identify new therapeutic opportunities. With a main focus on leukemia, research in **Minucci Lab** focuses on the identification of epigenetic alterations in tumor cells that dictate sensitivity or resistance to epigenetic drugs, to identify novel epigenetic therapies.

Cancer cell metabolism. Cell metabolism has been shown to play a key role in cancer progression, enabling cancer cell adaptation to changing microenvironmental conditions, survival and proliferation. In this regard, research activities in **Mazzarella Lab** aim at investigating the molecular mechanisms mediating the effect of diet on cancer, in particular on cancer stem cells and the immune environment. **Minucci lab** explores the link between tumor cell metabolism and the epigenome, and **Mitro Lab** research aims at understanding the distinguishing metabolic traits of cancer cells as compared to healthy cells, to understand the different changes in cell metabolism in the different tumor types, unravel cancer cells-specific metabolic vulnerabilities to be exploited for innovative treatment, and define the efficacy of cancer treatments, with a main focus on liver and breast cancer.

Cell functioning/signalling. Unveiling the functional role of the molecular players enabling cell functioning can reveal novel targetable mechanisms to interfere with disease progression. In this regard, with main focus on breast cancer, research activities in **Di Fiore Lab** aim at the identification of novel biomarkers and therapeutic targets, through the definition of the molecular constituents of the endocytic machinery and their functional role, as well as their alteration in cancer, specifically in the acquisition of cancer stem cell and metastatic features. **Sigismund Lab** aims at understanding how distinct mechanisms regulating endocytosis, inter-organelle communication and trafficking routes are integrated to trigger specific signalling and cellular responses, by using EGFR as a model growth factor receptor (investigating the molecular mechanisms regulating its endocytosis and interaction with organelles and their functions) and breast cancer as a disease model.

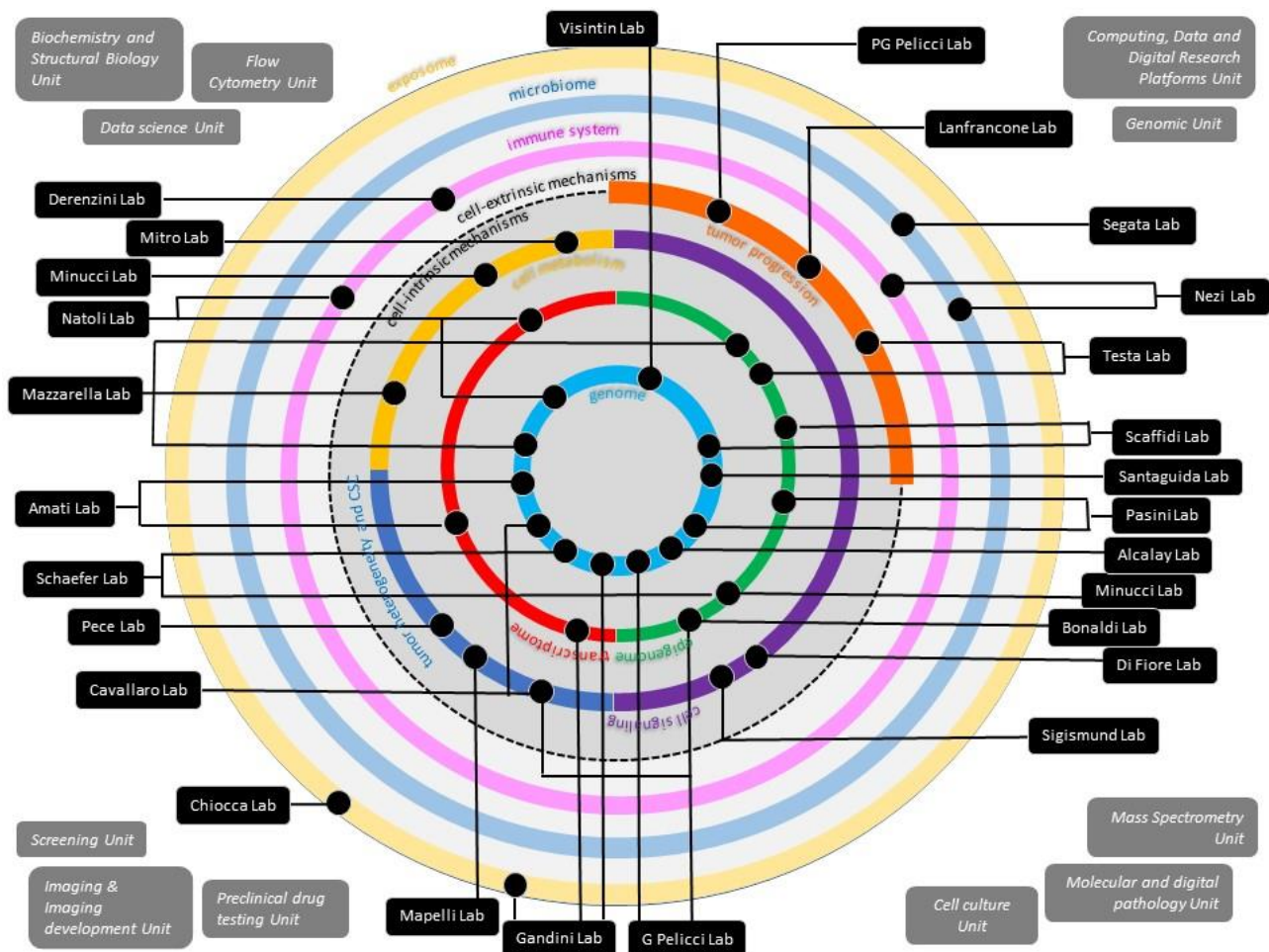
Tumor heterogeneity and cancer stem cells. Cancer stem cells (CSC) are critically involved in cancer, fuelling tumor progression. To get an in-depth understanding of CSC biology in order to reveal potentially targetable mechanisms for disease eradication, research activities in **Cavallaro Lab** focus on the identification as well as the molecular and functional characterization of CSCs. With a strong focus on ovarian cancer and a tight collaboration with the IEO clinical gynaecology unit, Cavallaro's team will define new biomarkers and possible therapeutic targets to arrest disease progression. **G. Pelicci Lab** delves into tumor heterogeneity in glioblastoma, investigating the molecular traits of tumor initiating cells, the stem cell-like subpopulation of cancer cells within the tumor mass responsible for tumor progression. **Pece Lab** investigates the cellular and molecular bases of tumor heterogeneity to develop new biology-driven approaches for the treatment of cancer patients, mainly focusing on cancer stem cells and how they contribute to tumor heterogeneity and drive tumorigenesis, therapy failure and metastases, in breast, bladder and prostate cancers. Research activities in **Mapelli Lab** aim at defining molecular mechanisms governing stem cell self-renewal and fate choices, under normal and pathological conditions, with focus on self-renewal promoted by asymmetric cell divisions (in which the division plane is tightly coordinated with cellular and polarity), particularly in breast and colorectal cancer. Intra-tumor heterogeneity is a major reason for treatment failure; **Natoli Lab** explores the mechanisms responsible for pancreatic cancer heterogeneity, and **Schaefer Lab** aims at understanding how the environment modulates cancer evolution and contributes to the molecular variation among cancers from different tissues.

Cell-extrinsic aspects.

Cancer cells exist as part of a tumor ecosystem, interacting, influencing and being influenced by the micro- and macro- environment. Considering the cell-extrinsic factors influencing cancer cell behaviour is thus crucial to obtain a comprehensive understanding of cancer biology. In this regard, DEO researchers focus on the investigation of environment-induced mechanisms of tumor onset, tumor heterogeneity, tumor progression, response to therapy.

Microenvironment-induced tumor progression. **Natoli Lab** investigates the regulatory mechanisms of gene expression that cells deploy in response to different inflammatory stimuli and that can foster tumor progression. **Lanfrancone Lab** investigates, in melanoma, how cancer cells react to microenvironmental cues, survive, proliferate and disseminate to distant organs. In particular, they aim at defining the key molecular pathways involved in the transition from a non-invasive and locally-growing, to an aggressive, therapy-

resistant metastatic tumor. The ultimate goal is the identification of new molecular vulnerabilities to be exploited for the development of new innovative therapeutic approaches. The main goal of the research activities of **PG Pelicci Lab** are the analysis of intratumor heterogeneity, by focusing on adaptive responses of cancer cells to the tumor microenvironment in cancer progression and treatment resistance, in particular in breast cancer and leukemia. **Cavallaro Lab** explores the biological mechanisms regulating neo-vascularization



during ovarian cancer progression and, in particular, the crosstalk between the vasculature and ovarian cancer stem cells, with the ultimate goal of identifying molecular pathways that can be pharmacologically modulated in order to deprive ovarian cancer of its vascular support.

Mechanisms of environment-induced tumorigenesis. Environmental factors play a significant role in cancer onset, although our current understanding of environmental oncogenic elements is limited. Therefore, the study of the “exposome” –defined as the ensemble of non-genetic factors inducing or increasing the risk of cancer– must be considered in cancer research. In this regard, research activities in **Chiocca Lab** focus on mechanisms of tumorigenesis induced by oncogenic viruses and tumor microenvironmental stress, investigating how they alter post-translational modification patterns and cell programs associated with malignancy, in particular in HPV-induced head and neck cancer. The ultimate goal of **Gandini Lab** is the integration of molecular, genetic and epidemiological risk factors, by exploring the potential interactions among genetic, phenotypic and environmental aspects and their impact on both cancer development and prognosis, particularly focusing on *i.* the correlation between fecal and oral microbiota and vitamin D metabolism; *ii.* the association between candidate single nucleotide polymorphisms (SNPs) with cancer risk, with particular attention to their direct and indirect effect in cancer risk and to gene-environment interaction; *iii.* investigating the role of the minimal active dose of a drug the management of *in situ* disease, specially focusing on drug repurposing; *iv.* assessing the importance of epidemiological factors in translational and clinical research.

Cell-extrinsic aspects modulating response to therapy. Increasing evidence indicates that cell-extrinsic factors are crucially involved in patient response to therapy. In particular, a large body of scientific literature sustains that the gut microbiota modulates patients' response to (anti-PD1) immunotherapy. Research activities in **Nezi Lab** aim at defining personalized microbiota-centered interventions to prevent cancer development or turn non-responders into responders, by investigating the molecular mechanisms underlying gut microbiome-induced regulation of the immune system (in particular, the crosstalk between innate and adaptive immune system) and how they change upon microbiome modulation. Research activities in **Segata Lab** aim at understanding the role of the microbiome in modulating cancer risk, favoring or preventing cancer development, and dictating the success of cancer treatment, especially for immunotherapy approaches.

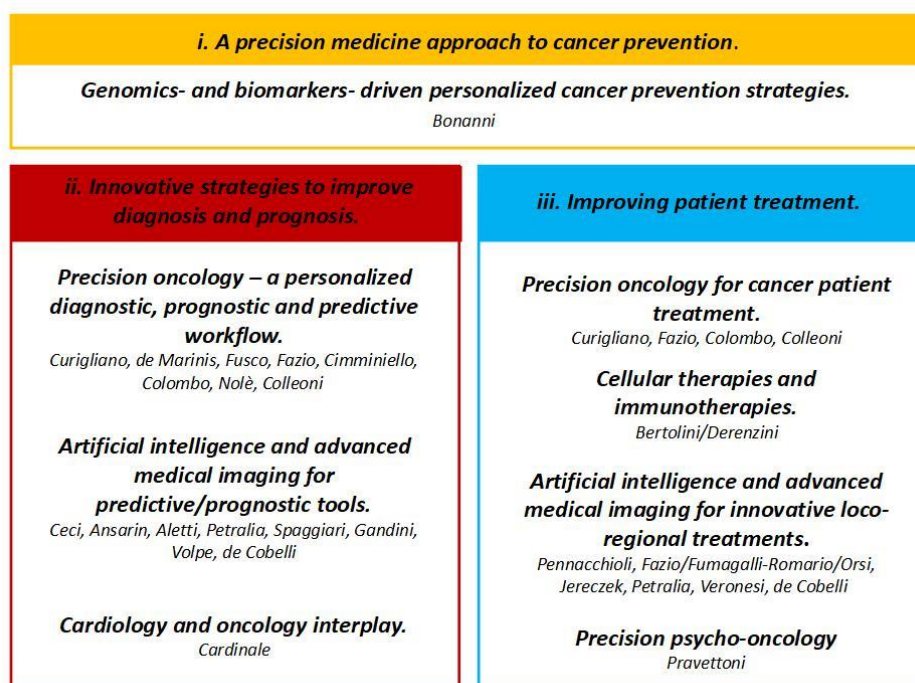
Identifying new therapeutic approaches.

With a strong clinically-oriented approach, **Derenzini Lab** aims at the identification of novel treatments by leveraging synthetic lethalties and CART- and NK- cell therapy, in particular in Myc-driven lymphomas and mutated TP53 leukemia. Research activities in **PG Pelicci Lab** aim at designing effective therapeutic anti-cancer vaccines as well as improving the current delivery approaches. **Pece Lab** aims to harness knowledge about novel pathogenetic mechanisms in bladder tumor progression and prostate cancer neuroendocrine transition to patient treatment, by validating their clinical utility in retrospective clinical trials, and ultimately run prospective hypothesis-driven, biomarker-based clinical trials.

Clinical/translational research at IEO

bringing research innovation at the bedside.

The past decades have witnessed a deep revolution in cancer care, guided by revolutionary concepts and innovative approaches. The new technologies have entered the healthcare, and the rapid diffusion of omic sciences have significantly contributed to the tremendous advance of precision medicine. The fusion of these two rapidly growing fields has fueled the innovation in medical care, including oncology, which has been radically changing the clinical practice.



By capturing the full potential of these innovative approaches, IEO clinicians and researchers combine them together to ultimately improve disease prevention, risk prediction, diagnosis, prognosis, and treatment. Clinical and translational research in IEO are framed within multidisciplinary programs bringing together the different expertise of the various IEO clinical divisions.

---Translational Research-----

Omic technologies –(meta)(epi)genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, for an in-depth molecular characterization of the tumor, the identification of disease biomarkers, and the optimization of liquid biopsy–, sophisticated and advanced medical imaging tools, artificial intelligence: The integration of such aspects are the keywords of scientific progress, able to offer to patients new and more effective treatments.

i. A precision medicine approach to cancer prevention.

Prevention remains a major defense against cancer. Several factors are largely recognized as contributing to increase significantly the risk of disease onset, both in carriers of pathogenic genetic variants and in case of sporadic cancers. Some of these factors are modifiable with specific lifestyle changes or by means of given drug treatments. For instance, metabolic disorders and excessive adiposity promote chronic inflammation that in turn increases breast cancer risk and, in this scenario, obesity, physical inactivity, and poor diet are modifiable lifestyle-related factors that can contribute to lowering the disease risk. Similarly, recent studies have been investigating the repurposing of the anti-diabetic drug metformin for its anti-cancer properties. The remarkable advances in tumor molecular (omic) profiling allow to “measure” cancer risk of each individual and tailor the preventive approaches, in a precision medicine framework.

In this frame, clinical researchers in the *Division of prevention and oncological genetics* (B. Bonanni) aim at devising personalized cancer prevention strategies in individuals at high risk of developing cancer, based on genomics and predictive biomarkers. To do so, they will employ four different approaches: 1) by combining genetics, lifestyle modifications, and drug repurposing to lower cancer risk; 2) by tailoring patient management through the integration of advanced imaging and genetic profiling; 3) by identifying novel biomarkers to improve risk stratification and prediction of treatment response; 4) by improving (breast) cancer risk prediction leveraging a polygenic risk score (PRS, integrating multiple genetic variants), to ultimately improve patient stratification and precision-based therapy decision making.

ii. Innovative strategies to improve diagnosis and prognosis.

In the past decade, clinical care has undergone a major shift. From a one-fits-all approach, in which the same treatment is independently administered to all patients, towards a precision medicine approach, in which patients are treated according to the molecular profile of their tumor. A new era has started: Precision medicine allowed to optimize treatments, providing to patients new and more effective therapies, significantly increasing patients’ life expectancy. The new omic technologies have led the revolution, allowing for the in-depth, molecularly resolved characterization of the tumor, and targeted therapeutic approaches. By selectively targeting a specific molecular alteration responsible for the malignant transformation, targeted drugs enable to more efficiently hit the tumor cells. In this scenario, biomarkers represent the milestone in precision oncology, allowing for highly targeted, biomarker-driven therapeutic approaches.

Precision oncology – a personalized diagnostic, prognostic and predictive workflow.

In this frame, the *Division of new drug development for innovative therapies* (G. Curigliano) aims at leveraging multi-omic data –obtained from the genomic, transcriptomic, and proteomic analyses–, by exploiting artificial intelligence (AI) tools, to identify new biomarkers and develop novel AI tools for a more accurate diagnosis, a more precise prognosis, and the selection of the most adequate treatments, to ultimately promote personalized therapies, thus significantly revolutionizing and improving cancer care.

Within the *Lung program*, the *Division of thoracic oncology* (F. de Marinis) aims at obtaining a molecular profiling of rare and thoracic tumors –both in localized and metastatic disease, untreated and resistant patients– to devise biomarker-driven therapeutic strategies. Applying the key concepts of precision medicine, through the high resolution profiling of tumor tissue –for the identification of tumor biomarkers–, and liquid biopsy (ctDNA), together with the exploitation of AI tools, their final goal is improving the currently available prognostic and predictive models to personalize therapy, maximize treatment response (with particular focus on immunotherapy) and patient survival.

Research activities within the **Department of pathology and lab medicine/Division of pathological anatomy/biobank unit** (N. Fusco) aim at integrating information derived from histopathological analyses with the tumor molecular profiling to identify new and robust disease biomarkers that can improve patient stratification and thus optimize anticancer treatments. To this end, by leveraging innovative artificial intelligence tools, conventional histopathology approaches are integrated with next-generation sequencing, both on tumor tissue sections and in the context of liquid biopsy approaches.

Along with that, by integrating multi-omic (genome-, epigenome-, microbiome- based) profiling of tissue samples, body fluids (blood) and stool samples, along with clinical-pathological factors and radiological imaging, the **Program of gastrointestinal and neuroendocrine tumors** (N. Fazio) aims at the identification of novel predictive and prognostic biomarkers guiding treatment, evaluating the risk of recurrence in gastrointestinal (GI) and neuroendocrine tumors (NET), as well as enabling the monitoring of response to treatment (by using liquid biopsy).

Research activities (C. Cimminiello) within the **Melanoma and Sarcoma program** aim at identifying, through the molecular characterization of melanoma and other skin cancers, predictive biomarkers of response and resistance to immunotherapy (specifically, ICI) and targeted therapy, which can aid clinicians in the selection of patients to be administered such innovative treatments, thus increasing the chances of response. These biomarkers would enable to design novel and more effective combination treatments able to overcome therapy resistance.

In parallel, liquid biopsy (ctDNA) has been evaluated as a potential prognostic and predictive biomarker and for disease monitoring.

Within the **Gynecology program** (N. Colombo), by leveraging information derived from the multi-omic profiling of tumor sections and the expertise of scientists of the department of experimental oncology (DEO), clinicians aim at identifying new biomarkers of response and design models predicting response to immuno- and chemo- therapy, to ultimately minimize side effects and improve patients' quality of life.

Within the **Division of medical oncology** (F. Nolè), clinicians aim at identifying biomarkers to improve the diagnostic flow, enabling an early disease diagnosis, which can maximize therapy outcome, and treatment personalization. In particular, in the genitourinary field, they focus on the identification of predictive biomarkers for the development of personalized integrated medical/surgical/radiotherapy treatment approaches for both localized and metastatic disease; in the head and neck field, they focus on early detection, in order to prevent progression of precancerous lesions into overt disease.

Within the **Senology program/Division of medical senology** (M. Colleoni), clinicians focus on the identification of biomarkers that can identify metastatic breast cancer patients at greater risk of developing treatment (antibody drug conjugate trastuzumab deruxtecan)-related adverse events, as well as on the development of artificial intelligence-based predictive models leveraging the tumor molecular profiling to predict the effectiveness of CDK4/6 inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer, increasing the chances of success and reducing the risk of unnecessary side effects.

Lung cancer ----- <i>de Marinis, Spaggiari, Volpe, Fusco, Petralia</i>	Breast cancer ----- <i>Bonanni, Curigliano, Colleoni, Gandini, Volpe, Fusco, Veronesi, Ceci</i>	Head and neck cancer ----- <i>Nolè, Ansarin, Ceci</i>
Melanoma and sarcoma ----- <i>Cimminiello, Fusco, Pennacchioli</i>	Liver cancer ----- <i>Petralia</i>	Gastrointestinal tumors ----- <i>Gandini, Fusco</i>
Prostate cancer ----- <i>Gandini, de Cobelli, Nolè, Ceci</i>	Ovarian and endometrial cancer ----- <i>Colombo, Aletti, Ceci</i>	Bone cancer ----- <i>Petralia</i>
Lymphoma ----- <i>Bertolini/Derenzini</i>	Liquid biopsy ----- <i>Fusco, de Marinis, Fazio, Cimminiello, Pennacchioli, Jerezcek</i>	

Artificial intelligence and advanced medical imaging for predictive/prognostic tools.

Within the **Department of medical imaging and radiation sciences/Division of nuclear medicine** (F. Ceci), clinicians aim at developing novel tools to improve diagnosis and to predict therapy response, by exploiting AI methods for the automatic segmentation of PET-based tumor images. When applied in treated patients, these approaches will allow to improve the current assessment of treatment response.

Within the **Head and Neck program** (M. Ansarin), clinicians aim at the identification of new prognostic and predictive factors to improve head and neck cancer treatment, through a multidisciplinary approach and a main focus on precancerous lesions. Their studies include retrospective analyses of clinical and preclinical studies, NGS-based genomic, transcriptomic, proteomic, analysis of tumor tissues and body fluids such as blood serum and saliva of patients and healthy controls. Moreover, they aim at assessing the presence and role of oncogenic viruses (HPV, EBV) in relation to treatment response and recurrence prediction, and clinical studies are being conducted to assess the influence of age, sex and comorbidities on treatment response, toxicity and survival outcome.

Within the **Gynecology program/Unit of innovative therapies** (G. Aletti), researchers exploit AI to improve diagnosis and optimize personalized treatment strategies in gynecologic oncology. In particular, they focus on the multidimensional characterization (by next-generation sequencing, immunohistochemistry, and targeted evaluation of MMR, MSI, CTNNB1, L1CAM, ER/PR and other cancer genes) of non-specific molecular profile (NSMP) subtype of endometrial cancer. Then, based on the identified molecular features, they aim at developing a computational model to classify endometrial cancer and to stratify patients into prognostic risk groups. Moreover, AI tools based on CT scan will be developed to predict response to cytoreduction and chemotherapy, to improve patient stratification.

Within the **Department of medical imaging and radiation sciences/Radiology Division** (G. Petralia), clinicians focus on the development and exploitation of AI tools that, leveraging MRI, CT, ultrasound data, can support clinicians in the diagnostic setting.

Within the **Lung program** (L. Spaggiari), clinicians focus on the evaluation of clinical outcome of minimally invasive surgery –with or without neoadjuvant and adjuvant treatments– both in early stage and advanced lung cancers.

Within the **Molecular and pharmaco-epidemiology unit at the Department of Experimental Oncology** (S. Gandini), researchers focus on the methodological issues related to the integration –and ensuing exploitation– of clinical and omic (radiomic, transcriptomic, metabolomic, microbiome) data for the development of new accurate prognostic models, rooted in the molecular features of the disease. By taking into consideration the mutual interplay among lifestyle, clinical aspects and molecular (omic) biomarkers, these models will allow to bring omic technologies results into healthcare and ultimately personalize cancer therapy. In parallel, meta-analyses are being employed to evaluate prognostic and predictive factors, opportunities for drug repurposing, and for a sex/gender-weighted research.

Within the **Radiotherapy division** (S. Volpe), clinician researchers work to integrate quantitative imaging, advanced radiotherapy treatment planning, and AI to improve patient diagnosis, treatment and for the development of more accurate models to predict clinical outcome, in a precision oncology framework. With the final goal of exploiting advanced computational tools to achieve a multi-level data integration for accurate, fast diagnostic tools to be included in the clinical setting, they focus on *i.* refining commercially available tools as an alternative to magnetic resonance imaging (MRI), *ii.* radiogenomics, by integrating next-generation sequencing with preoperative imaging to refine available tools for risk estimation and minimize unnecessary overtreatment; *iii.* AI-aided treatment planning in radiation oncology leveraging simulated CT images; *iv.* integration of clinical and multi-omic (radiomic, genomic, proteomic) data into multi-omic predictive models of treatment resistance, in lung cancer; *v.* exploiting image-based biomarkers to predict treatment toxicity and patient clinical outcome.

Within the **Urology and mini-invasive prostate treatment program** (O. de Cobelli), clinicians have been testing next-generation imaging (PSMA PET scan, in which PET is used to detect radiolabeled pharmaceuticals specifically binding PSMA protein overexpressed in tumors) to evaluate its potential superior accuracy as compared to standard imaging in metastasis detection, and for radio-guided surgery (in which radiopharmaceuticals are used for lesions labeling, to generate preoperative PET/CT images facilitating surgical intervention).

Cardiology and oncology interplay.

Despite appearing distinct, oncology and cardiovascular diseases share common risk factors, symptoms, and pathophysiological mechanisms (e.g. inflammation, metabolic disorders, neuro-hormonal and immune system activation, endothelial dysfunction, etc.); cancer treatments may induce cardiovascular toxicity, and each disease negatively impacts prognosis of the other one. Within the **Cardio-oncology unit** (D. Cardinale), researchers explore the bidirectional relationship between cancer and cardiovascular disease. By investigating tumor and cardiovascular disease (CVD) biomarkers in treatment-naïve patients, they aim at identifying novel tumor biomarkers with prognostic value for CVD and viceversa, as well as potential shared mechanisms of pathophysiology that can guide treatment decision, to ultimately aid in the design of tailored treatment strategies that, by taking into consideration all these factors, can ensure a more effective treatment while minimizing toxicity.

Improving patient treatment.

The ultimate goal of research is to be able to offer to patients new therapeutic strategies that, with innovative approaches, may offer new hopes of cure. The integration of mechanism-oriented, translational and clinical research in one flow, starting from the description of cell mechanisms, in a physiological and pathological context, allow to rationally modify the current therapeutic approaches and explore new and potentially more effective strategies allowing to personalize treatments and, ultimately, optimizing cancer therapy.

Precision oncology for cancer patient treatment.

Through the multi-omic profiling of the tumor and the exploitation of innovative AI tools, the **Division of new drug development for innovative therapies** (G. Curigliano) seeks novel therapeutic targets enabling a more effective, targeted treatment.

The **Program of gastrointestinal and neuroendocrine tumors** (N. Fazio) leverages multi-omic approaches for GI and NET characterization, to define mechanisms of treatment resistance and novel potential therapeutic targets. The ultimate goal is the creation of a platform that, integrating clinical, nutritional, biomolecular and imaging data, provides a patient-centric system allowing for cancer characterization, and definition –through the description of underlying mechanisms– of cancer vulnerabilities to be therapeutically targeted.

Within the **Gynecology program** (N. Colombo), clinicians leverage the tight interaction with the DEO, DEO scientists' expertise, state of the art technologies and innovative experimental *in vitro* models, for the multi-omic (that is, transcriptomic, epigenomic, proteomic, lipidomic) profiling of endometrial and ovarian cancer and its microenvironment, to be integrated with immune tumor microenvironment information, such as antitumor T cell activity (which is known to be linked to ICI therapy response), to finally unveil new therapy targets to be exploited in order to enhance response to ICI-based immunotherapy.

Within the **Senology program/Division of medical senology** (M. Colleoni), clinicians aim at assessing the role of genomic signatures as tools for guiding treatment decisions; specifically, clarifying the role of OncotypeDX, in the decision-making process, in a real world setting.

Cellular therapies and immunotherapies.

Despite the remarkable efficacy of CART therapy achieved in some cases, many patients relapse or show a poor response. NK cells represent a valid alternative to T cells for cell therapy, as they do not need prior sensitization for their antitumor activity. Indeed, some clinical trials have shown their efficacy and poor toxicity (lower risk of graft-versus-host disease and cytokine release syndrome).

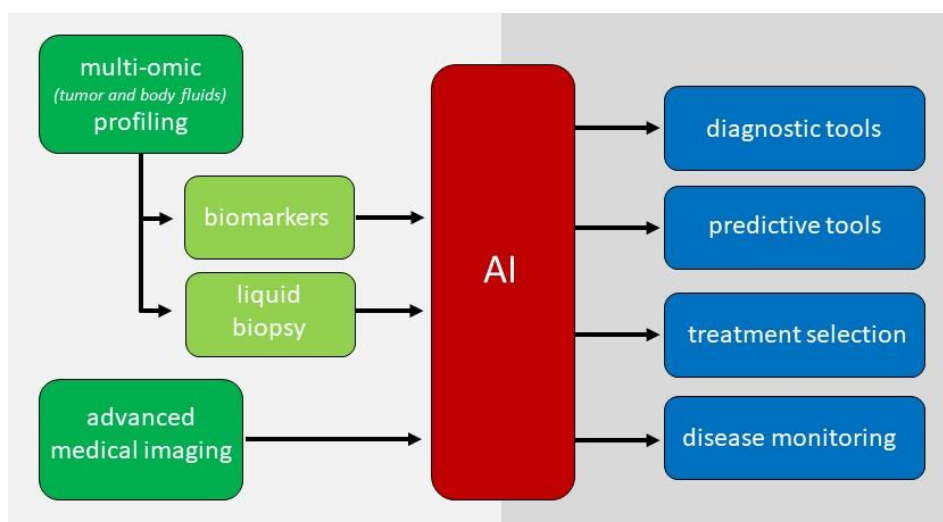
Within the **Hematoncology program/Division of onco-hematology** (F. Bertolini/E. Derenzini), clinicians aim at improving efficacy of NK cell therapy by combining autologous adoptive NK-cell therapy with NK-cell engagers for the treatment of B cell lymphoma, by employing preclinical disease models and rapidly translating findings to clinical application. In parallel, to ultimately improve efficacy, they focus on the spatially-resolved transcriptomic and proteomic characterization of the tumor microenvironment in early or refractory patients (primary resistance), to identify actionable microenvironmental targets to be therapeutically exploited.

Artificial intelligence and advanced medical imaging for innovative loco-regional treatments.

Within the **Melanoma and Sarcoma program/Division of melanoma and sarcoma surgery** (E. Pennacchioli), clinicians focus on the evaluation of the feasibility of replacing sentinel lymph node biopsy with liquid biopsy (ctDNA) for the assessment of the risk of disease progression in melanoma patients, as well as on the benefits of minimally invasive vs open surgery in metastatic melanoma patients receiving systemic immunotherapy, and the use of proton therapy in retroperitoneal and soft tissue sarcoma. Moreover, they have been working on the development of AI tools to predict disease onset on the basis of medical images, for diagnosis and treatment selection.

Within the **Gastrointestinal (GI) and neuroendocrine tumors (NET) program** (N. Fazio, U. Fumagalli-Romario, F. Orsi), clinicians aim at personalizing the diagnostic/therapeutic approach of both localized and metastatic cancer patients, by means of a multi-dimensional characterization of GI and NET. Through the prospective collection of both clinical and multi-omic data of primary tumors and metastases (as well as epigenomic data for liquid biopsy-based non-invasive diagnosis), they aim at obtaining a mechanistic understanding of cancer onset and progression, as well as describing the interplay between microbiome and immune tumor microenvironment, to ultimately allow for personalized therapeutic approaches. In parallel to the translational studies, clinical studies mainly focus on the metastatic disease. In particular, they have been assessing efficacy and feasibility of specific strategies for the treatment of limited peritoneal disease in subsets of patients, as well as on the radio-guided surgery to improve diagnostic accuracy of PET/CT in correctly identifying primary tumor and lymph-node metastases, in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET).

Within the **Department of medical imaging and radiation sciences/Radiotherapy division** (B. Jereczek), clinicians focus on the advancement of radiation-based therapy approaches, with the final aim of maximizing benefits derived from the use of the most modern available radiation techniques, such as proton therapy, assaying efficacy and (potentially increased) safety of hypofractionation schedules as well as re-irradiation, by leveraging new approaches for visualization of patient positioning or dose distribution by means of augmented reality tools, with attention to patients' quality of life and impact on climate change. In parallel with the purely clinical approaches, they carry on translational research, investigating the mechanistic interaction between radiation and tissue, through the analysis of tumor tissue histology and DNA integrity (threatened by radiation-induced DNA damage). The final goal of translational research activities is to both improve diagnosis and therapy response. In parallel, liquid biopsy (ctDNA and CTC analyses) will be tested to establish its potential reliability for evaluating treatment response and monitor disease progression.



Within the **Department of medical imaging and radiation sciences/Radiology Division** (G. Petralia), clinicians focus on the integration of AI tools and imaging data –including radiomic features– to measure disease progression and overall survival, thus allowing for better treatment selection, and disease monitoring.

Within the **Senology program** (P. Veronesi), clinician researchers explore new approaches to breast cancer treatment, more innovative, personalized and precise, enabling to improve patients' quality of life by minimizing surgery, reducing risk of post-operative complications, and reducing the psychological burden. In particular, they evaluate the possibility of avoiding surgery in selected low risk patients, de-escalating surgery for hereditary breast cancer patients with specific molecular features, reducing axillary surgery in selected

patients exhibiting excellent response after neoadjuvant therapy, avoiding it at all in micro-invasive breast cancer, and testing innovative robotic surgery approaches.

Within the ***Urology and mini-invasive prostate treatment program*** (O. de Cobelli), clinicians leverage the latest technological innovation to develop a novel augmented reality platform to improve outcome for surgically treated prostate cancer patients. By means of 3D virtual reconstruction of 2D images, this platform will facilitate the surgeon in visualizing surgical anatomy, supporting them both in the diagnostic flow and in the surgical and non-surgical (mini-invasive robotic-aided) treatment setting. The further refinement of these techniques can allow to significantly improve clinical outcome and patients' quality of life.

Precision psycho-oncology.

In order to tailor the psychological support according to each individual personality traits, to optimize patient management and ultimately improve patients' well-being, emphasizing the need of a multidisciplinary approach to the patients that includes psychological care along with oncological therapy, the ***Applied research division for cognitive and psychological science*** (G. Pravettoni) aims at leveraging innovative technological tools to evaluate the impact of patients' perception of the disease on psychological distress associated with disease diagnosis. By taking into consideration each individual personality traits, they aim at implementing patient-tailored psychological interventions to ultimately enhance their well-being in a personalized way. In addition, the new technologies in the healthcare will be tested for efficacy in educating patients in promoting health in oncological care, as well as to evaluate the possible effects of treatments on cognitive functions.

---Clinical research-----

In collaboration with the most important national and international research institute, and supported by the clinical trial office, IEO has always been committed to clinical research, which includes observational and phase I, II, III interventional studies, in different tumor types (in particular, breast, head and neck, lung, leukemia, lymphoma, gastrointestinal, neuroendocrine tumors, ovary/uterus/cervix, melanoma, multiple myeloma, pancreas, prostate, kidney, sarcoma).

Observational clinical studies.

Observational clinical studies mainly focus on ***liquid biopsy*** (circulating tumor cells and DNA), to evaluate its prognostic and predictive value; on the evaluation of the potential of endogenous molecules (e.g. resolvins, vitamin D) for the ***modulation of antitumor immunity*** and to reduce toxicity; on the exploitation of radiological images and histology samples for the selection of the best therapeutic approach, also in a ***real world*** setting; on the evaluation of the correlation between radiation dosage and side effects; on the identification of (genetic, epigenetic, transcriptomic, proteomic) non-invasive ***prognostic/predictive/diagnostic markers*** for personalized treatment; on the evaluation of antitumor efficacy and functional effects of surgical approaches leveraging conventional, mini-invasive or ***robotic techniques***; on the evaluation of microwaves-based ablative efficacy of metastases; on the investigation of ***gut microbiota-immune system-tumors*** interaction, through transcriptional and epigenetic analyses; on the in-depth investigation of the role of the immune system in cancer, on the mechanisms of ***immune evasion*** by leukemia cells, and the assessment of the involvement of the tumor microenvironment; on the evaluation of radiomic immune signatures predicting efficacy of chemo-, radio-, immune- therapy as well as the development and validation of ***radiomic models in a real world context***, and on the definition of multi-parametric prognostic-predictive and patient stratification systems based on radiological, pathological, clinical, biochemical features and clinical outcome; on the evaluation of anatomo-pathological and molecular-diagnostic immunogenotypic and immunophenotypic tumor features; on the non-invasive ***molecular monitoring of minimal residual disease*** to predict clinical response and survival; on the evaluation of the effects of ***lifestyle and physical activity*** on tumor onset and progression and the study of the molecular mechanisms underlying the impact of obesity on immunotherapy efficacy; on the ***psychosocial aspects*** in cancer care (stressful/traumatic impact of diagnosis and treatment) aimed at designing interventions to improve quality of life, favoring patient empowerment during decision-making and therapy.

Among the currently active observational studies, the following studies can be listed:

(*tumors of the gastro-intestinal tract*) the studies aiming at analyzing the gut microbiota-immune system-colorectal cancer interaction and at transcriptionally and epigenetically analyzing, at single cell level, colorectal cancer and tumor-infiltrating immune cells in relation to gut microbiota; the study focused on the evaluation of the prognostic/predictive role of KRASG12C mutation in colorectal cancer patients;

(*breast cancer*) the study assessing the feasibility of the use of percutaneous cryo-ablation for the treatment of early stage breast cancer; the study investigating intratumor and temporal heterogeneity of immune biomarkers in metastatic breast cancer; the study aimed at clinically validating the StemPrintER genomic test as predictor of response to neoadjuvant treatment in ER+/HER2- breast cancer patients on the basis of the expression levels of stemness genes; the HLA-G study aimed at investigating the biological mechanisms underlying the emergence of drug resistance in HER2amplified/overexpressed breast cancer patients treated with the monoclonal antibody trastuzumab, in order to test the potential correlation between clinical response to trastuzumab and HLA-G (Human Leukocyte Antigen) levels in the blood, under the hypothesis that patients undergoing trastuzumab therapy in the neoadjuvant or metastatic setting, no longer responding to therapy, express high levels of circulating HLA-G; the SMART study, aiming at evaluating the impact of an anthocyanin-supplemented diet on lipid metabolism, on the level of inflammatory markers, on the predisposition to cardiovascular events, and on symptoms associated with letrozole, in postmenopausal women under aromatase inhibitor treatment; the UDITO study, aimed at evaluating, through genetic analyses of blood samples, Eps8 mutations in patients that, after treatment with potentially ototoxic drugs, exhibit hearing deficit, to ultimately identify patients prone to toxicity before therapy initiation, in order to propose alternative treatments; the XENOPATIENTS study, aiming at understanding the role of gene mutations in promoting (triple-negative, HER2+, luminal-B) breast cancer onset, progression and resistance to chemotherapy, and identifying new potential drug targets, through *in vivo* preclinical studies (xenotransplants) in parallel with clinical studies; the study aiming at comparing prognosis and treatment response (in particular, to trastuzumab therapy) in women with autoimmune diseases surgically treated for breast cancer;

(*lung cancer*) the study aimed at evaluating the potential of immune radiomic signatures as predictive markers of efficacy of chemo-radiotherapy followed by immunotherapy in lung cancer; the breath test study aimed at evaluating the potential of breath, urine and serum as non-invasive tools for early lung cancer diagnosis, the study aiming at achieving an early lung cancer diagnosis leveraging a diagnostic method based on dog olfactory ability, which proved superior to currently available technological tools in identifying volatile organic compounds, and the study aiming at an early diagnosis by combining two innovative approaches such

	immunotherapy	targeted therapy
head and neck	PD1 (dostarlimab, pembrolizumab), EGFR (cetuximab)	VEGF (zanzalintinib)
gastro-intestinal	HER2 (Trastuzumab-deruxetan), EGFR (cetuximab), PD1 (Pembrolizumab), claudin-18 (Zolbetuximab), VEGF (bevacizumab)	TKI (tucatinib),
leukemia	CD22 (Inotuzumab Ozogamicin),	BCL2 (venetoclax), BTK (ibrutinib), TKI (crenolanib)
lymphoma	CD20/CD3 (MOSUNETUZUMAB), CD19 (IKS03, tafasitamab, loncastuximab tesirina), CD20 (rituximab), CD20/CD3 (glofitamab, odronextamab, epcoritamab), CD19/CD3 (AZD0486); immunomodulants (lenalidomide), SIRP (BYON4228), PD1 (pembrolizumab), CD30 (BRENTUXIMAB-VEDOTIN).	EZH2 (tazemetostat), PRMT5 (AZD3470), BCL2 (BGB-11417, venetoclax), BTK (BGB-16673), JAK1/2 (ruxolitinib), BTK (zanubrutinib)
breast	PD1 (Pembrolizumab), PDL1 (durvalumab, atezolizumab), HER2 (trastuzumab, pertuzumab, MK2870, DB1303), Trop2 (datopotamab deruxtecan)	CDK4/6 (Abemaciclib, palbociclib), mTOR (everolimus), CDK4 (PF-07220060), PARP (saruparib), PIK3CA (INAVOLISIB), PI3K (inavolisib), PI3K and mTOR (gedatolisib)
melanoma	LAG3 (Fianlimab), PD1 (Cemiplimab, Pembrolizumab), TIGIT/PD1 (MK-7684)	
multiple myeloma	CD3 (ELRANATAMAB), CD38 (DARATUMUMAB), immunomodulants (LENALIDOMIDE, pomalidomide, desametasone)	BCL2 (BGB11417), exportin (selinexor)
ovary/cervix/uterus	PD1 (dostarlimab), MUC16/CD3 (REGN4018), PDL1 (cemiplimab), VEGF (BEVACIZUMAB)	Exportin1 (selinexor), EGFR (MK2870), RAF/ MEK (Avutometinib), FAK (Defactinib), PARP (niraparib, olaparib), ATM (lartesertib), ATR (tuvusertib)
lung	GM1 (BMS-986012), PD1 (nivolumab), CL3/DLL3 (tarlatamab), trop1 (datopotamab deruxtecan), TIGIT (belrestotug), EGFR (amivantamab), PD1 (cetrelimab, dostarlimab, pembrolizumab), PDL1 (durvalumab), CTLA4 (ipilimumab), HER2 (Trastuzumab Deruxtecan, MK2870)	KRAS (Adagrasib, MRTX849), EGFR (osimertinib, BAY 2927088), PD1/CTLA4 (volrustomig), PARP (niraparib), MET (Savolitinib, Vebreltinib, cabozantinib, capmatinib), TKI (NVL655), ROS1 (NVL520), TIGIT (belrestotug)
prostate		Src kinase (AZD5305), androgen synthesis (abiraterone)
kidney		TKI (Axitinib)
NET	PDL1 (durvalumab),	MET (cabozantinib), HIF-2α (Belzutifan)
pancreas	CD73 (Quemliclustat)	KRAS (RMC6236)

as breath test and miR-test (for the analysis of circulating microRNA from blood samples), both being non-invasive, easy-to-use, and non-expensive techniques; the study aimed at evaluating efficacy of a multimodal approach consisting in stereotaxic radiotherapy and immunotherapy for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer;

(prostate cancer) the study focused on the evaluation and exploitation of 3D models and augmented reality in robot-assisted radical prostatectomy;

(melanoma) the study investigating the molecular mechanisms underlying the impact of obesity on immunotherapy efficacy in melanoma;

(radiotherapy) the study aimed at evaluating acute and chronic toxicity of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer, focusing on the modulation of dosage and drugs, on the optimization of healthy tissue contouring, on the combined treatment with hadron therapy, on the impact of low dose radiotherapy, on reducing toxicity in combination with surgery; the study aimed at assessing efficacy of intensity-modulated radiotherapy for breast cancer treatment through the use of tomotherapy; the study aimed at assessing efficacy of high-precision radiotherapy in prostate cancer, evaluating the correlation between clinical outcome and dosage in relation to tumoral control and healthy tissue toxicity;

(psycho-oncology) the study aimed at evaluating the impact of breast cancer diagnosis on women returning to work with metastatic disease or after breast cancer diagnosis; the P-medicine study, aimed at developing tools to improve doctor-patient interaction through a personalized approach, identifying the profile of each individual in order to deploy a personalized interactive strategy; the longitudinal study on the effects of endocrine adjuvant therapy on cognitive performance of breast cancer patients, frequently complaining about memory deficits and focus issues; on the evaluation of the potential advantages of the use of no-tobacco devices in heavy smokers enrolled in a lung cancer screening program; on the impact of specific care regimens on the long-term patient adherence to medical prescriptions, in order to shed light on the personality-related, cognitive, decisional features and beliefs inducing breast cancer patients to not adhere to clinical prescriptions.

Interventional clinical trials.

Interventional clinical trials conducted at IEO focus on the evaluation, in different patient classes, including the most fragile categories such as the elderly, in different (first, second, third) therapy lines, of the efficacy of **combined chemo-, radio-, immune- based therapy**, in adjuvant and neo-adjuvant setting; on the evaluation of **new drugs**, in monotherapy, such as mono- and bi- specific monoclonal antibodies, inhibitors (e.g. tyrosine kinase, BCL2, HIF2alpha, RAF/MEK, PARP, ATR, ATM, EGFR, KRAS inhibitors), protein degraders, radiolabeled peptides; on evaluating the **order of administration** of specific drugs, to define the optimal therapeutic regimen; on the evaluation of the optimal treatment for minimal residual disease before hematopoietic stem cell transplant.

Among the currently active interventional clinical studies, the following can be listed:

(hematological tumors) the study aimed at evaluating feasibility and efficacy of Inotuzumab Ozogamicin (a CD22-targeted monoclonal antibody) in adult leukemic patients with minimal residual disease before hematopoietic stem cell transplant; the study evaluating safety, tolerability, maximum tolerated dose and preliminary antitumor activity of IKS03, an antibody-drug conjugate targeting CD19 protein, in advanced non-Hodgkin lymphoma patients; the study aimed at evaluating, on the basis of molecular markers, efficacy of the addition of the tazemetostat drug to lenalidomide and rituximab therapy in patients with recurrent/refractory follicular lymphoma; the study aimed at evaluating efficacy of an innovative drug –BGB-16673 (*protein degrader* targeting the Bruton Tyrosine Kinase)– in lymphoma patients; the study aimed at evaluating efficacy and safety of a bi-specific antibody (epcoritamab, targeting CD3 and CD20 protein), in monotherapy or in combination (with lenalidomide), as first line therapy for lymphoma patients unfit for anthracycline treatment;

(solid tumors) the study aimed at evaluating safety and tolerability of a PI3K/mTOR inhibitor (PF-05212384) in combination with other antitumor agents (Dacomitinib –inhibitor of the tyrosine kinase receptor EGFR–, docetaxel and cisplatin) in patients with advanced stage breast, prostate, lung, urothelial, head and neck,

gastric cancer; the study aimed at evaluating dosage, safety and tolerability of an EGFR inhibitor (BGJ398) in combination with a PI3K inhibitor (BYL719) in advanced stage adult patients;

(tumors of the gastro-intestinal tract and neuroendocrine) the RASolute302 study, recently initiated in IEO as first European center, aimed at evaluating efficacy of a new drug –RMC6236– specifically targeting one of the most frequent molecular alterations in pancreatic cancer –KRAS gene mutations–, and the PRISM1 study, aiming at evaluating efficacy of the addition of a new immunomodulating agent –Quemliclustat– to standard chemotherapy; the study aimed at evaluating efficacy of metronomic administration of the antitumor drug Temozolomide, in “fragile” patients with advanced neuroendocrine tumors;

(breast cancer) the study aimed at evaluating safety of ancillary lymph node sparing in case of micrometastases in the sentinel lymph node if negative after neoadjuvant chemotherapy; the study aimed at evaluating efficacy and safety of a new generation selective estrogen receptor degrader (camizestran) as compared to standard endocrine therapy (aromatase inhibitor or tamoxifen) as adjuvant treatment for early stage ER+/HER2- breast cancer patients at risk of recurrence; the study aimed at assessing efficacy of the combined datopotamab deruxtecan and durvalumab therapy in patients with triple-negative, PDL1-positive, locally recurrent, non-resectable or metastatic breast cancer; the study evaluating the biological activity of an inhibitor (LEE011) of CDK4/cyclin-D1 e CDK6/ cyclin-D3 enzymatic complexes, in combination with letrozole, for the treatment of post-menopausal women with non-advanced HR+/HER2- breast cancer, before surgery; the study evaluating safety and efficacy of a PI3K inhibitor (BKM120) in combination with trastuzumab in patients with advanced HER2+ breast cancer who have previously failed trastuzumab therapy; the study aimed at evaluating safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and preliminary efficacy of a gamma secretase inhibitor (PF-03084014) for advanced triple-negative breast cancer treatment; the study comparing efficacy of the combined treatment with a VEGF inhibitor (tivozanib chloridrate) and paclitaxel; the study aimed at evaluating activity of a selective dual inhibitor of VEGF and FGFR (Lucitanib) in metastatic breast cancer patients (with or without FGFR amplification and estrogen receptor positive); the study aimed at evaluating efficacy of the combined treatment with anti-HER2 antibodies (Pertuzumab e trastuzumab) or anti-HER2 antibody and metronomic chemotherapy in elderly patients with metastatic HER2+ breast cancer; the study evaluating efficacy of a treatment with CDK4/6 inhibitors (PD0332991), alone or in combination with hormone therapy (aromatase inhibitor or fulvestrant, to which patients developed resistance during a previous therapy line) in post-

Clinical research area		
Division of breast surgery (Veronesi/Galimberti)	Breast program (Veronesi/Colleoni)	
Division of plastic surgery (Rietjens)		
Division of medical senology (Colleoni)		
Thoracic surgery division (Spaggiari)	Lung program (Spaggiari/de Marinis)	
Thoracic oncology division (de Marinis)		
Divisione of gastrointestinal surgery (Fumagalli Romario)	Gastrointestinal and neuroendocrine tumors program (Fazio)	
Endoscopy division (De Roberto)		
Division of medical oncology, gastrointestinal and neuroendocrine tumors (Fazio)		
Division of urological surgery (De Cobelli)	Urology program (De Cobelli)	
Division of uro-genital and		
and head and neck medical oncology (Nolè)		Head and neck program (Ansarin)
Division of otolaryngology and head and neck surgery (Ansarin)		
Division of gynecological surgery (Maggioni)	Gynecology program (Colombo)	
Unit of innovative therapeutic strategies in ovarian cancer (Aletti)		
Unit of preventive gynecology (Franchi)		
Division of medical gynecological oncology (Colombo)		
Division of melanoma and sarcoma surgery (Pennacchioli)	Melanoma and sarcoma program (Blank)	
Unit of dermato-oncology (Tosti)		
Melanoma and sarcoma clinical oncology division (Cimminiello)		
Oncohematology division (Derenzini)	Hematology program (Tarella)	
Division of new drug development for innovative therapies (Curigliano)		
Prevention and oncological genetics division (Bonanni)		
Applied research division for cognitive and psychological science (Pravettoni)		
Department of pathology and laboratory medicine (Viale)		
Department of medical imaging and radiation science (Orecchia)		

menopausal women with metastatic ER+/HER2- breast cancer; the study aimed at assessing efficacy of treatment with PI3K inhibitors (GDC0941; GDC0980) in combination with hormone therapy (fulvestrant) for the treatment of patients with advanced breast cancer resistant to aromatase inhibitors; the study aimed at evaluating safety and tolerability of anti-HER2 antibodies (pertuzumab and trastuzumab) along with chemotherapy (taxanes) in first line treatment of advanced HER2+ breast cancer patients; the study assessing efficacy and safety of a combined chemotherapy regimen (metronomic cyclophosphamide and cisplatin) for the treatment of triple-negative metastatic breast cancer; the clinical study aimed at evaluating effects of preoperative radiotherapy, with ablative scopes, for the treatment of early stage breast cancer;

(prostate cancer) the study aimed at evaluating efficacy of radioligands (vipivotide tetraxetan (AAA617), ¹⁷⁷Lutetium) in monotherapy or in combination with androgen therapy in prostate cancer patients, and to compare efficacy of these drugs with surveillance in delaying castration or recurrence;

(melanoma) the study aimed at evaluating safety, engraftment and clinical activity of MB097 (therapeutic consisting of nine different commensal bacterial species enhancing immune checkpoint inhibitor-based immunotherapy), in combination with pembrolizumab, in melanoma patients resistant to anti-PD1-based immunotherapy;

(lung cancer) the study aiming at evaluating efficacy of the combined administration of BMS-986489, nivolumab, carboplatin and etoposide as first line therapy in diffused small cell lung cancer patients; the study assessing efficacy of the administration of osimertinib (with or without datopotamab deruxtecan), as first line treatment for advanced lung cancer patients (EGFR-mutated non-small cell lung cancer); the study assessing efficacy of immunotherapy, chemotherapy and stereotaxic radiotherapy of metastases, followed by surgery or radiotherapy of the primary tumor, in non-small cell lung cancer; the study comparing efficacy of immunotherapy and chemotherapy in the treatment of elderly lung cancer patients; the study aimed at evaluating feasibility and clinical outcome of the use of robotic surgery for the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after induction chemotherapy.

What's new in science?

Artificial Intelligence in the biomedical field – from cancer research to cancer care.

Technological progress has always contributed to improve the therapeutic approaches; from the advances in medical imaging and surgery, to the latest advanced techniques allowing to dissect the biological processes. Artificial Intelligence (AI) represents the current driving force towards the next phase of biomedical progress. AI leverages advanced computational approaches –and hardware– to mimic human behavior/intelligence. For instance, in clinical practice, when an AI tool integrates data from different sources, such as different assays, images, genomic tests, as well as information gathered during patient-physician conversations, by leveraging complex mathematical/statistical approaches, it mimics human reasoning, meaning that it mimics what physicians do when they use all information available to make a diagnosis.

In the cancer research field, the past decade has witnessed extraordinary advances, sustained by the integration of modern technologies. Omic approaches –such as genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics, metabolomics, immunomics, radiomics, etc.– have allowed to deepen our understanding of cancer, contributing to deciphering intratumor heterogeneity, the functional and phenotypic diversity of cancer cells, cancer cell interaction with the microenvironment. In this scenario, the increasing integration of AI methods has played a crucial role, allowing for the integration of the huge amount of diverse data collected with the different technological approaches. AI has enabled to make sense of the complexity of the data collected, the information on single cells or, considering spatial aspects, cells in their microenvironment, within the tissue, as well as histology images. This enabled the analysis of multidimensional data, integration of multiple large and complex datasets, and has facilitated dynamic analyses of cell states, thus providing crucial information to dissect key biological mechanisms, describe the tumor microenvironment and predict the tumor-microenvironment interaction. The integration of such diverse data has supported biomarker and target identification, has allowed to predict cancer cell response to therapy and sustain the drug discovery field, fostering the development of targeted therapies and profoundly changing translational oncology.

The –current or future– use of AI tools in oncology includes a number of different applications, in the research and care setting, from imaging-based diagnostics, to genomics-based biomarker discovery, radiotherapy, 3D visualization, robotic surgery, therapy selection based on genomic, transcriptomic, proteomic data, or liquid biopsy. The integration of AI approaches in oncology holds a great potential, for the improvement of diagnosis, treatment, and patient management, by enhancing precision, efficiency, and personalization of therapy.

AI exploits a number of different mathematical and statistical approaches; among them, machine learning is probably one of the most diffused and known. In machine learning, computers are trained through the analysis of huge amounts of data (they study), find the best mathematical and statistical approaches that better describe those data (they learn) and then exploit those formulas (the models) to analyze other data (deploy what they learnt). Deep learning is a subset of machine learning. It works through the so-called “neural networks”, made of many layers, to integrate information. In very simple terms, in deep learning, several different information are integrated (input layers), assigned a value, and then further processed (and weighted according to its role in a specific event) through successive sequential operations (hidden layers), to finally obtain output data. The goal is to find patterns within the data. Deep learning approaches are commonly used in medical image analysis, to extract information critical for patient diagnosis, or to identify mutations in a gene sequence (variant calling).

AI in cancer diagnostics. *Biomarkers* are a key component of precision medicine, allowing for early tumor detection/diagnosis, estimating disease aggressiveness and patient prognosis, as well as disease monitoring – by non-invasive assays, such as omic analysis of body fluids. Biomarkers enable timely and precise patient treatment. Genomic biomarkers are increasingly used to tailor the treatment approach of cancer patients, becoming part of the standard guidelines for different tumor types; data showed that about one third of them actually benefit from that. However, some studies suggest that many known tumorigenesis-inducing mutations occur in only a small subset of patients, encouraging the integration of other omic – transcriptomic, epigenomic, proteomic, metabolomic– data, for early diagnosis, tumor classification, patient stratification, leveraging AI tools, revealing robust and reliable disease biomarkers. Similarly, in the frame of *liquid biopsy*, AI tools can analyze the high amount of data on circulating tumor cells and circulating tumor DNA (both sequence and methylation patterns), circulating non-coding RNA, which can provide useful information for disease diagnosis, monitoring, prognosis, thus allowing for personalized therapies while reducing the need for invasive tissue biopsies. AI can also dissect the information stored in extracellular vesicle cargo, coded by proteins, lipids, nucleic acids. AI has proven extremely useful in *image analysis* (e.g. for the analysis of mammograms, radiology MRI, PET scans, histological images, colonoscopy data), simplifying the interpretation, allowing for cancer detection and classification, define the tumor mutational burden (TMB), and facilitating diagnosis (although so far results often vary according to tissue type or imaging technique). Due to the capability of dealing with complex datasets, integrating AI tools increases accuracy and speed, enabling treatment personalization, ultimately improving clinical outcome. However, strong computational, preclinical and clinical validation is needed to transform such tools into clinical tools, so that they meet the required standards of robustness/reproducibility, reliability, interpretability, real world applicability. Only few AI-based tools for data interpretation have been approved so far for their use in the clinical setting.

Algorithms are a series of instructions for the computer to execute a given task; like an experimental protocol, written in a language that the computer can understand (the code).

AI for cancer treatment. In the *drug discovery* field, AI models can greatly help in integrating available data for molecular modelling, to identify novel compounds on the basis of information on the target (target-based) or on induced cell behavior (cell phenotype-based). AI tools have allowed to predict protein function and structure (the development of AlphaFold led to the 2024 Nobel prize to its developers), contributing to drug discovery and repurposing of existing drugs, by identifying new uses, alternate binding sites, and off-target effects. Testing drug efficacy *in silico* can guide further development (that is, distinguishing effective from non-effective drugs), as well as defining the mechanism of action and predicting efficacy of drug combinations, thus contributing to the selection of the best therapeutic approach. The convergence of surgery and AI has sustained the blossoming of *robotic surgery*, resulting in greater precision, efficacy and safety. AI-based augmented reality allows for better visualization of tissues and body structures, improves tumor localization, thus increasing surgery precision and accuracy, reducing complications and resulting in better clinical outcome. Moreover, in a training context, AI allows to track surgeon movements and quantitatively analyse information about motion and forces, measure timing and instrument accuracy, in real time, thus giving immediate feedback and allowing to correct, improve and train the surgeon. In *radiation oncology*, AI can handle the high number of images and information collected and needed in the radiotherapy workflow (such as information regarding imaging, target contouring, diagnoses, prescriptions, treatment planning, treatment delivery), time-effectively. AI-powered imaging allows to increase precision in tumor targeting, and enables homogenous dose delivery.

Patient management. AI allows for the development of more reliable models predicting patient survival. AI-based *predictive models* can take into consideration multiple factors, also at the molecular level. With the evolution of next generation sequencing approaches, genomic data have entered the clinical practice and, compared to common approaches, AI algorithms allow for better integration of genomic, transcriptomic, DNA methylation data, improving the model predictive value, unveiling “hidden” patterns in the data. Moreover, AI tools applied to diagnostic images have proven highly efficient in the detection of tissue

patterns undetectable by the human eye, thus enabling tumor classification and supporting therapeutic decisions. By integrating imaging, genomic and clinical data, AI can accurately predict response to therapy, enabling patient stratification and selection of the most adequate treatment, ultimately increasing efficacy and reducing unnecessary toxicity. AI can also play a crucial role in the so-called **digital health** –namely the use of all the technological approaches aimed at improving cancer prevention, diagnosis, treatment–, in remote monitoring by mobile applications and wearable tools, for the exploitation of electronic health records (EHRs) data, and telemedicine. EHRs allow to gather all patients' health information, so that all healthcare providers can have access to patients' up-to-date medical information, thus allowing for multidisciplinary discussion of patient data, facilitating clinical decision. Telemedicine enable both patient remote consultation and exchange and discussion among professionals, beyond geographical borders, thus improving quality care. By integrating a wide range of different information, these tools can allow to personalize patient treatment, increasing efficacy and reducing side effects.

Challenges and limitations. The full integration of AI tools in the clinical setting requires to address a number of issues, such as quality control on collected data, management of heterogeneous, unstructured and non-standardized data, existing bias in the training datasets of algorithms (which can lead to poor reproducibility in different datasets), the need for real world evidence, validation and generalizability/reproducibility of algorithms. A crucial need is to obtain AI models able to work on real world, poorly labelled/unlabeled data. Equally important is transparency about how the AI models work, to gain clinicians' and patients' trust, and a user-friendly interface. Issues such as privacy, patient consent and the regulatory framework need attention as well. Aligning technical skills with clinical needs, guaranteeing accuracy and benefits in the real world setting, is critical for the widespread use of AI tools in the clinical setting.

Despite its complexity and the numerous existing challenges to be handled, addressing the current limitations can make AI really transformative in cancer care, translating its full potential into actual benefit and improved cancer care, reshaping the approach to cancer therapy. **Integration** and **prediction** are two keywords at the basis of AI inclusion in cancer care: Integrating data to predict an outcome (patient survival, response to therapy, molecular interaction). The collaboration among computational, experimental and clinician scientists can unleash the huge potential of AI, supporting a preventive and precision medicine approach, as well as enabling patients to gain control over their own health, transforming healthcare and reducing the burden on the hospitals.

References. **1.** New horizons at the interface of artificial intelligence and translational cancer research. *Josephine Yates and Eliezer M. Van Allen*. Cancer cell 2025. doi: 10.1016/j.ccell.2025.03.018. **2.** The generative era of medical AI. *L. John Fahrner, Emma Chen, Eric Topol, and Pranav Rajpurkar*. Cell 2025. doi: 10.1016/j.cell.2025.05.018. **3.** Current AI technologies in cancer diagnostics and treatment. *Ashutosh Tiwari, Soumya Mishra and Tsung-Rong Kuo*. Molecular cancer 2025. doi: 10.1186/s12943-025-02369-9.

What's new in science?

Artificial Intelligence-based data integration to predict clinical outcome. Is that really feasible?

Integration and prediction are two keywords at the basis of the integration of artificial intelligence (AI) in the clinical setting: Data *integration* to *predict* an outcome, such as molecular interaction, response to therapy or patient survival. Is that really feasible?

A recent paper in *Nature* describes the development of an AI model to predict a disease onset on the basis of people clinical history, including –mild or severe– previous medical conditions, and individual traits such as age and sex.

The model is named Delphi-2M and leverages –modified– AI tools deployed by the large language models (LLM) such as ChatGPT. LLMs are trained on tons of data/texts, to learn how statistically possible is that a given word is used in a given context, in order to generate a new text. Similarly, Delphi-2M is trained on data of over 400.000 participants (from the UK biobank) to learn how statistically possible is that a particular health condition is likely to manifest, in a given “context”, meaning with a past medical history, namely considering a number of distinct parameters –represented by clinical conditions during an individual lifetime (such as chickenpox, infections, lactose intolerance), as well as lifestyle and habits (such as smoking or alcohol consumption), or personal features (such as the body mass index)– to predict the chance of occurrence –or co-occurrence– of a pathology, by *simultaneously* assessing (the probability of onset of) multiple clinical conditions. Basically, Delphi-2M assumes that if a specific disease is (statistically more frequently) manifesting after a past medical condition or in parallel to another medical condition, the risk of a given disease can be estimated. Once developed, the model was validated in an external cohort of almost 2-million Danish individuals.

The model was trained on people electronic health records. If one thinks of the input data as the beginning of a (data-based) trajectory, Delphi-2M estimates how the trajectory will continue (output data), namely what clinical conditions (among the 1256 considered in the model, and death) are likely to manifest. In other words, when Delphi-2M receives information regarding an individual's health records –input data–, it evaluates and quantifies how his/her medical history will affects his/her future health, estimating the probability of subsequent events –meaning that the output will be represented by the clinical conditions likely to manifest. Overall, the more input data (annotation of diseases in the lifetime of an individual) and parameters (clinical conditions and lifestyle, habits, etc) are considered, the more accurate will be the prediction. The input data can be continuously updated during an individual lifetime, with new events (no events, that is, no pathological conditions recorded, can be added to the records as well), including additional lifestyle data, self-reported health status, prescription and blood tests, as well as genomic data, detailed metabolomic information, diagnostic imaging data or data from wearables.

When, for instance, Delphi-2M estimates are made in relation to age or sex, predictions reveal expected sex-related differences in incidence of breast cancer (higher in females than in males), or other clinical conditions, such as depression increasing in older age or diseases like chickenpox more frequent among infants, and highlight sex-related differences also for other conditions such as diabetes or acute myocardial infarction. The model also shows that while some medical conditions are highly predictable, incidence of other diseases appear to be poorly predictable (other than according to age and sex). The timing of disease occurrence following a previous medical condition is also predictable by Delphi-2M; for instance, supporting the accuracy of the model, death is predicted short after septicemia, while the model foresees a long-lived influence of cancer on mortality (likely reflecting the effect of treatments).

When compared to other predictive tools, Delphi-2M showed greater accuracy than other machine learning-based methods leveraging data on 67 different biomarkers, yet lower than a single biomarker (HbA1c)-based test for diabetes, suggesting that a future training including in the parameter list additional biomarker information may further improve model accuracy.

Validation in the Danish cohort showed a similar accuracy (without additional fine-tuning), indicating that the correlation identified between diseases was robust enough to be maintained, likely reflecting the actual evolution of human health/disease, and suggesting that Delphi-2M may be applicable across national healthcare systems. Although many limitations in the model persist, due to biases in the training dataset, which can lead to artifacts, they showed that predictions of Delphi-2M recapitulate disease occurrence at a population scale. Predicting the risk of such clinical conditions may aid in planning inclusion in screening programs (even if they have not yet met conventional criteria), or changes in lifestyle, as well as predicting the burden –and plan targeted interventions– on the healthcare system. Although further evaluation is warranted, AI-based tools are showing their huge potential aid in preventive medicine, clinical decision support and healthcare planning, further highlighting their role in leading the healthcare transformation.

The Delphi-2M model leverages the “transformer-based model architecture”. What does it mean?

AI exploits mathematical and statistical approaches, such as machine learning (ML). Deep learning is a subtype of ML and works through the so-called “neural networks”; neural networks are made of several layers, to integrate information. Neural networks, in turn, include different subtypes, such as RNN (recurrent neural network), CNN (convolutional neural network) and, among the most recent ones (introduced by Google researchers in [2017](#)), the so-called Transformers.

One of the main differences between RNN and transformers is that RNN elaborates the data by inserting elements of an input sequence one by one and in a specified order. This prevents the identification of long-range correlations (specifically named “dependencies”). As a result, for instance in text-elaborating models, RNN can effectively elaborate only short text sequences.

Transformers, instead, leverage the so-called “attention mechanisms”, namely a ML technique that induces models to prioritize (or “pay attention to”) the most relevant parts of input data. This could not be done with the previous models as input data were added in a well-defined sequential order, the order was important, and the model could not choose what to prioritize. From a mathematical point of view, an attention mechanism “weights” (that is, computes) the relative importance of each part of the input sequence in respect to the task. Thanks to the introduction of attention mechanisms, transformer-based models can examine an entire sequence simultaneously and decide the order in which prioritize a given element. This approach increases the ability to identify long-range correlations and allows to execute in parallel, instead of sequentially, several computational steps. Thanks to transformers, Delphi-2M can analyze simultaneously tens of clinical conditions, enabling to identify also long-range correlations.

Reference. Learning the natural history of human disease with generative transformers. Artem Shmatko, Alexander Wolfgang Jung, Kumar Gaurav, Søren Brunak, Laust Hvas Mortensen, Ewan Birney, Tom Fitzgerald, Moritz Gerstung. Nature 2025. doi: 10.1038/s41586-025-09529-3.

What's new in science?

Mono- and bi-specific antibodies in cancer treatment.

Monoclonal antibodies represent a real innovation of the past decades in cancer care. By targeting specific molecules expressed by cancer or immune cells, these antibodies interfere with crucial cell pathways, resulting in enhanced immune system activity against the tumor. Several studies have shown the benefits of antibody-based immunotherapy. For instance, IEO researchers previously reported the efficacy of the addition of anti-PD1 antibodies (pembrolizumab) to the standard therapy (chemotherapy and/or anti-angiogenic drugs) for the treatment of patients with persistent/recurrent/metastatic cervical cancer, the anti-cancer effects of the anti-PDL1 antibody (atezolizumab), in combination with chemotherapy, for the treatment of advanced/recurrent endometrial cancer, or the efficacy of the anti-PD1 antibody nivolumab (in the neoadjuvant setting) for the treatment of early stage ER+/HER2- breast cancer patients.

Bi-specific antibodies – [A podcast](#)

More recently, the development of bi-specific antibodies has allowed to further enhance antitumor efficacy of mono-specific antibodies, through the simultaneous binding of two proteins and the ensuing interference with different cellular mechanisms. Bispecific antibodies can be roughly subdivided into obligate (*i.*), combinatorial, (*ii.*), and dual immune checkpoint modulators (*iii.*).

i. obligate bi-specific antibodies require the simultaneous binding to two different molecules (*e.g.* CD3 on T cells and a given tumor-associated antigen, TAA) to function, since their activity relies on the ability to induce close proximity of immune and tumor cells to foster antitumor immune system (T cell and Nk cell) activity. These bi-specific antibodies are called T-cell engagers. One example is Teclistamab, a bispecific antibody approved for the treatment of multiple myeloma, which binds at the same time CD3 molecule on T cells and the BCMA protein (B-Cell Maturation Antigen) on B cells and plasma cells.

ii. combinatorial bi-specific antibodies work by inhibiting specific cell signalings in cancer cells. They do not require the simultaneous binding to two antigens but, if that happens, two different pathways are interfered at the same time and tumor cell toxicity is enhanced. One example is amivantamab, an antibody binding both EGFR and MET proteins on tumor cells, inhibiting the downstream pathway. Results of the MARIPOSA trial, involving IEO researchers, previously showed efficacy –and a manageable toxicity– of the dual targeting of EGFR and MET (with amivantanab), along with other systemic treatments (such as lazertinib) for the treatment of lung cancer.

iii. dual immune checkpoint modulators are bi-specific antibodies acting through the modulation/inhibition of immune checkpoint molecules, by binding the specific antigens on tumor cells and immune cells (such as PD1, CTLA4, LAG3, TIGIT), preventing the ligand/receptor interaction and, thus, removing a brake to immune activity, ultimately resulting in enhanced antitumor immune response. Examples of these dual immune checkpoint modulators are Tobemstomig –an antibody targeting both PD1 and LAG3– or cadonilimab –an antibody binding both PD1 and CTLA4.

Bi-specific antibodies in melanoma treatment.

Advanced stage melanoma is commonly treated with either adjuvant (namely, after surgery) targeted- and immuno- therapy or both neoadjuvant (namely, before surgery) and adjuvant (after surgery) immunotherapy. The treatment with both neoadjuvant and adjuvant therapy appears more effective than adjuvant-only in disease control (with greater event-free survival), reducing the risk of recurrence. However, associated adverse events are not rare and can be severe (even of grade 3). Therefore, alternative strategies combining comparable –or superior– response to therapy with lower incidence and grade of adverse events are needed. The phase 1b/2 Morpheus-Melanoma clinical trial evaluated safety and efficacy, in advanced stage melanoma

patients, of a new therapeutic approach consisting of the neoadjuvant administration (before surgical tumor resection) of mono- and bi-specific antibodies (tobemstomig, tiragolumab, atezolizumab), alone or in combination, as compared to control patients treated with nivolumab and ipilimumab.

Tobemstomig is a bi-specific antibody targeting at the same time two immune checkpoints, namely two proteins critically involved in the activity of tumor-infiltrating T cells: PD1 and LAG3. The parallel block of both proteins results in the greater T-cell mediated antitumor activity (by increasing the activity of PD1- and LAG3-expressing effector T cells over the activity of Tregs which actually “switch off” the immune response). Previous results in the frame of phase I trials had shown, in solid tumors, encouraging results in terms of antitumor efficacy and tolerable toxicity. **Tiragolumab** is a mono-specific antibody that, by binding the TIGIT immune checkpoint molecule, results in increased T cell activation. **Atezolizumab** is a mono-specific antibody targeting PDL1 protein. **Nivolumab** and **ipilimumab** are two mono-specific antibodies against the PD1 protein.

The results of the study highlighted that, among all the therapeutic combinations tested, Tobemstomig alone, in the neoadjuvant setting, exerted the best results, combining good efficacy and toxicity profiles.

Future developments in the field of bi-specific antibodies include the conjugation with cytotoxic compounds

The Morpheus-Melanoma trial.

The Morpheus-Melanoma was a multicenter randomized umbrella trial which enrolled (102) patients with resectable stage III melanoma, randomized into four different treatment arms: *i.* a control group, treated with nivolumab and ipilimumab (22 patients); *ii.* a group treated with tobemstomig only (40 patients); *iii.* a group treated with tobemstomig and tiragolumab (20 patients); *iv.* A group treated with atezolizumab and tiragolumab (20 patients). Efficacy (evaluated at the time of surgery, meaning at the end of the neoadjuvant treatment) and safety were assessed, and an exploratory biomarker analysis was conducted.

Efficacy. Efficacy was evaluated in terms of pathological response -either complete, nearly complete or partial- and occurred in 60% of the patients receiving tobemstomig plus tiragolumab, 45% of those receiving atezolizumab plus tiragolumab, 80% of those treated with tobemstomig only, and in 77% of the patients in the control group. However, the patients who achieved a complete or nearly complete response were more numerous in the tobemstomig-only group as compared to the control group (being complete in 47% of the patients treated with tobemstomig only arm as compared to 15% of those in the control group; nearly complete in 15% of the tobemstomig-only-treated patients and 4.5% in those in the control group; partial in 17% of the patients treated with tobemstomig only and 4.5% of those in the control group).

Safety. Toxicity was comparable across all treatment groups. Grade 3 treatment-related adverse events, instead, were more common in the control group and overall rare in the tobemstomig-only group (2.5%).

Biomarker analysis. Pre-treatment tumor tissue was analyzed searching for biomarkers of response. Features such as tumor-infiltrating T cells, LAG3 protein expression levels, and some immune-related gene signatures correlated with therapy response. These associations were true in all treatment groups. No significant association was found, instead, with cancer-intrinsic features such as BRAF mutations. Notably, the predictive power of individual biomarkers improved when combined with the tumor mutational burden (TMB).

Further analysis of the immune tumor microenvironment revealed an increased immune infiltration, upregulation of immune gene signatures, downregulation of cancer (melanoma) gene signatures. The most remarkable effects were observed in the control group. Overall, immune response (T cell tumor infiltration, immune gene signatures) appeared greater in responders than in non-responders.

ctDNA. Finally, the analysis of ctDNA dynamics in tobemstomig-treated vs control patients revealed that ctDNA was present before treatment even in early disease stages, and, overall, good responders (that is, those achieving complete or nearly complete response) had ctDNA clearance after neoadjuvant treatment (pre-surgery), whereas those showing only a partial response to therapy did not. Yet, ctDNA abundance decreased after treatment.

for the development of bi-specific antibody-drug conjugates, potentially able to enhance efficacy of the currently employed mono-specific antibody-drug conjugates, such as trastuzumab deruxtecan (TDX, targeting HER2 protein) for the treatment of breast cancer, and the combination of different mono-/bi-specific antibodies, to further enhance antitumor immune system activity.

Mono- and bi-specific antibody efficacy is remarkable and undeniable. Yet, despite the increasingly widespread employment of these therapies in the clinical setting, research continues, to overcome the existing challenges associated with tumor heterogeneity –de facto limiting efficacy of targeted antibodies, since the co-existence of different tumorigenic mutations within the tumor mass prevents the full clearance of cancer cells–; the features of the tumor microenvironment, typically immunosuppressive –hence allowing tumor growth– and physically non-permissive to immune cell infiltration or antibody diffusion. Finally, antibodies work by interfering with the normal activity of the immune system, physiologically finely regulated by a number of factors; therefore, altering this delicate equilibrium can result in adverse events, making treatment-related toxicity a key aspect to be managed. Ongoing research is aimed at addressing such crucial issues, in order to overcome the current limitations of these therapeutic approaches, enhance their efficacy –through the combination with other therapies or personalized approaches– while reducing the related toxicity, and catch the full potential of antibody-based therapies. In this scenario, an in-depth understanding of the underlying biology is mandatory to guide the next research steps towards refined and optimized antibody-based therapies.

References. **1)** Bispecific Antibodies in Hematologic and Solid Tumors: Current Landscape and Therapeutic Advances. Lorenzo Guidi, Julian Etessami, Carmine Valenza, Augusto Valdivia, Funda Meric-Bernstam, Enriqueta Felip, Giuseppe Curigliano. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025. doi: 10.1200/EDBK-25-473148. **2)** Neoadjuvant PD-1 and LAG-3-targeting bispecific antibody and other immune checkpoint inhibitor combinations in resectable melanoma: the randomized phase 1b/2 Morpheus-Melanoma trial. Georgina V Long, Nitya Nair, Daniel Marbach, Richard A Scolyer, Sabine Wilson, Denise Cotting, Nicolas Staedler, Rodabe N Amaria, Paolo Antonio Ascierto, Ahmad A Tarhini, Caroline Robert, Omid Hamid, Caroline Gaudy-Marqueste, Celeste Lebbe, Eva Munoz-Couselo, Alexander M Menzies, Cecile Pages, Giuseppe Curigliano, Mario Mandala, Nikki Jessop, Uwe Bader, Maurizio Perdicchio, Volker Teichgräber, Merlind Muecke, Christoph Markert, Christian Blank. *Nat Med* 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03967-2.

What's new from IEO researchers?

Tumor-agnostic precision oncology – results of the national, multicenter, ROME trial.

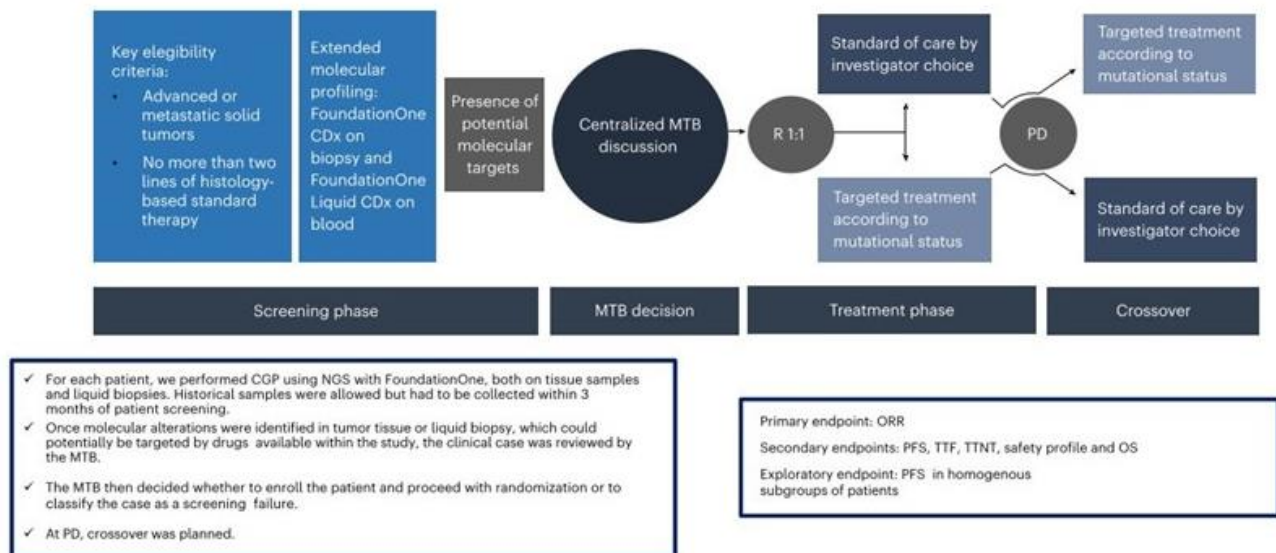


Image from Marchetti et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

Precision oncology refers to the therapeutic approach in which patients receive a treatment tailored to the specific tumor-driving molecular alteration. Genomic-based molecular characterization is so far the most commonly used approach to identify (potentially) pharmacologically targetable, tumorigenic, molecular alterations. More recently, this mutation-targeted therapy has been extended, and evaluated in a “tumor-agnostic” way. In the tumor-agnostic therapeutic approach, patients are treated with a given drug on the basis of the specific tumor-driving mutation, independently from the tissue of origin or body site. The first example of a drug approved with tumor-agnostic indications is the immunotherapeutic pembrolizumab (an anti-PD1 antibody), which was approved in 2017 for the treatment of solid tumors characterized by a high mutational burden (TMB) or high microsatellite instability (MSI-H). Since then, until June 2024, nine drugs have been approved for tumor-agnostic use.

In a recent paper, the authors, including Giuseppe Curigliano –vice-scientific director of IEO–, report the results collected in the frame of a national collaboration including 40 different cancer centers in Italy: The Italian multicenter ROME clinical trial evaluated efficacy and safety of a tumor-agnostic targeted therapy approach in comparison to the standard of care.



Giuseppe Curigliano

This study showed, in patients with metastatic solid tumors who have been previously treated with other drugs, the greater efficacy, as compared to standard therapy, of a tumor-agnostic tailored treatment approach guided by the genomic characterization of tumors and supported by the multidisciplinary discussion of clinical cases within Molecular Tumor Boards (MTBs). Some patients treated with targeted therapy even experienced complete response. Importantly, although

The Italian *Alleanza Contro il Cancro* consortium –the network of Italian cancer research and care centers, including IEO– is actively promoting (under the European EUNetCCC initiative) the development of artificial intelligence tools to support the work of MTBs, by leveraging different types of information such as tumor mutational profile, real world evidence, data on biomarkers, drug efficacy and toxicity, to improve biomarker-driven precision oncology therapeutic approaches.

earlier administration may maximize clinical efficacy of tailored treatments, the trial demonstrated remarkable benefits for patients despite existing issues, either technical (such as the tumor molecular profiling, sometimes difficult due to insufficient quality of bioptic samples, poor shedding of circulating tumor DNA in the bloodstream, or turnaround time for genomic profiling) or clinical (real-world-like heterogeneity of the patient population enrolled, strict inclusion criteria –especially for common tumors, for which other effective treatment options may be available–, actual availability of drugs targeting the mutation identified). Moreover, the results underlined the key contribution of MTBs that, by enabling the discussion of the clinical cases, ensure the selection of the best therapeutic strategy –especially in case of detection of more than one mutation and thus availability of more than one therapeutic option– according to the patient’s unique molecular features and clinical history, along with a personalized toxicity management, and considering available scientific evidence regarding treatment efficacy and safety. The development and integration of AI-powered decision support tools, allowing to leverage other available information –such as multi omic data– may further facilitate and improve treatment selection, maximizing precision oncology efficacy.

TELL ME MORE!

The study enrolled almost 1800 patients with metastatic solid tumors, in 40 cancer centers in Italy, who already received previous lines of therapy. Enrolled patients received next-generation-sequencing-based tumor genomic profiling on both tissue and blood samples (circulating tumor DNA, ctDNA). Patients carrying mutations for which a targeted treatment was available (actionable), after discussion of their clinical case within MTBs, were randomly assigned to either receive, in a tumor-agnostic manner, the molecular treatment targeting their mutation or the standard of care. In case of disease progression, patients were switched to the other treatment arm.

A platform trial is an innovative clinical trial scheme, adaptable to meet evolving clinical scenarios, enabling to evaluate efficacy of different therapeutics at the same time, within different treatment arms, in comparison to one (same) control arm. Moreover, its flexible feature allows to remove one/more treatment arms in case results indicate lack of efficacy, or to add a new treatment arm.

survival (OS), time to treatment failure (TTF), time to next treatment (TTNT). **ORR** was greater for patients receiving TT than the standard of care, being 17.5% vs 10%, respectively. Notably, six patients (3%) treated with TT achieved a complete response, while no complete response was observed among those receiving the standard of care. Similarly, **PFS**, **TTF** and **TTNT** were significantly greater in TT patient group as compared to those receiving standard therapy. Despite that, **OS** was not significantly different between treatment arms, likely due to the fact that, for ethical reasons, patients who did not improve under standard treatment were allowed to switch to the TT arm, in order to offer them a chance of cure.

Efficacy. The clinical outcome of the targeted treatment (TT) as compared to standard of care was evaluated in terms of: overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall

Safety. No significance differences were observed between the two treatment arms in terms of overall incidence of severe (>3 grade) adverse

events, although the specific adverse events observed were different.

Subgroup analysis – tumor type. Although beyond the goal of the study –which aimed at assessing the clinical outcome of a tumor-agnostic approach and therefore enrolling a low number of patients per each tumor type– the authors analyzed efficacy of TT within each tumor type/subgroup, and observed a superior efficacy of TT in all tumor types analyzed, except for breast cancer.

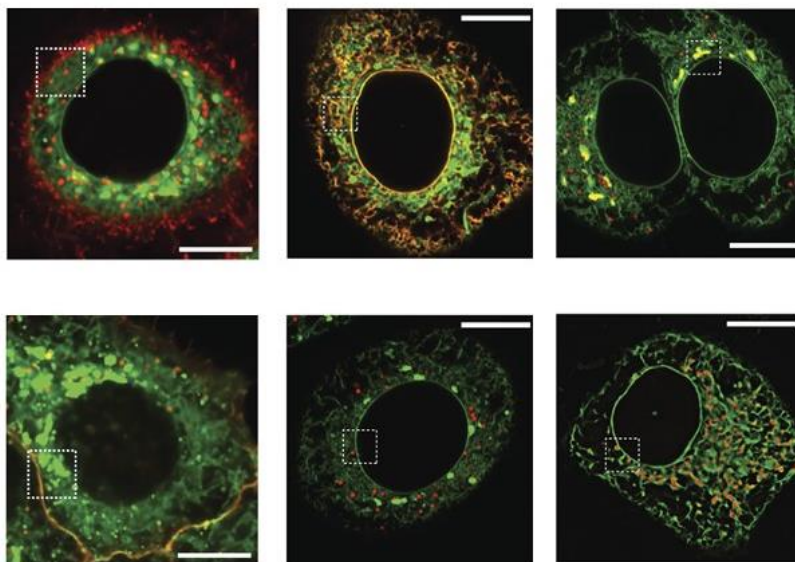
Subgroup analysis – molecular alteration. Exploratory analyses of efficacy –in terms of ORR,

PFS– according to the specific molecular alteration, in TT-treated patients vs those receiving standard of care revealed, for instance, greater ORR and PFS for patients with high TMB and microsatellite stable (MSS) receiving TT as compared to those receiving standard therapy; for patients with MSI-H, ORR was 57% in TT-treated patients and 0% under standard therapy; in BRAF-mutated tumors, ORR was 22% among TT-treated patients and 0% in those receiving standard therapy.

Reference. Genomically matched therapy in advanced solid tumors: the randomized phase 2 ROME trial. Marchetti P, Curigliano G, Biffoni M, Lonardi S, Scagnoli S, Fornaro L, Guarneri V, De Giorgi U, Ascierto PA, Blandino G, D'Amati G, Aglietta M, Cremolini C, Conte P, Crimini E, Ceracchi M, Pisegna S, Verkhovskaia S, Bordonaro R, Bracarda S, Butturini G, Del Mastro L, DeCensi A, Fabbri A, Fenocchio E, Gori S, Metro G, Pessino A, Pozzessere D, Puglisi F, Tamberi S, Zambelli A, Marino D, Capoluongo E, Cappuzzo F, Cerbelli B, Giannini G, Malapelle U, Mazzuca F, Nuti M, Pruneri G, Simmaco M, Strigari L, Tonini G, Martini N, Botticelli A; ROME trial investigators consortia. Nat Med. 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03918-x.

What's new from IEO researchers?

Cells need a specific type of lipids to function correctly.



Adapted from [Hwang et al.](#), (available under a [CC BY](#) license)

A correct cell division requires the proper segregation of chromosomes in the daughter cells as well as the increase of cell membranes, which will be used by the daughter cells.

In the frame of an international collaboration, the authors, including Stefano Santaguida –Group leader at the department of experimental oncology of IEO and professor of the university of Milan–, Sara Martin, Marica Rosaria Ippolito, Sara Cordone –young IEO researchers– delved into the mechanisms regulating lipid synthesis at cell division, investigating, both in yeast and human cells, the effects of inhibiting the enzyme –the serine palmitoyltransferase, SPT– responsible for the production of a specific lipid type constituting the membranes of the cell. By analyzing the consequences of SPT inhibition, they found that the synthesis of these lipids is needed at cell division to make the nuclear membrane and, in absence of these lipids, cells lose nuclear integrity and display genomic instability.

An altered chromosome segregation and the formation of micronuclei, chromotrips and abnormal nuclear morphology are all typical traits of tumor cells. This study indicates that the uncontrolled proliferation of cancer cells and the insufficient production of a given lipid type –the sphingolipids– disrupts nuclear membrane integrity and induces the genomic instability featuring cancer cells.

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

The authors found that both in yeast and in human cells, LCBs (that is, long-chain bases lipid type, including sphingolipids) localized mainly at internal membranes (meaning nucleus and endoplasmic reticulum) rather than being incorporated in the plasma membrane or in other organelles (which have a specific membrane composition).

Inactivation of SPT –an enzyme localized at the nuclear membrane/endoplasmic reticulum and responsible for sphingolipid generation– significantly reduced the percentage of LCBs. This resulted in nuclear membrane changes, smaller and abnormally shaped nuclei. If, instead, LCB levels in the cells were increased (due to specific mutations), LCBs accumulated in the nucleus. While nuclear size was affected by the loss of SPT

activity, cell volume, cell proliferation and viability were not. When, instead, cells were grown in lipid-free medium, treated with SPT inhibitor, and thus nuclei exhibited abnormal morphology, after some doublings nuclear integrity was disrupted and cells died. Notably, the effect was strictly linked to a specific lipid type –the LCBs– as other lipids did not have the same effects on nuclear integrity; indeed, when all lipidic synthesis was inhibited (rather than only LCBs), cells arrested the cell cycle, thus avoiding the loss of nuclear integrity (occurring, instead, after some doublings in case of SPT inhibition), and survived. LCB synthesis occurred when cells transitioned from G1 to S phase of the cell cycle (namely when nuclear volume increases during the cell cycle) and, in case of SPT inhibition, they proceeded with abnormal nuclei until, unable to produce new membranes, daughter cells did not survive. Gene expression profile was not altered right after the remarkable decrease of LCB levels induced by SPT

inhibition but, after few hours, the loss of nuclear integrity elicited a stress response.

Finally, they saw that, in human cells, the loss of nuclear integrity due to SPT-inhibition-induced loss of LCB synthesis (but not of other lipids) manifested as signs of nuclear issues such as micronuclei and mitotic errors, which are all signs of genomic instability. Indeed, micronuclei are the result of errors in chromosome segregation and SPT inhibition altered chromosome alignment and microtubule morphology during metaphase, as compared to untreated normal cells which, instead, showed normal chromosome segregation. While the reduced LCB levels did not affect the cytoskeleton or the degree of DNA damage, centrosome localization was significantly altered. Therefore, the authors demonstrated that low LCB levels disrupt nuclear integrity and cause genomic instability by acting on the centrosomes, ultimately damaging a proper chromosome segregation at cell division.

Reference. Sphingolipid synthesis maintains nuclear membrane integrity and genome stability during cell division. Hwang S, Russo W, Cormier J, Johnson J, Martin S, Ippolito MR, Cordone S, Li R, Zhu LJ, Santaguida S, Torres EM. J Cell Biol. 2025. doi: 10.1083/jcb.202407209.

What's new from IEO researchers?

Through the characterization of quiescent melanoma cells, the identification of a novel therapeutic target against metastatic dissemination.

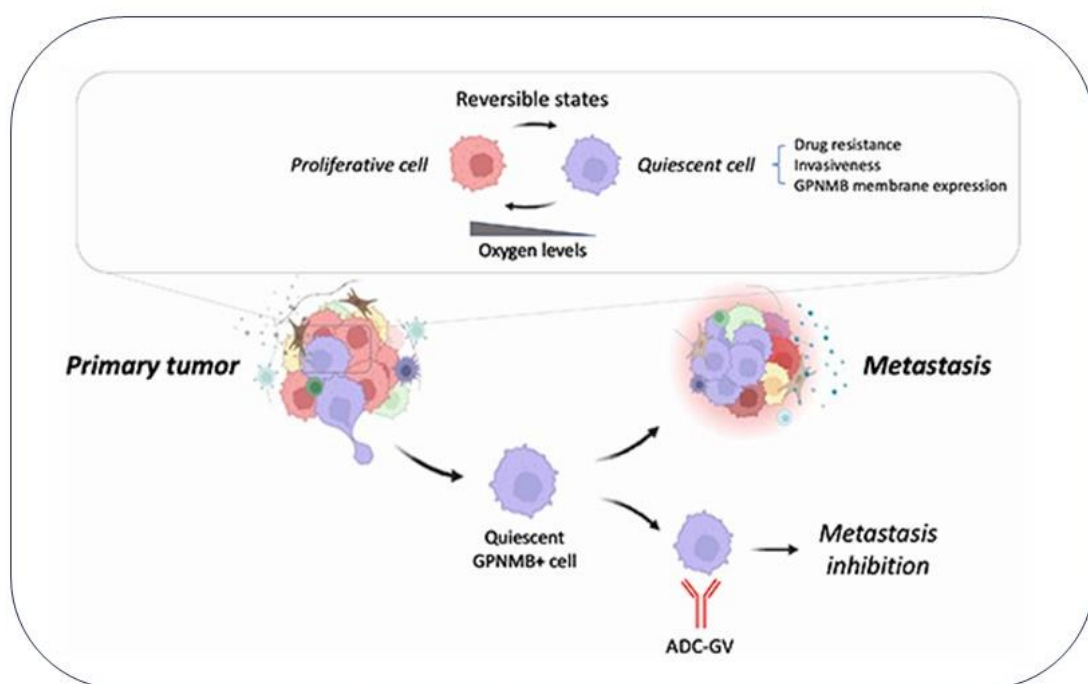


Figure from Lotti et al., an open access [article](#) under the [CC BY](#) license

Melanoma is characterized by a high degree of intratumor heterogeneity, resulting from both genetic diversity –namely the existence of different subpopulations of melanoma cells carrying different genetic mutations– and transcriptomic/epigenetic heterogeneity –related to the variable and dynamic gene expression, which allows cancer cells to adapt to changing conditions in the tumor microenvironment and sustain tumor progression. Among the different subpopulations of melanoma cells, quiescent cancer cells have been shown to play a key role in cancer relapse and therapy resistance. Quiescent cells are slowly cycling (rather than completely cell cycle-arrested) cells, have greater invasive ability, are able to resist therapy, can remain dormant for long periods, and can be “reawakened” in response to given stimuli, fueling tumor recurrence. Therefore, effective cancer therapies must target both the quiescent and non-quiescent subpopulation of cancer cells.

In a recent paper by Lotti et al., the authors headed by Luisa Lanfrancone –PI at the department of experimental oncology of IEO– characterized quiescent melanoma cells, showing that quiescence is a key feature of cells that survive therapy and metastasize, while not being critical in cancer growth. They also identified a vulnerability of quiescent cells: The targeting of the GPNMB protein, overexpressed in quiescent cells, with specific antibodies induces quiescent cancer cell death, reducing metastatic dissemination.

Therefore, not only does this protein represent a biomarker identifying quiescent melanoma cells, exploitable for research purposes, to isolate the quiescent subpopulation of melanoma cells for further studies, but it can also be therapeutically targeted. Indeed, these data suggest that a therapeutic approach combining targeted or immune- therapy along with drugs targeting GNPMB protein –and thus the quiescent cell subpopulation– may completely eradicate the disease.

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

The authors exploited three different approaches to isolate quiescent cell subpopulations from (NRAS- or BRAF- mutant) patient-derived melanomas for further characterization: A genetic (H2B-GFP-based) label retaining assay (based on the engineering of cells with H2B-GFP protein, whose expression is halved with each cell division, allowing to define a cell as proliferating or quiescent on the basis of fluorescence intensity); the Ki67 protein labeling (Ki67 is a cell cycle-related marker; high Ki67 expression defines a proliferating cell while low Ki67 levels define quiescent cells), and on the basis of quiescence gene expression, namely on the basis of the expression profile of some genes, associated with quiescence.

Firstly, by applying a computational model (ProCell) previously developed by their collaborators (Prof. Nobile and Dr. Vlachou) to the data collected with GFP-H2B-labeled cells, they estimated the dynamics of cell proliferation in melanoma. In particular, the model hypothesizing the existence of one quiescent cell population and one proliferating population best mirrored melanoma progression. Ki67 labeling confirmed the data obtained with H2B-GFP cells, and highlighted also ***the presence of quiescent cells able to re-enter the cell cycle and proliferating cells becoming quiescent, underlining that quiescence is a dynamic functional state rather than a stable subpopulation.***

Although gene expression profiling of GFP+ quiescent cells (isolated on the basis of the expression of H2B-GFP protein) did not reveal major transcriptional differences as compared to the GFP- cells, when they focused on the GFP+ cell population that was also in G0/G1 cell cycle phase (based on Ki67 labeling), they found a number of differentially expressed genes, including, in GFP+/G1 cells, genes involved in invasion, cell response to oxygen, mitochondrial activity and, in GFP-/S/G2/M cells, genes involved in cell cycle regulation, despite the remarkable heterogeneity within the GFP+ population. In other words, ***GFP+ cells could be either quiescent/slowly proliferating***

or proliferating, as well as GFP- cells could be either quiescent or proliferating; likely due to their intrinsic plasticity, these two subpopulations could switch between the two different states in response to microenvironmental stimuli. Such states were characterized by distinct gene expression profiles.

By using a melanoma patient database before and after therapy with RAF/MEK inhibitors or immune checkpoint inhibitors, they found a correlation between a gene expression signature associated with quiescence and tumor recurrence: ***The quiescence signature was predictive of poor clinical outcome, correlating with tumor relapse after treatment, and included potential therapy targets to counter treatment resistance.***

From a functional point of view, *in vitro*, quiescent GFP+ cells displayed overall increased migration and invasion ability, as well as reduced sensitivity to the MEK inhibitor trametinib and increased mitochondrial activity. *In vivo* analysis of the tumorigenic potential of quiescent cells showed that although both quiescent and proliferating cells formed tumors when injected in preclinical *in vivo* models (likely due to the heterogeneity of the cell populations including proliferating and non-proliferating cells, and thus to their intrinsic plasticity, which allowed them to switch between a proliferating and non-proliferating state and *viceversa*), ***tumors derived from quiescent cells had lower growth potential but increased metastatic potential, suggesting that quiescence was linked to a higher ability of cancer cell dissemination and recurrence.*** Moreover, through the collaboration with Prof. Rapino's group, they were able to demonstrate the key role of hypoxia (a condition often found in cancer cells) on quiescent cells, which increases their migration, while having no effect on proliferating cells.

Notably, ***metastases were enriched in quiescent cells as compared to the primary tumors***, suggesting that the metastatic microenvironment supported the quiescent phenotype, promoting survival of the disseminated cancer cells by inducing a transcriptional reprogramming. Indeed, ***quiescent cells isolated from primary tumors were***

transcriptionally different from those isolated from metastases. In particular, *quiescent cells from metastases acquired novel features, such as a mesenchymal phenotype*, probably contributing to their long-term survival. The genes enriched both in quiescent cells from primary tumors and metastases represented a melanoma quiescence signature.

By comparing the transcriptional profile of quiescent vs non-quiescent cells, they identified a marker protein associated with quiescence: The ***GPNMB protein was highly expressed on the surface of quiescent cells***. Moreover, GPNMB protein was highly expressed in hypoxic areas and poorly expressed in normoxic areas, and was associated with cell metastatic potential. Therefore, GPNMB represented a surface biomarker identifying quiescent melanoma cells, exploitable for quiescent cell isolation. Isolated GPNMB+ cells displayed, *in vitro*, greater

invasiveness, resistance to trametinib, higher expression of pathways associated with invasion and tumorigenesis, extracellular matrix remodeling, response to oxygen. ***In vivo, GPNMB+ cells correlated with reduced tumor growth but increased metastatic potential.***

In vitro, antibody targeting of GPNMB-expressing cells induced cell death –while no effect was observed on GPNMB-negative cells–; *in vivo*, ***anti-GPNMB antibodies decreased metastatic dissemination, while not altering tumor growth***, demonstrating that GPNMB+ cells were the metastasizing population, that quiescent cells displayed higher metastatic potential compared to proliferating cells, that GPNMB+ cells played an active role in metastatization, and quiescence was a driver of the pro-metastatic phenotype.

Targeting GPNMB protein may represent a therapeutic strategy to prevent metastatic dissemination in melanoma patients.

Reference. GPNMB marks a quiescent cell population in melanoma and promotes metastasis formation. *Fiorenza Lotti, Marine Melixetian, Thalia Vlachou, Marco S Nobile, Leone Bacciu, Marco Malferrari, Nicolò Quaresima, Stefania Rapino, Federica Marocchi, Massimo Barberis, Chiara Soriani, Barbara Gallo, Velia Mollo, Ilaria Ferrarotto, Daniela Bossi, Pier Francesco Ferrucci, Pier Giuseppe Pelicci, Lucilla Luzi, Luisa Lanfrancone.* EMBO Rep 2025. doi: 10.1038/s44319-025-00501-w.

What's new from IEO researchers?

Methodical – an algorithm to investigate the relationship between DNA methylation and gene expression. A new tool for the identification of tumor biomarkers?

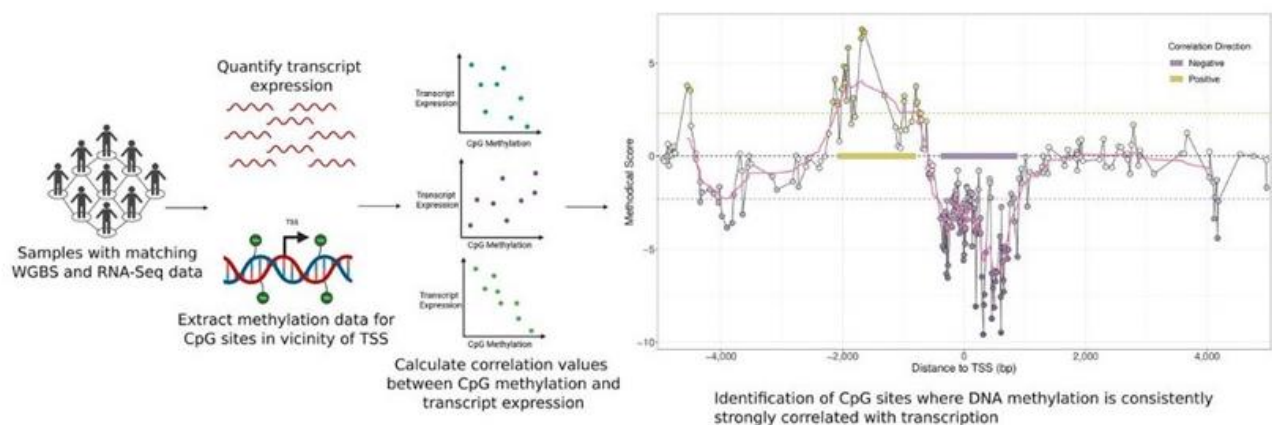


Image from Heery and Schaefer, 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

Gene expression is finely regulated by a number of factors. DNA methylation has been classically associated with repression of gene expression; however, more recent studies showed examples of DNA methylation correlated with increased gene expression, or methylated regions not associated with gene expression, suggesting that the relation between DNA methylation and gene expression may not be so strictly defined.

In a recent paper by Richard Heery and Martin Schaefer –Group Leader at the department of experimental oncology of IEO–, the authors aim to go beyond previous studies of the relation between DNA methylation and gene expression, thanks to the development of Methodical, a computational tool enabling the paired analysis of RNAseq (for gene expression) and whole genome bisulfite (WGB)seq (for methylation) data. They have been able to identify the genomic regions where methylation *strongly* correlates with gene expression – thus likely the most important regions to predict gene expression–, answering questions like “What are the methylated regions of the DNA associated with higher gene expression?”, “What are those associated with lower expression?”, “Where do these regions localize in the genome of healthy tissues?”, “And in cancer tissue?”, “What are the regulated genes?”. Importantly, their results revealed that, differently from what is commonly believed, DNA methylation is not always negatively correlated with gene repression.

Understanding how methylation affects gene expression in a physiological and pathological context is important for a detailed comprehension of disease mechanisms, also in a therapeutic perspective. Indeed, since DNA methylation affects gene expression, the altered methylation profile in cancer cells can alter the expression of key genes for tumorigenesis. Some DNA methylation-based tumor biomarkers are leveraged for clinical testing, such as BMP3 and NDRG4, which are hypermethylated in tumor tissue, correlate with gene expression, FDA-approved and included in clinical guidelines for the early detection of colorectal cancer. The possibility to infer, through the DNA methylation analysis, the differentially expressed genes may thus allow to define, on one side, new tumor biomarkers; on the other side, potential novel therapeutic targets, by

predicting pharmacologically targetable cancer-driving genes.

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

Methodical to identify genomic regions where DNA methylation correlates with gene expression. DNA methylation at promoters regulates gene expression. However, how a promoter is defined in this kind of methylation studies is not unequivocal, meaning that different studies use different definitions of “promoters”. In other words, if a promoter is a DNA sequence around the transcription start site (TSS), what is the length of this promoter region? 5Kb? More? Less? This variability in defining a promoter strongly influences the definition of the relation between DNA methylation and gene expression.

To overcome these limitations and collect solid and reliable results, the authors developed an algorithm –Methodical– that combines WGBseq and RNAseq data to identify regions where DNA methylation is strongly associated with transcription. They defined such identified regions as transcript-proximal methylation-associated regulatory sites (TMRs) and analyzed (RNAseq and WGBseq) datasets of human prostate healthy (126), tumoral (126), and metastatic (99) samples.

DNA methylation and gene expression correlation



Martin H Schaefer

in healthy and tumoral prostate tissue. By using Methodical, they found that a surprisingly high number of TMRs were positive, meaning that DNA methylation positively correlated with transcription; that is, in these regions high methylation was linked to high transcription or, viceversa, low methylation was associated with low transcription. Moreover, they observed that, overall, TMRs were more abundant in tumor samples than in healthy tissue and metastases. Both in healthy and prostate cancer tissues, positive TMRs were mostly located immediately downstream of the TSS. Notably, there was a significant overlap between the TMRs found in primary tumor and metastases, meaning that the TMRs were frequently located in the same DNA regions in both sample types; the overlap was much less evident with healthy tissue, suggesting that the TMRs identified in primary and metastatic tumors may be associated with expression of critical genes for prostate cancer development and progression. The genes associated with (and so regulated by) the TMRs were often involved in cellular processes such as epithelial-mesenchymal transition (EMT), hypoxia, and inflammatory response; all key processes in tumor progression. Since alterations in DNA methylation play a crucial role in cancer, through the dysregulation of gene expression, they investigated which regions of the DNA, whose methylation level changed, played an *active* role in tumorigenesis, thus likely being clinically relevant. Therefore, once they identified the TMRs in which the methylation level correlated with gene expression, they compared these regions with differentially methylated genomic regions (DMRs) previously identified between prostate healthy and tumor tissues. Their analyses highlighted that, firstly, DMRs were mostly hypomethylated but, in metastatic tissue, a subset of DMRs overlapping the TMRs identified by Methodical were hypermethylated. Moreover, among the genes close to/regulated by these DMR/TMR regions, there were genes involved in tumorigenic pathways critical for prostate tumor, such as EMT, androgen response, KRAS signaling.

Correlation between DNA methylation and gene expression in tumor types other than prostate cancer. The different DNA methylation profile in

cancer vs normal tissue was also observed in tumor types other than prostate cancer. Moreover, many of the TMRs identified in prostate cancer, correlated with gene expression, maintained such correlations in other tumor types. However the correlations found in prostate cancer were stronger, indicating the existence of some tissue specificity in DNA methylation/gene expression relation.

DNA methylation, chromatin and transcriptional regulators. Since previous studies indicated that DNA methylation is influenced by factors such as the genomic context or can affect the binding of transcriptional regulators, the authors evaluated

the association of TMRs with chromatin states, regulatory DNA regions and transcriptional regulators. Their analyses revealed that CpGs, promoters and enhancers were enriched in negative TMRs (namely, hypermethylated and poorly expressed or, viceversa, hypomethylated and highly expressed); moreover, in tumor tissue, CTCF binding sites were abundant among negative TMRs (in healthy tissues, instead, positive TMRs were enriched among enhancers). Among the transcriptional regulators, the MEN1 tumor suppressor, as well as transcription factors of the FOX family, were strongly associated with negative TMRs (in primary tumor and metastases).

Reference. Systematic identification of regions where DNA methylation is correlated with transcription refines regulatory logic in normal and tumour tissues. *Richard Heery, Martin H Schaefer*. Nucleic Acids Res 2025. doi: 10.1093/nar/gkaf949.

What's new from IEO researchers?

Targeting an epigenetic modification to induce cancer cell 'burnout' – The characterization of an epigenetic modification reveals potential new epigenetic-based anticancer strategies.

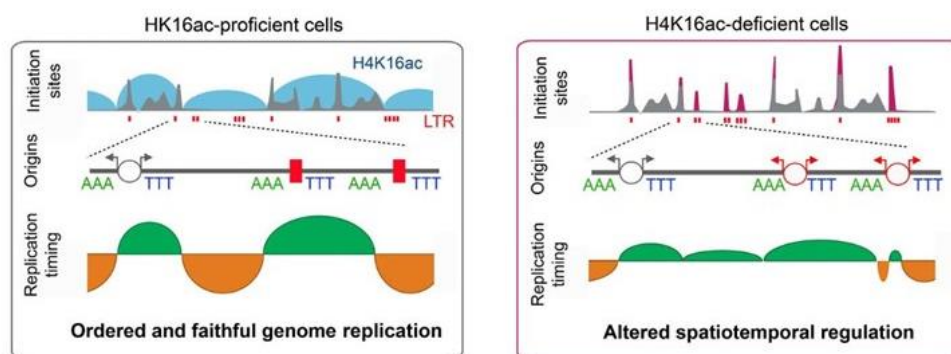


Figure from Milan et al. (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license)

Epigenetic modifications of DNA and DNA-associated histone proteins are dynamically regulated by a number of different enzymes that, through the addition and removal of such chemical modifications, modulate gene expression and cell behavior.

In a recent paper by Marta Milan et al., the authors, headed by Paola Scaffidi –PI at the department of experimental oncology of IEO–, describe the role of a specific epigenetic mark –acetylation of lysine 16 of histone 4, H4K16ac– in human cells, demonstrating that, differently from other acetylation modifications, it is not related to the control of gene expression, but is rather linked to the regulation of DNA replication.

Mechanistically, their data describe a model in which, in normal conditions, when H4K16ac is widely distributed in the genome, DNA replicates when it is supposed to, following a tightly regulated program. When, instead, H4K16ac is lost, some DNA regions that are normally repressed by H4K16ac (namely, a subset of transposable elements) become aberrantly activated, and the coordinated program of DNA replication is lost, altering the cell cycle. Importantly, while normal cells are able to cope with such defects induced by the loss of H4K16ac, cancer cells, further stressed by oncogene activation, suffer extreme genomic instability and die.

Epigenetic drugs have been investigated in depth as anticancer therapeutics, and some of them reached the clinical setting. By interfering with the modulation of gene expression, these compounds have shown antitumor efficacy, alone or in combination with other drugs, being overall tolerated. By defining the role of the H4K16ac epigenetic modification in regulating DNA replication –in turn affecting viability of cells that, due to the activation of oncogenes, succumb to an overwhelming stress– these findings suggest a way to target specifically cancer cells: Blocking the enzyme that deposits H4K16ac would not affect normal cells, but would

exacerbate genomic stress in cancer cells, halting tumor growth. This strategy may pave the way to a new potential “epigenetic therapy” worthy of further investigation, suitable for a broad range of cancers and to be –perhaps in the future– clinically exploited, to exacerbate the replication stress in cancer cells and efficiently kill the tumor with minimal adverse effects in normal tissues.

TELL ME MORE!

H4K16ac is not involved in the regulation of gene expression. The authors showed that H4K16ac was widely distributed across the genome, more abundant (40%) than other epigenetic marks such as H3K36me3 or H3K27ac and, strikingly, it was not associated with the regulation of gene expression. Indeed, analyses of public datasets of histone marks in human and mouse cell lines revealed that, differently from other epigenetic marks, H4K16ac did not appear to be strongly associated with gene expression; moreover, when the H4K16ac profile was perturbed, by disrupting (through CRISPR-mediated editing) the activity of the MSL complex (in particular, by inactivating the MSL3 subunit), responsible for specifically modifying H4K16, they observed no preferential association with transcriptionally active or inactive DNA regions, no association with gene activity, gene expression changes, overall mRNA levels upon loss of H4K16ac: Genes were not affected neither at steady state nor under stress induced by Myc overexpression. Notably, they found a prevalence of H4K16ac at subsets of transposable elements (TE).

H4K16ac is involved in the regulation of DNA replication.

While they ruled out an involvement of H4K16ac in gene expression regulation, they found a role of H4K16ac in the regulation of DNA replication. First, they observed signs of mild replication stress in case of H4K16ac perturbation in cells lacking MSL. However, cell survival was not affected, unless additional replication stress was induced (e.g. by DNA polymerase inhibition or by Myc overexpression). Moreover, further in-depth analyses showed that the loss of H4K16ac marks induced the

hyperactivation of DNA replication origins –which was even more evident when cells were subject to additional stress linked to Myc overexpression– and the activation of replication in normally inactive areas of the DNA.

H4K16ac controls DNA replication at TE. By focusing specifically on TE, they found the

Epigenetic drugs.

Epigenetic drugs have been investigated in depth as anticancer therapeutics, and some of them reached the clinical setting. By interfering with the modulation of gene expression, these compounds have shown antitumor efficacy, alone or in combination with other drugs. For instance, IEO researchers have previously shown, in preclinical *in vitro* and *in vivo* models, the antileukemic efficacy of interfering with the activity of HDAC – enzymes that remove acetylation that regulates gene expression– by VPA, in combination with ATRA and SAHA, in eradicating the disease, by killing both the stem and non-stem component of the tumor. Indeed, through the inhibition of HDAC activity, these compounds switch on and off genes and cellular processes that are modulated by HDAC-mediated acetylation and key for cancer progression. Preclinical studies have also shown efficacy of HDAC inhibitors against covid19 disease. Numerous studies have unraveled the anticancer efficacy of inhibitors of LSD1 protein which, through the chemical modification of histone proteins, regulates DNA 3D structure and thus gene expression, in turn influencing cell processes such as differentiation, proliferation, migration. IEO researchers have also previously defined mechanism of action and demonstrated antitumor efficacy, in different preclinical models, of LSD1 inhibitors, countering glioblastoma growth, leukemia and breast cancer progression, particularly in combination with specific dietary regimens, and, more recently, have found an effect of LSD1 inhibitors in covid19 disease. Several epigenetic drugs are currently used in the clinic; others –such as LSD1 or HDAC inhibitors– are being tested in clinical trials for the treatment of hematological and solid tumors and other diseases.

activation of many TE when H4K16ac was lost. In particular, the LTR subset were activated while the non-LTR subsets (including SINE and LINE) were not, indicating that when H4K16ac is present, DNA replication from LTRs is repressed but when H4K16ac is lost, cells may exploit LTRs as additional replication origins. Interestingly, Myc-induced replication stress synergized with the loss

of H4K16ac and further increased the number of LTRs aberrantly initiating DNA replication, resulting in impaired cell fitness due to the overwhelming stress.

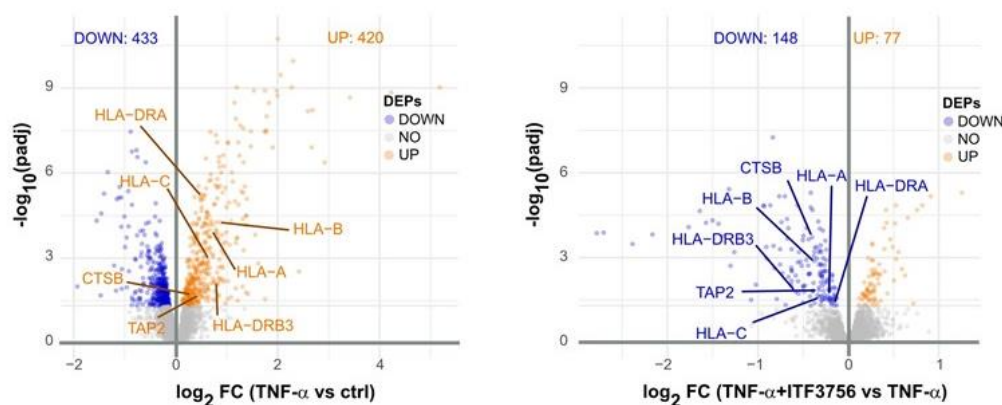
H4K16ac alters the temporally coordinated DNA replication. The authors found that when LTRs became aberrant DNA replication origins, due to

H4K16ac loss, the timing of the replication program was significantly altered, and the highly coordinated temporal replication of the DNA was lost, leading to an altered cell cycle, with longer S phase, diffused replication stress and delayed completion of genome duplication, DNA damage and overall lost genome integrity.

Reference. Mammalian H4K16ac regulates the spatiotemporal order of genome replication rather than gene expression. Milan M, Runfola V, Patel M, Falbo L, Noberini R, Soriani C, Rodighiero S, Bonaldi T, Costanzo V, Pradeepa MM, Scaffidi P. Nucleic Acids Res. 2025. doi: 10.1093/nar/gkaf916.

What's new from IEO researchers?

Epigenetic drugs to boost immunotherapy efficacy – preclinical results.



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

Immune checkpoint inhibitor-based immunotherapy, by interfering with the interaction between PD1 protein (expressed on T cells) and PDL1 protein (on cancer cell surface) has shown remarkable efficacy in different tumor types. By interfering with PD1/PDL1 binding, antibodies relieve a “brake” to T cell activity, ultimately fostering antitumor activity of T cells. However, also patients whose tumors do not over-express PDL1 can benefit from PDL1-targeted therapy, suggesting that additional players in the tumor microenvironment may contribute to the modulation of PD1/PDL1-mediated antitumor immunity. Since myeloid cells play a key role in establishing an immunotolerant microenvironment that allows for tumor growth, and express high levels of PDL1 protein, it has been proposed that these cells may be involved in the modulation of antitumor immune response, suggesting that they may represent a putative therapeutic target to increase anti-PDL1 immunotherapy efficacy. Epigenetics plays a crucial role in regulating immune system activity and HDAC inhibitors are epigenetic drugs, approved for the treatment of hematologic tumors, which can modulate, through the epigenetic control of gene expression, PDL1 protein expression.

In the frame of a collaboration with Italfarmaco, IEO researchers, including Tiziana Bonaldi and Roberta Noberini –group leader and researcher at the department of experimental oncology of IEO, respectively– showed, both in *in vitro* and *in vivo* preclinical models, that ITF3756, an epigenetic compound selectively inhibiting HDAC6 protein, induces the upregulation of stimulatory CD40 protein and the downregulation of PDL1 expression –through the inhibition of TNF α pathway– in immune cells –the monocytes– fostering their antitumor activity and ultimately resulting into increased T cell activation. In *in vivo* preclinical models of colorectal cancer, ITF3756 treatment reduced tumor growth. This drug is currently in phase I clinical trial for the treatment of patients with advanced solid tumors.

These results propose the HDAC6 inhibitor ITF3756 as a putative new immune-modulating drug, able to increase antitumor immune activity and thus enhance efficacy of anti-PDL1 immunotherapy, further highlighting the potential of epigenetic drugs in combination treatments, especially together with immunotherapy.

TELL ME MORE!

The authors showed (both at protein and mRNA level) that ITF3756-mediated HDAC6 inhibition, in cultured TNF α -stimulated monocytes from

healthy donors and cancer patients, increased the expression of the immunostimulatory protein CD40, while downregulating PDL1 expression

levels. Even high doses of the drug were not toxic for the cells. Transcriptomic and proteomic profiling of these cells highlighted also other significant changes induced by ITF3756-mediated TNFalpha stimulation; in particular, TNFalpha pathway genes, which were upregulated by TNFalpha stimulation, were downregulated by ITF3756.

Mechanistically, ITF3756-induced PDL1 modulation occurred through the increased activation of JAK/STAT and NFkB pathways (known for being involved in PDL1 regulation), and was reverted by ITF3756.

By downregulating the immunosuppressive PDL1 while increasing the immunostimulatory CD40, ITF3756 treatment correlated with increased activation/proliferation of T cells. Indeed, when

co-cultures of monocytes and T cells were treated with ITF3756 and TNFalpha, T cells proliferated more than those co-cultured with monocytes treated with TNFalpha only. Strikingly, T cell proliferation increased even more when, in addition to ITF3756, cells were also incubated with anti-PD1 antibody.

ITF3756 influenced also other myeloid cells such as monocytes-derived dendritic cells (the main antigen-presenting cell subtype), increasing the levels of the stimulatory protein CD86 and reducing the levels of PDL1 protein, potentiating the activation ability of dendritic cells (antigen presentation) and further strengthening T cell antitumor activity.

Finally, in *in vivo* preclinical models of colon cancer, ITF3756 treatment reduced tumor growth.

Reference. HDAC6 inhibition by ITF3756 modulates PD-L1 expression and monocyte phenotype: insights for a promising immune checkpoint blockade co-treatment therapy. Valeria Spadotto #, Chiara Ripamonti #, Andrea Ghiroldi, Elisabetta Galbiati, Pietro Pozzi, Roberta Noberini, Tiziana Bonaldi, Christian Steinkühler, Gianluca Fossati. Front Immunol 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1546939.

What's new from IEO researchers?

Through multi-omic analyses, the identification of new biomarkers and therapeutic targets in breast cancer.



Giulia Robusti, Tiziana Bonaldi, Roberta Noberini, Alessandro Vai

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a very aggressive and highly heterogeneous breast cancer subtype. The lack of molecular targets, along with our limited understanding of targetable mechanisms of disease, makes treatment of this tumor difficult. Previous results by IEO researchers suggest that histone post-translational modifications (PTMs) may represent useful markers and, being reversible, potentially also therapeutic targets. Epigenetic drugs, able to modify the PTM profile, are being largely studied as novel anticancer therapies.

In a paper recently published in *Nature Communications*, by Noberini, Robusti, Vai et al., resulting from the joint effort of IEO researchers and clinicians, including several research laboratories, the Molecular and digital pathology unit, IEO biobank and the Anatomic pathology division, by analyzing the epi-proteomic profile of 200 breast cancer tissue samples, the authors, headed by Tiziana Bonaldi –Group Leader at the Department of Experimental Oncology of IEO–, identified specific epigenetic features distinguishing the TNBC subtype from the others and showed that, among them, di-methylation of lysine 4 of histone 3 –H3K4me2– correlates with TNBC patient prognosis. Furthermore, by multi-omic (combined epigenomic-transcriptomic-proteomic) analysis and gene editing, they demonstrated that H3K4me2 regulates the expression of genes linked with TNBC. Finally, they observed that pharmacologically reducing H3K4 levels, both *in vitro* and *in vivo*, can counter TNBC growth, suggesting that this epigenetic modification may represent also a novel therapy target. Mass spectrometry proved to be a powerful tool for cancer cell profiling and the identification of tumor biomarkers –for disease diagnosis and monitoring– and potential therapeutic targets – to interfere with tumorigenesis. With this work, researchers underlined once again its potential, further enhanced by the

combination of the proteomic data collected on histone epigenetic modifications, with other omic data. The proteomic characterization of histone epigenetic modifications in different breast cancer subtypes, the association with patients' clinical data, the mechanistic investigation and the definition of a causal association—through the analysis of the effects of gene editing—, and finally the drug treatment to interfere with the defined mechanisms, both *in vitro* and *in vivo*, allowed for the identification of prognostic biomarkers as well as new therapy targets, highlighting also the potential of epigenetic drugs in anticancer therapy.

TELL ME MORE!

By leveraging optimized technical approaches they previously developed, the authors performed a mass spectrometry-based profiling of histone PTM in human breast cancer samples (including luminal-A, luminal-B, HER+, TNBC subtypes) and control healthy tissue. The mass spectrometry-based epigenetic profiling of the samples revealed that the different subtypes were quite different from an epigenetic point of view. In particular, while the luminal-A was the most similar to the normal tissue, the TNBC was the most different and the most heterogenous.

Their findings were validated by using an independent cohort of 31 breast cancer samples, comprising Luminal-A and TNBC. Although histone PTMs are known to change during the cell cycle, they showed that, despite the known differences in proliferation rates among the different breast cancer subtypes, the histone PTMs distinguishing TNBC from the others subtypes did not change according to the cell cycle phase. Analyses of laser-microdissected tissue sections, allowing to specifically examine the tumoral component, confirmed that the traits identified were indeed to be ascribed to the tumor component, rather than to normal cells or other components of the tumor microenvironment.

Notably, a particular TNBC-distinguishing PTM—the H3K4me2—was also associated with patient prognosis, being significantly increased in tissue samples of TNBC patients that relapsed

three years after the end of chemotherapy. H3K4me2 was also tightly associated with patient survival (overall survival and disease-free survival), indicating that this PTM could represent a prognostic marker in TNBC.

Mechanistically, by integrating MS-based histones epigenomic, transcriptomic, proteomic data, the authors showed that the higher H3K4me2 levels in TNBC determined an increase in the expression genes related with the TNBC phenotype. H3K4me2 regulation of gene expression was mechanistically confirmed by (CRISPR-based) gene editing of the genomic regions bound by H3K4me2, which elicited the reduction of the expression level of the corresponding genes.

Finally, the authors showed that inhibition of one of the enzymes responsible for the deposition of H3K4me2, by reducing H3K4me2 levels,

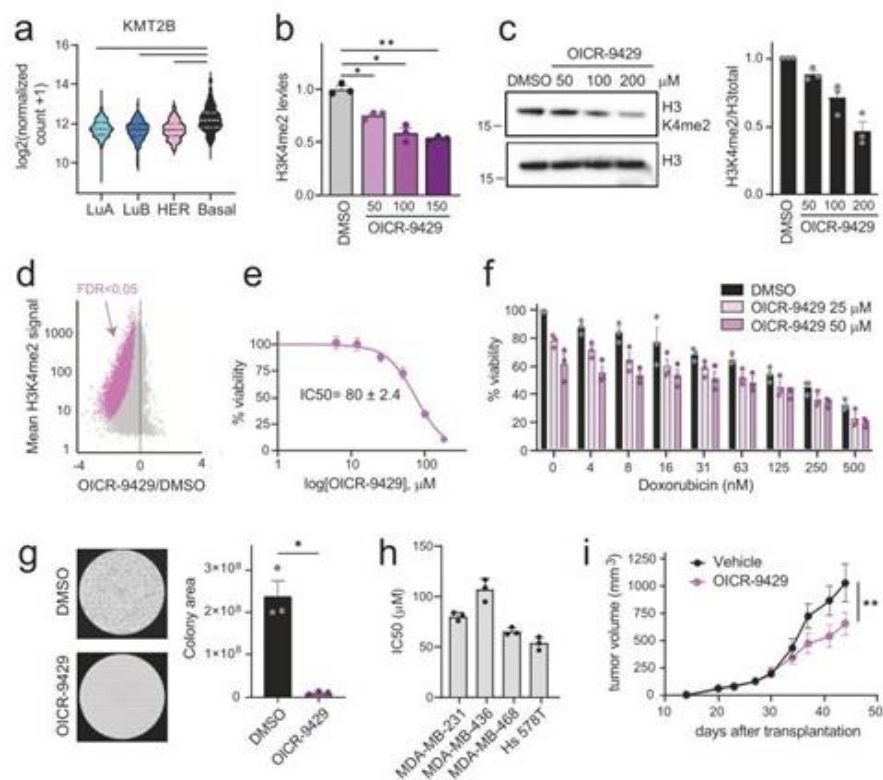


Figure from *Noberini, Robusti, Vai et al.* (available under a [CC BY NC ND](#) license)

decreased the expression of TNBC-specific genes and tumor growth: *In vitro*, OICR-9429 treatment –a drug already proposed for the treatment of several tumor types– reduced the expression of genes associated with tumor aggressiveness and

cell viability, both alone and in combination with chemotherapy (doxorubicin), in different cellular TNBC models; *in vivo*, OICR-9429 resulted in reduced tumor growth in a human-in-mouse model.

Reference. A histone-centric multi-omics study shows that increased H3K4 methylation sustains triple-negative breast cancer phenotypes. *Roberta Noberini #, Giulia Robusti #, Alessandro Vai #, Evelyn Oliva Savoia, Maria Giovanna Jodice, Giovanni Bertalot, Betül Çat, Isabella Pallavicini, Giuseppina Bonizzi, Maria Capra, Claudia Anna Sangalli, Federico Zambelli, Nicola Fusco, Salvatore Pece, Giulio Pavesi, Saverio Minucci, Tiziana Bonaldi.* Nat Commun 2025. doi: 10.1038/s41467-025-63745-z.

What's new from IEO researchers?

Analyzing DNA methylation in the blood to predict breast cancer recurrence? An exploratory study.

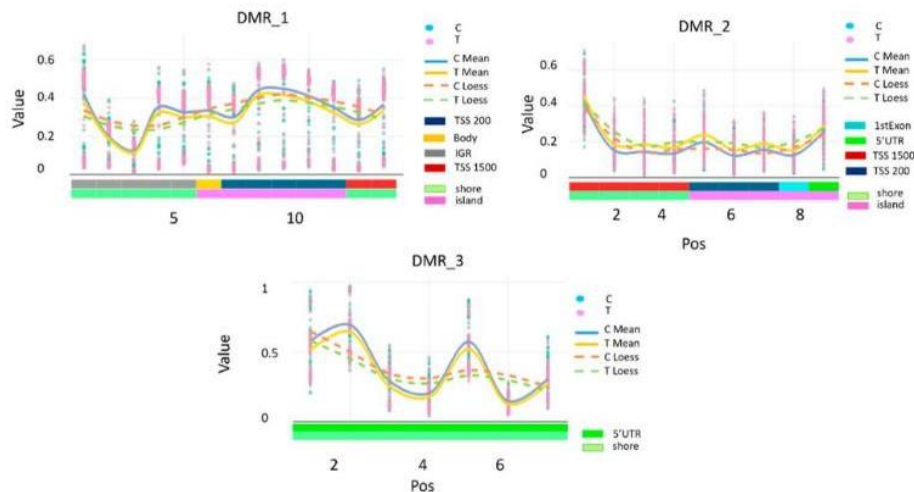


Image from Polidoro et al., 2025 (an open access [article](#) under the [CC BY](#) license.)

Through the regulation of gene expression, DNA methylation plays a critical role in human physiology and pathology. A number of studies have investigated the potential of DNA methylation as a cancer biomarker and some DNA methylation-based tumor tissue biomarkers have been approved for clinical testing. Moreover, previous studies have found abnormally high DNA methylation levels in triple-negative breast cancer samples of patients who relapsed, suggesting that in addition to cancer detection, DNA methylation-based biomarkers may be used also to estimate the risk of disease recurrence. Interestingly, previous studies showed that analyses of DNA methylation patterns in white blood cells distinguished early stage breast cancer patients from healthy controls, suggesting that methylation-based biomarkers can be also leveraged in the frame of non-invasive liquid biopsy assays.

In a recent paper, researchers of the University of Novara and the IEO Division of prevention and oncological genetics, coordinated by Sara Gandini –Group Leader at the department of experimental oncology of IEO– analyzed DNA methylation in blood samples from breast cancer patients followed at IEO, to find whether specific methylation patterns were associated with breast cancer recurrence.

The results of their exploratory analysis unveiled three genomic regions whose DNA methylation profile was different in relapsing patients as compared to control subjects who did not relapse. Although confirmation is needed within larger patient cohorts, these regions may represent DNA methylation-based biomarkers of recurrence in breast cancer patients without BRCA mutation. These biomarkers may be easily implemented in the clinical setting, by means of non-invasive blood analysis.

TELL ME MORE!

Methylation analysis was performed on whole blood samples from patients who had cancer genetic counseling (from 2001 to 2015) and clinical follow-up at IEO. Patients with primary

breast cancer diagnosis and non-informative genetic BRAC1 and BRCA2 testing have been selected for the study.

Sixty-three patients who recurred at least 6 months after surgery have been analyzed and compared to 120 age-matched non-recurring controls. Overall, each patient could be compared to two control subjects.

DNA methylation profile was analyzed by focusing on 1) differentially methylated probes (DMPs), namely methylation at several CpG sites, 2) differentially methylated regions (DMR), namely genomic regions containing multiple CpGs; 3) differentially methylated blocks (DMBs), namely large genomic regions (up to thousands of kb), containing clusters of differentially methylated CpGs

While the analysis of DMPs showed no statistically significant differences between the two groups, the analysis of DMR revealed three genomic regions which were differentially methylated in relapsing patients as compared to controls, so three DMRs associated with recurrence: DMR1 (located on chromosome 5; including 13 CpGs upstream of the TSS of the vtRNA2-1 gene) was hypomethylated; DMR2 (on chromosome 5; including 9 CpGs upstream of the TSS of the RUFY1 gene) was hypermethylated; DMR3 (on

chromosome 10; including 7 CpGs in the 5'UTR region of the FGFR2 gene) was hypomethylated. Finally, DMB analyses revealed no statistically significant differences between the two groups, but found one DMB which was differentially – though not statistically significant– methylated and included the cadherin gene.

By applying machine learning to compute a methylation score (MPS), on the basis of their results, to correlate DNA methylation with some traits such as smoking, epigenetic age, concentrations of various biomarkers in plasma, they did not observed statistically significant differences between patients and controls. However, the methylation score of the CCL21 gene and the insulin receptor gene, while not significant, appeared to be weakly predicting recurrence.

In conclusion, although the analysis of the single CpGs failed to show significant differences in methylation levels between the two groups, DMR analyses revealed significant correlation between the DNA methylation levels of DMR1, DMR2 and DMR3 and the risk of recurrence.

Reference. Impact of Epigenome-Wide Methylation and Breast Cancer Recurrence in Women Tested Negative for BRCA Genes: The Breast Methylation Risk (BREMERl) Study. *Silvia Polidoro, Harriet Johansson, Giovanni Cugliari, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Valentina Aristarco, Debora Macis, Mariarosaria Calvella, Monica Marabelli, Irene Feroce, Davide Serrano, Sara Cagnacci, Cristina Zanzottera, Francesca Fava, Federica Bellerba, Bernardo Bonanni, Sara Gandini.* Cancers (Basel) 2025. doi: 10.3390/cancers17193132.

What's new from IEO researchers?

Enhancing people awareness on melanoma prevention – the results of the SUNTEL cancer education initiative.

Prevention is key in oncology, to reduce the risks associated with exposure to external risk factors, represented by a wrong lifestyle (with harming habits such as smoking, unhealthy nutrition, sedentary lifestyle, exposure to pollution and infections, or excessive sun exposure) and monitoring/management of internal risks (such as chronic inflammation, immune system deficiency, microbiome alterations).

Melanoma is a highly aggressive tumor whose incidence has been increasing worldwide in the past 50 years. Early detection allows for a timely treatment that maximizes clinical outcome; prevention is key to decrease the risk of disease. Correct preventive measures include avoiding excessive exposure to sun or tanning lamp/bed and regular examination of skin lesions. Young adults are a key target population of education program about skin cancer prevention measures, due to their tanning behaviors as well as the potential long-term behavioral influence of such education programs, for themselves and their family.

Identifying suspicious skin lesions: The ABCDE rule and the “ugly duckling” concept.

The ABCDE rule is used for self-evaluation and recognition of suspicious skin lesions for the identification of potential melanomas. The name is the acronym of **A**symmetry, underlining the importance of evaluating mole shape; **B**order, referring to the (potential) irregular mole borders; **C**olor, meaning variations in mole color; **D**iameter, underlining the importance of considering mole size, in particular if mole diameter is greater than 6mm; **E**volving characteristics, meaning the importance of paying attention to any potential changes in mole size, shape, or color happening over time. The “ugly duckling” concept highlights the relevance of paying attention to any skin lesion appearing different from the others.

In a recent paper, the authors reported the results of a collaborative study –involving Sara Gandini, PI at the dept of experimental oncology of IEO– focused on education of teenagers about prevention measures against melanoma and other skin cancers. In the frame of the SUNTEL (*SUN Education and TELeMatic Learning*) study, researchers deployed technological educational tools and a peer-education approach (in which high school students were educated by their schoolmates, properly trained on the subject) to teach young people about the risks associated with a wrong lifestyle (specifically related to UV exposure), and the correct behaviors to be adopted. The effects of the education program (involving 14- to 16-year old students) were assessed at the end of the study, and highlighted improved students' knowledge about skin cancer risks associated with wrong behaviors, particularly regarding primary prevention measures such as those linked to excessive sun exposure and artificial UV light (tanning bed/lamp) exposure and sunburns, as well as secondary prevention measures, namely knowledge of the ABCDE rule or the “ugly duckling” sign for self-

Primary prevention. Primary prevention measures against skin cancer includes a reduced UV exposure (through the use of sunscreen and sunglasses, avoidance of sunburn and sun exposure in peak hours of the day, as well as to artificial UV light such as that of tanning lamp/bed).

Secondary prevention. Secondary prevention measures include regular self-assessment of suspicious skin lesions (through the use of the ABCDE rule and the “ugly duckling” sign).

assessment of suspicious skin lesions. Not only did the study highlight an overall increased percentage of students aware of the theoretical bases of skin cancer prevention, but it also showed (in the short term; three weeks after the end of the education program) a significant increase in the

number of students actually adopting proper protective behaviors, for a “healthy tanning”, demonstrating the efficacy of the education and communication program, and underlining the importance of cancer prevention education programs, particularly during adolescence.

Reference. SUNTEL pilot study: first school-based integration of the ugly duckling sign and a dedicated e-learning platform with peer education for melanoma prevention. *Ignazio Stanganelli, Serena Magi, Elisabetta Costa, Matelda Medri, Franca Gentilini, Chiara Scutellà, Daniela De Zerbi, Giorgia Ravaglia, Silvia Gerosa, Federica Zamagni, Chiara Doccio, Sara Gandini, Maria Costanza Cipullo, Saverio Caini.* Front Oncol 2025. doi: 10.3389/fonc.2025.1665136.

What's new from IEO researchers?

IEO at the Summer School in Venice organized by *Motore Sanità*.

From September 8th to 10th Venice hosted the 12th Summer school organized by *Motore Sanità*, an event aimed at discussing key aspects in healthcare, the analysis of existing criticalities, and the collection of pragmatic suggestions to address the most complex issues and improve the healthcare system.

Several politicians and healthcare professionals attended the event, discussing issues such as the importance of **accelerating** the use of new drugs

and new medical devices, once approved by the regulatory bodies, by shortening the bureaucratic processes, so that patients can rapidly benefit from research discoveries and innovation; the importance of an **inclusive healthcare system**, which represents a milestone of the Italian health system, guaranteeing equal access to care to all citizens, of community-based healthcare, for sustainability and seamless citizen assistance, and the diffusion of care centers across Italy; the role of big pharma in healthcare, which significantly invest in research, and the research on new therapies, such as gene therapy (CRISPR- and CAR-based) or RNA-based therapies. The next challenges in the healthcare have been highlighted, summarized in concepts like **prevention**, relying on greater information and attention to lifestyle, parallel to and allowed by coherent and straightforward communication to the people, thus empowering patients with the management of their own health status; **innovation**, both in technological and organizational terms, an innovation enabling a

In 2024 Italy launched the **parliamentary group on prevention and risk reduction** aiming at promoting an integrated approach to health, based on prevention, by increasing awareness in all Italian citizens about the importance of correct lifestyle and dietary habits, screenings, vaccines, early diagnosis: In other words, adopting a correct lifestyle to decrease the risk of disease. This would translate into a reduced pressure on the healthcare system and reduced costs for public healthcare.

Yi, can you write few words about the European Virtual Human Twin project?

The European Virtual Human Twin (EDITH) Project is a large-scale Coordination and Support Action (CSA) funded by the European Union's Horizon Europe programme. Its primary goal is to create a strategic roadmap and ecosystem for the development and adoption of Virtual Human Twins (VHTs) across Europe, by outlining the necessary technological, clinical, regulatory, ethical, and data infrastructure needed to make VHTs a reality within the next decade, by fostering collaboration and standardizing practices, by addressing ethical and legal challenges such as data privacy, consent, and algorithmic bias.

A VHT is a model of the human body that is personalized using data from an individual patient; a highly sophisticated computer simulation of a person's health status that can be used to understand disease progression, predict treatment outcomes, simulate and plan surgeries or therapies, personalize medicine to an unprecedented degree. VHTs will revolutionize healthcare towards a predictive, preventive, personalized approach. The project ensures that this revolution is built on European values, standards, and interoperability, safeguarding citizen rights.

a simplification of administrative processes and the evolution of the system, to face the next, new and different, challenges. The new **technologies** were discussed as well, including the role of digital solutions in the healthcare, a digitalization that, preceded by bureaucratic simplification and along with personnel training, may give back to clinicians the time for physician-patient interaction; telemedicine and telemonitoring, launched during the pandemic, which may become the new asset in patient care, facilitating the job of healthcare professionals. The role of **AI and robotics** in healthcare has been discussed, which have

been profoundly changing healthcare –for instance in surgery– and how they will contribute to change it further; the increasing inclusion and reliance of the healthcare world on **data** –also in light of the new European regulation on the use of health data– which is leading the transition towards a **personalized and predictive medicine**.

IEO and precision oncology.

The invited IEO speakers described the innovation in the present and future of IEO research and clinical practice, in the frame of precision oncology. **Roberto Orecchia** –IEO scientific director– introduced the concept of personalized treatment enabled by the technological progress, explaining how the recent **omic sciences** entered research field and clinical practice,

“the keywords of the next future are research, technology, cost-efficacy evaluation, democratization, to ensure equal access to the highest standard of care to all citizens, because health is everyone’s right.”

R. Orecchia

allowing for the integration of the different facets that enable a detailed characterization of cancer cells, revealing new actionable targets. He underlined the importance of a regulatory simplification, so that innovation can be rapidly applied in the clinical setting. He talked about

sustainability of research and clinical care. Regarding digitalization, he discussed IEO effort in the creation of an institutional data platform, collecting patients’ data and making them easily accessible to authorized healthcare personnel, as well as in the ongoing development of an **IEO virtual hospital** which, relying on digitalization and automatization, will improve efficiency of patient assistance. **Adriana Albini** – president of EWMD Italy for 2025-2027– discussed the importance of **prevention** in oncology –which is part of IEO mission–, and the concept of **interceptive medicine**, namely all those deeds aimed at intercepting the disease **before** malignant transformation, through primary prevention, with elimination/reduction

of exposure to external risks (represented by a wrong lifestyle, with harming habits such as smoking, unhealthy nutrition, sedentary lifestyle, exposure to pollution and infections, or excessive sun exposure) and monitoring/management of internal risks (such as chronic inflammation, immune system deficiency, microbiome alterations), underlining the importance of investing in primary prevention. **Giuseppe Curigliano** –vice scientific director of IEO– focused on the issue of **tumor-agnostic therapy**, highlighting ESMO effort for the definition of the tumor-agnostic use of a drug, namely on the basis of the molecular alteration rather than on the tissue of origin. He highlighted that this approach

in patients carrying a given molecular alteration “if we can obtain a 80-90% response, or a (median) 2-3 year progression-free survival and in some cases even a survival advantage, the cost of drugs and testing is largely paid off in terms of cost-effectiveness”

G. Curigliano

is already a reality, as several drugs –including some immunotherapeutics like antibody-drug conjugates– are already approved for tumor-agnostic use. Finally, he emphasized that although the currently available molecular therapies do not cover all the possible molecular alterations, these treatments can change the life of those patients carrying a given gene mutation. **Nicola Fazio** –Director of IEO program on digestive and neuroendocrine tumors– presented some practical examples of the current employment of **precision medicine in the clinical setting** –in particular, in the context of gastrointestinal and neuroendocrine tumors–, emphasizing the importance of tumor molecular characterization in the diagnostic setting, which can actually help clinicians in selecting the most appropriate therapy, and the potential of liquid biopsy which, in gastrointestinal tumors, is ready (upon approval) for clinical application (for disease monitoring, for the identification of the minimal residual disease and the possible administration of adjuvant therapy, to save patients from unnecessary toxicity). He underlined the numerous ongoing studies (MITICO, MIMETIC, EpigenOMIC), including those focused on the young population (<40 years of age) among which gastrointestinal tumors are on the rise. Finally, he talked about the RASolute study, launched in IEO only few months ago as first center in Europe, for the treatment of pancreatic tumors with KRAS mutations, the most frequent gene mutation in this tumor type. IEO has already enrolled 16 patients in three months (a goal originally planned in a 18-month timeframe) emphasizing the clinical need of this study. **Barbara Jercezek** –

“prevention, a concept that is part of IEO mission”

A. Albini

“care and research are two halves of one; one cannot exist without the other one, and vice versa.”

N. Fazio

“tumors don’t wait, patients can’t wait.”

N. Fazio

on the rise. Finally, he talked about the RASolute study, launched in IEO only few months ago as first center in Europe, for the treatment of pancreatic tumors with KRAS mutations, the most frequent gene mutation in this tumor type. IEO has already enrolled 16 patients in three months (a goal originally planned in a 18-month timeframe) emphasizing the clinical need of this study. **Barbara Jercezek** –

Director of the IEO division of radiotherapy and proton therapy– discussed the overall large diffusion of **radiotherapy** for tumor treatment, although poorly diffused in some parts of the world, despite its limited

“radiotherapy is rapidly evolving, offering precise and personalized treatments that improve clinical outcome and quality of life.”

B. Jereczek

cost (with low cost/efficacy ratio). She described the key aspects in the future of radiotherapy, such as the employment of images and artificial intelligence, for increased treatment precision and efficacy, the new combinations (with systemic therapy), proton therapy; she mentioned the power registry, the IEO project aimed at

collecting clinical, technical, radiomic, radiogenomic data of patients treated with proton therapy, in order to define patient subgroups who are more likely to benefit or those more likely to experience toxicity to given treatment regimens; the studies investigating efficacy of hypofractionation, for a reduced patient burden and environmental impact. **Giuseppe Petralia** –Head of the Magnetic Resonance Imaging at IEO– presented practical examples of **AI contribution in medical imaging**, which allows for a better interpretation of diagnostic images (X-ray, TC, ultrasound scans, MRI, whole body -MRI), especially in difficult body sites and for early diagnosis, for tumor staging and the management of multiparametric images, enabling to characterize lesions –thus avoiding unnecessary tissue biopsy– and allowing to reduce exposure to rays, adapting the dosage for each patient, while preserving image quality.

“nowadays, in the different hospitals in which is implemented, AI significantly reduces patients’ dose exposure”

G. Petralia

Alex, can you write few words about the new EU Regulation on Health Technology Assessment?

The Health Technology Assessment (HTA) is a multidisciplinary, evidence-based process to assess medical, economic, social and ethical implications of the use of a health technology (medicines, medical devices, diagnostic tools, prevention methods, etc.). The goal is to inform decision-making: is a new technology better, worse, or equivalent to existing options? What are the side effects? What is the impact on quality of life? How much does it cost or affect health system organisation?

The **HTA Regulation (Regulation (EU) 2021/2282)** is an EU regulation adopted in December 2021, formalizing cooperation among EU member states in assessing health technologies, replacing earlier voluntary networks (like the HTA network, EUnetHTA) with a *permanent* framework. It entered into force in January 2022, but its main provisions become effective in terms of use from 12 January 2025.

The Key Features of the Regulation are *i. Joint Clinical Assessments* by the member States of the relative effectiveness and safety of a health technology (compared to existing ones), which will be shared across countries to reduce duplication; *ii. Joint Scientific Consultations*, as technology developers can request advice on study design so that the evidence gathered is more likely to satisfy multiple HTA bodies’ requirements; *iii. Identification of Emerging Technologies* (through “Horizon Scanning”), to spot promising technologies early, so health systems can prepare; *iv. Stakeholder Involvement & Transparency*, as patients, clinical experts, and other relevant experts have to be involved in the procedures.

Being focused on the *clinical aspects* of the technology (effectiveness, safety, relative performance) rather than full cost-effectiveness or economical comparisons, the regulation does not replace national authorities’ decisions on pricing, reimbursement, or organisation of health services, which remain national competences.

In conclusion, the regulation enables *i. to reduce duplication*, as countries can share assessments rather than doing their own clinical assessment from scratch, saving time and resources; *ii. greater predictability* for developers, knowing what evidence is needed and due to clearer rules across Member States; *iii. faster patient access* to innovative technologies, as cooperation reduces delays and avoids redundant work, so that promising new medicines or devices reach patients more quickly; *iv. stronger consistency & quality* in assessments across the EU, which might help reduce differences among countries in decisions.

The challenges of future oncology.

Within a parallel session of the summer school, the key concepts of the future of oncology were discussed, underlining the relevance of **prevention**; the importance of delving –and investing– in research exploring **toxicity** of new drugs and the search of new biomarkers of toxicity; the importance of the study of the **tumor ecosystem**, to be able to interfere with cancer cells as well as with the microenvironment; the importance of

overcoming a purely genomic image of cancer, and consider also the role of *epigenome and metabolism*; the importance of investments in translational research, to complete basic research, and the creation of multidisciplinary teams for patient assistance; the need to address oncology challenges through an approach combining *AI, OneHealth* and *Gender Medicine*.

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO is the best specialized cancer hospital in Italy according to Newsweek.

For the 6th consecutive year, IEO is confirmed as first hospital in Italy and among the best in the world in the “World’s Best Specialized Hospitals 2026” ranking redacted by the Newsweek magazine in collaboration with the research society Statista. At the international level, IEO and Monzino are among the first 20 in the world

among the 300 top-specialized hospitals ranked, in oncology and cardiology respectively. We are proud of this achievement, resulting from commitment, passion and professionalism any of us put in their work every day.

Read [here](#) the press release (Italian only).

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO as ESGO center of excellence for endometrial carcinoma surgery.



IEO has been accredited by European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) as center of excellence for endometrial carcinoma surgery. The accreditation will be valid for 5 years. This

achievement is the result of the work and commitment of all professionals involved, jointly working for a shared goal: Guaranteeing advanced and high quality cancer care to our patients.

News, initiatives and events from the IEO world!

The new landing page of IEO Monzino International is now online.

We are happy to announce that the new landing page of IEO Monzino International, fully in English, to be considered as a reference for all international patients interested in discovering the

services offered by IEO and the cardiological Monzino hospital, is now online. Second Opinion, remote consulting, check-up and in presence visits: In a few clicks, users can get in touch with

our International IEO-Monzino team and rapidly access the needed service. Have a look at the [landing page](#)!

Follow us also on our international IEO Monzino International [Instagram](#) and [Facebook](#) pages!

News, initiatives and events from the IEO world!

IEO received the Social Impact Award at INSIGHT 2025!

IEO received from NetApp the Social Impact Award at INSIGHT 2025, the main global company event dedicated to technological innovation, which was held in Las Vegas from October 14th to 16th. This award “rewards” the innovative Intelligent Data Infrastructure project developed by IEO with the NetApp technology, in collaboration with Lutech as partner, to support precision medicine and a patient-centered approach. The award, aimed at valorizing the positive impact of technology on society, is assigned to societies that have been able to transform data into an actual advancement tool

“An award that values the work of our IT team and the actual impact that technology can have on the quality of cancer care” commented Giorgio Bianchi, IEO Chief Technology Officer. Through this infrastructure, IEO specialists can rapidly access the full medical records of a patient, even after decades, with long-term beneficial impacts on diagnosis, treatment, and care continuity. The solution, based on the NetApp technology, ensures resiliency, data security and scalability, to support clinical research in an increasingly patient-centered fashion.

News, initiatives and events from the IEO world!

In IEO, a new medical office dedicated to bone health of cancer patients.

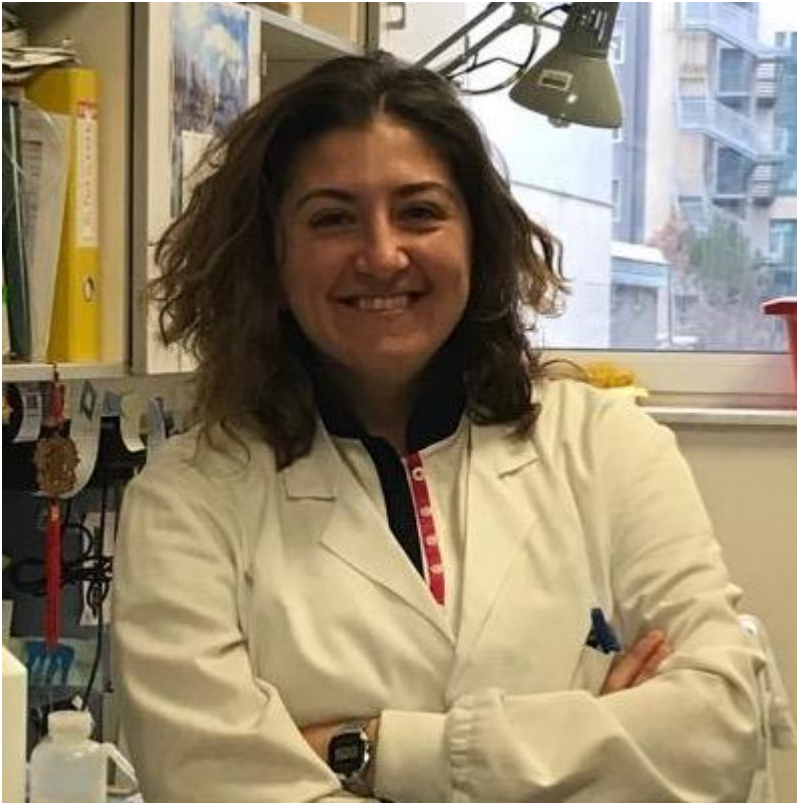
IEO has now a new medical office dedicated to bone health of cancer patients, headed by Prof. Primo Daolio, orthopedist with expertise in the management of bone diseases in the oncology field and the use of mini-invasive techniques. This medical office addresses patients’ needs in terms of bone issues linked to metastases, sarcomas, or therapy-related complications, offering a complete approach for diagnosis and care. Thanks to a multidisciplinary approach integrating orthopedics, oncology, radiotherapy,

and interventional radiology, patients can benefit from timely clinical assessment, personalized treatments, and innovative techniques, aimed at preserving functionality and improving quality of life.

With this medical office IEO further confirms its commitment in providing increasingly specialized clinical care, coordinated and focused on patients’ well-being.

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

Maria Grazia Filippone, post doc.



I come from a small town in the province of Naples, where I earned a degree in Medical Biotechnology and subsequently a PhD in Genetics and Molecular Medicine at the Institute of Experimental Endocrinology and Oncology (IEOS/CNR) in the lab of Dr. Stella Zannini. During this time, I focused on the transcription factor Pax8, in particular its role in thyroid and ovarian cancers. Thanks to an EMBO Short-Term Fellowship, I had the opportunity to spend a research period at Yale School of Medicine in the lab of Prof. Nancy Carrasco. This experience greatly enriched both my scientific training and personal growth. It was precisely from that moment that I felt the need to pursue a more challenging and broad-ranging research path, one that would allow me to expand my skills and to engage with new scientific and cultural

perspectives.

For this reason, in 2015 I moved to Milan to join the European Institute of Oncology (IEO) as a postdoctoral researcher in the group of Prof. Pier Paolo Di Fiore, focusing on how, in breast cancer, the phosphorylation or proteasomal degradation of the tumor suppressor Numb can impair p53/Notch signaling, thereby driving the expansion of cancer stem cells and the onset of chemoresistance.

Over the past five years, I have continued my research in the Laboratory of Hormone-Related Cancers and Stem Cell Biology, led by Prof. Salvatore Pece. Here, I am developing my main project on the oncogene CDK12, whose overexpression characterizes the most aggressive forms of breast cancer, promoting both metastatic potential and therapeutic resistance. These events are linked to a profound reorganization of cellular metabolism, and our aim is to identify the molecular mechanisms underlying this process. At the same time, I also have the opportunity to contribute to other projects within the group, which constantly broadens and enriches my research perspective.

Throughout these years at IEO, I have shared my scientific journey with Prof. Daniela Tosoni, who has been and continues to be a fundamental scientific mentor for me. The opportunity to carry out breast cancer research at our institute represents both a daily challenge and a constant source of motivation, with the hope that the work of my colleagues and myself may contribute concretely to the development of new personalized therapeutic strategies for patients.



THE BRIEFING

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

What else is new from IEO researchers?

text and formatting by Alex Irwin (ChatGPT); revision by Stefania Averaimo

prospective clinical study

Sex-related differences in cell-free DNA in patients with hematologic malignancies. This study investigates cell-free DNA (cfDNA) levels in patients with hematologic cancers, showing that cfDNA concentrations are elevated in these patients compared to healthy controls. It highlights sex-specific differences in cfDNA levels and suggests neutrophils, through release and degradation of neutrophil extracellular traps (NETs), may contribute to cfDNA release. Furthermore, cfDNA is associated with measurable residual disease (MRD), supporting its potential as a non-invasive biomarker for disease monitoring.

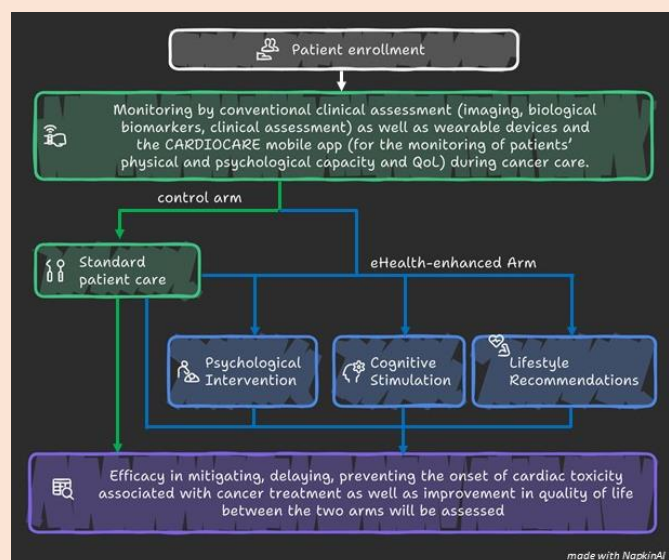
Gnecco G, Davini A, Valeriano A, Mancuso P, Derenzini E, Lamorte G, Prati E, Talarico G#, Bertolini F#. *Immunol Res* 2025. PMID: 40856921.

ongoing study

Cardiotoxicity prevention in older breast cancer patients – an ongoing prospective multicenter study. Older patients with breast cancer are at high risk of developing cardiotoxicity due to cancer treatments. Within this European trial, researchers will evaluate the effectiveness of the CARDIO CARE mobile app and wearable devices in monitoring cardiotoxicity risk and improving quality of life (QoL) in older patients with breast cancer, to ultimately develop new best practices for managing older breast cancer patients, focusing on preventing cardiotoxicity and improving patient outcomes through eHealth interventions.

Sacco GGA#, Mazzocco K#, Constantinidou A, Papakonstantinou A, Mauri A, Kalliatakis G, Tsiknakis M, Ribnikar D, Tsekoura D, Aidarinis V, Keramida K, Oikonomopoulos P, Antoniadis A, Brown C, Rizzi F, Bucur A, Pacella E, Karanasiou G, Cardinale D, Cipolla C, Munzone E, Fotiadis D, Curigliano G, Pravettoni G.

JMIR Res Protoc 2025. PMID: 40810441.



review/commentary

Artificial intelligence to support breast cancer risk – a perspective article. This review explores how artificial intelligence (AI) can enhance breast cancer (BC) treatment by integrating large datasets. AI has shown promise in areas like mammography screening and radiation therapy, but its use in surgery, post-operative

care, and systemic treatments is still evolving. The review emphasizes that while AI could improve care, its accuracy and limitations require careful consideration before clinical adoption.

Lukac S, Putz F, De Micheli G, Corti C, Janni W, Tolaney SM, Curigliano G, Loibl S, Tarantino P, Leone JP. Breast 2025. PMID: 40882392.

prospective clinical trial

Low-dose tamoxifen on benign gynecological and breast conditions – results of a phase III trial. In a phase III trial, low-dose tamoxifen (5 mg/day) demonstrated significant reduction in recurrence with minimal side effects in non-invasive breast cancer patients. Over 10 years, there were no significant differences in benign gynecological or breast events between the tamoxifen and placebo groups. This reinforces the favorable safety profile of low-dose tamoxifen, with fewer benign events compared to standard-dose tamoxifen.

Carbone A, Oliva M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Briata IM, Lazzeroni M, Serrano D, Giordano L, Digennaro M, Cortesi L, Millo F, Cagossi K, Aprile G, Serra P, Gallerani E, Bonanni B, DeCensi A.

J Natl Cancer Inst 2025. PMID: 40880294.

review/commentary

Oral selective estrogen receptor degraders for the treatment of metastatic breast cancer patients. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) are emerging as effective treatments for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients who develop resistance to CDK4/6 inhibitor and aromatase inhibitor therapy due to acquired ESR1 mutations. Oral SERDs like camizestran have shown superior results to fulvestrant, especially after progression on CDK4/6 inhibitors. Ongoing trials are exploring their use both as first-line therapy and in earlier treatment stages, although questions remain about their optimal integration into treatment regimens.

Valenza C, Curigliano G.

Eur J Cancer 2025. PMID: 40850315.

prospective clinical trial

Adjuvant Cemiplimab for High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma patients? A phase III trial demonstrated that adjuvant cemiplimab significantly improved disease-free survival in patients with high-risk cutaneous squamous-cell carcinoma compared to placebo. Cemiplimab also reduced locoregional and distant recurrences, although some adverse events were observed. These findings suggest cemiplimab could be an effective adjuvant therapy for high-risk cases, with manageable safety concerns.

Rischin D, Porceddu S, Day F, Brungs DP, Christie H, Jackson JE, Stein BN, Su YB, Ladwa R, Adams G, Bowyer SE, Otty Z, Yamazaki N, Bossi P, Challapalli A, Hauschild A, Lim AM, Patel VA, Walker JL, De Liz Vassen Schurmann M, Queirolo P, Cañueto J, Ferreira da Silva FA, Stratigos A, Guminski A, Lin C, Damian F, Flatz L, Taylor AE, Carr DR, Harris S, Kirtbaya D, Quereux G, Rutkowski P, Basset-Seguín N, Khushalani NI, Robert C, Ju H, Joseph C, Bansal S, Chen C, Seebach F, Yoo S, Lowy I, Goncalves P, Fury MG; C-POST Trial Investigators. N Engl J Med 2025. PMID: 40454639.

retrospective clinical study

Predictors of recurrence in early-stage cervical cancer. This study analyzed recurrence predictors in early-stage cervical cancer patients who did not receive adjuvant therapy after radical surgery. Tumor size ≥ 2 cm and grade 3 were identified as significant risk factors for recurrence. Anyway, overall, the recurrence rate was low in patients without high-risk features.

Caruso G, Gaiano M, De Vitis LA, Stefani E, Rosanu M, Ribero L, Alessi S, Petralia G, Casarin J, Gandini S, Maggionib A, Aletti GD, Zanagnolo V, Colombo N, Schivardi G, Multinu F.

Eur J Surg Oncol 2025. PMID: 40347713.

prospective clinical trial

Treating platinum-resistant or platinum-refractory Ovarian Cancer – results of the EPIK-O trial. In the EPIK-O trial, the combination of alpelisib and olaparib did not improve progression-free survival compared to standard chemotherapy in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer. Although the combination showed a slightly higher overall response rate, it did not significantly outperform chemotherapy. Despite the results of the exploratory biomarker analysis, further studies are needed to identify the patients who may benefit from this combination therapy.

Konstantinopoulos PA, Kim JW, Freyer G, Lee JY, Gaba L, Grisham RN, Colombo N, Wu X, Sehouli J, Cruz F,

Cibula D, Monk BJ, Nyvang GB, Friedlander M, Lorusso D, Van Nieuwenhuysen E, Malik R, Glasspool R, Marth C, Leary A, Cortés-Salgado A, Zamagni C, Marmé F, Suflarsky J, Hinson P, Zuradelli M, Wang C, Su F, Paule I, Miller M, Matulonis UA, González-Martín A.
J Clin Oncol 2025. PMID: 40700681.

retrospective clinical study

Analyzing the impact of surgical extent on survival in pulmonary typical carcinoids. This retrospective study evaluated the impact of different surgical approaches –with different extent of resection– on survival outcomes in pulmonary typical carcinoid patients. It found no significant difference in overall survival or disease-free survival among the three different surgical approaches considered (lobectomy, atypical segmentectomy, and typical segmentectomy). Key negative prognostic factors for survival included mitoses and nodal metastases, indicating the importance of these factors in guiding treatment decisions.

Bertolaccini L, Benini L, Spada F, Pisa E, Lobrano R, Guarize J, Caffarena G, Chiari M, Casiraghi M, Fazio N, Spaggiari S.

Updates Surg 2025. PMID: 40560517.

retrospective clinical study

In-Bore MRI-Targeted Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. MRI-targeted biopsies are recommended for prostate cancer diagnosis, especially in "in-bore" settings which enable high-precision needle placement. This study evaluated, through a retrospective analysis, factors influencing prostate cancer detection rates. Results showed that detection rates for prostate cancer depend on lesion size and PI-RADS category (PI-RADS is a standardized system to evaluate the probability of a prostate tumor on the basis of MRI scans).

Sattin C#, Pizzi C#, Summers P, Gaeta A, Gandini S, Alessi S, Nguyen HQ, Renne G, Luzzago S, Marvaso G, Musi G, Jereczek-Fossa BA, Padhani AR, Petralia G.

Radiology 2025. PMID: 40728405.

prospective (real world) clinical trial

Hedgehog pathway inhibitors (HHI) for the treatment of advanced basal cell carcinoma: A real-world prospective study. Within a prospective, monocentric, 10-year real world study, efficacy and safety of the HHIs sonidegib and vismodegib for the treatment of advanced basal cell carcinoma (BCC) have been compared. Sonidegib demonstrated greater efficacy than vismodegib. Moreover, the switch from vismodegib to sonidegib showed promising results, suggesting potential for continued efficacy despite resistance development.

Venturi F, Zuccaro B, Perillo G, Cecchi G, Gaeta A, Gandini S, De Giorgi V.

Clin Exp Dermatol 2025. PMID: 40834113.

retrospective clinical study

Prognostic Factors in Surgically Resected Lung Carcinoids. Lung carcinoids are rare neuroendocrine tumors with varying prognoses. Understanding survival predictors is crucial. Through a retrospective analysis, the authors found that tumor stage and mitotic count were significant predictors of survival for resected lung carcinoids, while no impact was found for surgical technique, age, or gender.

Bertolaccini L, Caffarena G, Spada F, Benini L, Pisa E, Lobrano R, Chiari M, Midolo De Luca V, Guarize J, Casiraghi M, Fusco N, Fazio N, Spaggiari L.

Eur J Surg Oncol 2025. PMID: 40769084.

review/commentary

Invasive Lobular Carcinoma - Perspectives on future research and clinical strategies. Due to its unique biology and underrepresentation in research, Invasive lobular carcinoma (ILC) poses diagnostic and treatment challenges. In this review, the authors summarize current evidence and expert perspectives to guide future research and clinical strategies for managing ILC, covering aspects such as ILC biology, diagnostic strategies, and treatment approaches, focusing on genomic alterations, imaging challenges, and evolving therapies.

Corso G, Shen S, Criscitiello C, Mukhtar R, Gamble L, Guerini Rocco E, Pesapane F, Nicosia L, Jhaveri K, Taurelli Salimbeni B, Massari G, Meduri E, De Scalzi AM, Concardi A, Magnoni F, Mamtani A, Pareja F, Leonardi MC, Sacchini V, Bogani G, La Vecchia C, Presti D, Colleoni MA, Veronesi P, Robson ME.

Cancer Treat Rev 2025. PMID: 40815983.

meta-analysis

Palbociclib+Endocrine Therapy in HR-Positive/HER2-Negative metastatic breast cancer – through a meta-analysis, the evaluation of their efficacy in Real-World settings. Palbociclib combined with endocrine therapy is the standard of care for HR+/HER2- metastatic breast cancer (MBC). Through the meta-analysis of 12 real world studies, the authors showed that data collected in real world settings were consistent with those collected in the frame of randomized controlled trials.

Schettini F, Nucera S, Di Grazia G, Giudici F, Strina C, Milani M, Tancredi R, Conte B, Criscitiello C, Giuliano M, Lambertini M, Sánchez-Bayona R, Pascual T, Arpino G, Del Mastro L, Vigneri P, Cristofanilli M, Rugo HS, Gennari A, Curigliano G, Generali D.

JNCI Cancer Spectr 2025. PMID: 40796258.

review/commentary

Co-Occurring Genomic Alterations in NSCLC – a review. Non-small cell lung cancer (NSCLC) has a diverse spectrum of genetic alterations. Co-occurring mutations complicate treatment and outcomes, especially resistance to targeted therapies. The authors reviewed co-mutations in NSCLC and their clinical implications, focusing on how these alterations affect therapeutic resistance and outcomes. Results showed that co-mutations in genes like TP53, STK11, and PIK3CA are common and contribute to resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Attili I, Fabrizio FP, de Marinis F.

Cancers (Basel) 2025. PMID: 40723270.

review/commentary

The Importance of Education and Training in Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrine neoplasms (NENs) are rare cancers that require a multidisciplinary approach to management. This review highlights how multidisciplinary care, continuous education, as well as emerging technologies –though integrated with caution– can improve patient care and clinical outcome.

Panzuto F, Barbi S, Trama A, Fazio N.

Cancer Treat Rev 2025. PMID: 40714368.

retrospective clinical study

Sex-related incidence of lung cancer. By exploring trends in lung cancer incidence in the Friuli Venezia Giulia region of Italy from 1995 to 2021, the authors found a decline in lung cancer rates among males, while female incidence rates increased. The research highlights the need for targeted prevention, especially smoking cessation for middle-aged women.

Bertolaccini L, Santucci C, La Vecchia C, Toffolutti F, Corso G, Spaggiari L, Serraino D.

Eur J Cancer Prev 2025. PMID: 39932541.

retrospective clinical study

Relation between incidence of PARP-inhibitors-related adverse events and BRCA pathogenic variants. This study investigates the risk of hematologic adverse events (HAEs) in ovarian cancer patients with germline pathogenic BRCA mutations (gBRCA-PV) undergoing PARP inhibitor treatment. Results show no significant difference in the incidence of grade 2 or higher HAEs between gBRCA-PV carriers and non-carriers, suggesting that, unlike platinum-based therapies, gBRCA-PV status does not impact the risk of PARPi-related HAEs.

Valenza C, Nicolò E, Mongillo M, Trapani D, Katrini J, Boldrini L, Boscolo Bielo L, Castellano G, Guidi L, Pellizzari G, Villa J, Derio S, Lapresa M, Gigli F, Parma G, Omodeo Salè E, Derenzini E, Curigliano G, Colombo N.

Oncologist 2025. PMID: 39607864.

retrospective clinical study

Impact of pre-existing oncohematological disease on kidney transplant. The study evaluates kidney transplant outcomes in patients with pre-existing hematological malignancies. It found no significant difference in graft survival, acute rejection, or overall clinical outcomes between kidney transplant recipients (KTRs) with a history of hematological diseases and those without. Disease relapse occurred in a small proportion, but outcomes were favorable overall, suggesting these patients can safely undergo transplantation if their disease is well-controlled.

Mella A, Clari R, Deiana V, Giraudi R, Giovino G, Gallo E, Dolla C, Lavacca A, Manzione AM, Fop F, Allesina A, Cavallo F, Brighen S, Ferrero D, Mina R, Tarella C, Bruno B, Mariano F, Biancone L.

Front Immunol 2025. PMID: 40842981.

prospective clinical trial

Role of immunosuppressive JNK pathway in the tumor microenvironment of triple-negative breast cancer patients. This research examines the role of the JNK pathway in inflammatory triple-negative breast cancer (TNBC). High levels of pJNK were linked to a more immunosuppressive tumor microenvironment, particularly in tumors with higher regulatory T cell (Treg) levels and poor disease-free survival (DFS). However, tumors with high pJNK showed improved DFS with cyclophosphamide and methotrexate treatment, suggesting pJNK as a potential biomarker for immunotherapy in TNBC.

Garcia AJ, Semba T, Rediti M, McGrail DJ, Xie X, Wang X, Rampa DR, Venet D, Buisseret L, Majjaj S, Kammler R, Colleoni M, Loi S, Viale G, Regan MM, Rothé F, Sotiriou C, Ueno NT.

iScience 2025. PMID: 40822334.

retrospective clinical study

Upper urinary tract urothelial carcinoma and life expectancy. This retrospective study compares the 5-year overall survival (OS) of upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) patients with matched controls from the SEER database. UTUC patients had significantly lower OS compared to controls, with the greatest survival disparity observed in metastatic stages.

Siech C, de Angelis M, Jannello LMI, Di Bello F, Rodriguez Peñaranda N, Goyal JA, Saad F, Shariat SF, Micali S, Longo N, de Cobelli O, Briganti A, Wenzel M, Mandel P, Kluth LA, Chun FXH, Karakiewicz PI.

Urol Int 2025. PMID: 40892703.

review/commentary

Perioperative outcomes in testicular cancer patients treated with retroperitoneal lymph node dissection. This study reviews surgery outcomes of testicular cancer patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). It found that metastatic patients experienced a higher rate of complications and longer hospital stays than non-metastatic patients. While outcomes in specialized centers were better, complications remained significant, with 1 in 4 non-metastatic and 1 in 3 metastatic patients facing complications.

Jannello LMI, Baudo A, de Angelis M, Siech C, Di Bello F, Goyal JA, Tian Z, Luzzago S, Mistretta FA, Ferro M, Saad F, Chun FXH, Briganti A, Carmignani L, Longo N, de Cobelli O, Musi G, Karakiewicz PI.

Urol Oncol 2025. PMID: 40582897.

retrospective clinical study

Sustainable diagnostic approaches in metastatic breast cancer. The study compares energy consumption, greenhouse gas emissions, and biological costs of three diagnostic approaches for monitoring metastatic breast cancer (MBC): WB-MRI, FDG-PET/CT, and bone scintigraphy. WB-MRI, though biologically safer, had the highest environmental impact, while FDG-PET/CT showed a more sustainable profile, particularly when repeated scans are minimized. The study suggests using integrated imaging pathways and low-energy technologies for better sustainability.

Masperi A, Girlando CM, Cubadda V, Pesenti A, Muscettola G, Buonsanti G, Aurora G, Gandini S, Petralia G.
Radiol Med 2025. PMID: 40900202.

prospective clinical trial

Efficacy and Safety of Avutometinib ± Defactinib for Recurrent Ovarian Cancer. This phase II study assessed the efficacy of avutometinib (MEK inhibitor) alone or combined with defactinib (FAK inhibitor) in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). The combination showed a 31% objective response rate and a median progression-free survival of 12.9 months. The combination therapy was generally well-tolerated, with manageable side effects, supporting its potential as a standard treatment option for recurrent LGSOC.

Banerjee SN, Van Nieuwenhuysen E, Aghajanian C, D'Hondt V, Monk BJ, Clamp A, Prendergast E, Oaknin A, Ring K, Colombo N, Holloway RW, Rodrigues M, Chon HS, Gourley C, Santin AD, Thaker PH, Gennigens C, Newman G, Salinas E, Youssoufian H, Moore KN, Lustgarten S, O'Malley DM, Van Gorp T, Grisham RN.

J Clin Oncol 2025. PMID: 40644648.

prospective clinical trial

Mutated genes in Sezary syndrome. This study investigates genetic mutations in Sezary syndrome (SS), a form of cutaneous T-cell lymphoma, and their role in treatment response to extracorporeal photopheresis

(ECP). Mutations in genes like TET2, JAK3, and TP53 were common in SS patients, and monitoring these mutations revealed their reduction during ECP treatment. Other mutations persisted after therapy, suggesting that could be linked to ECP resistance, and have prognostic relevance.

Cristofolletti C#, Salvatore G#, Bassi C, Negrini M, Scaglione GL, Mazzarella L, Frigè G, Minafò YA, Fioretti M, Monopoli A, Accetturi MP, Pilla MA, Di Raimondo C, Frezzolini C, Scala E, D'Atri S, Russo G, Narducci MG.

Front Immunol 2025. PMID: 40918137.

mechanism-oriented research

Weaver Syndrome EZH2 variants. Weaver syndrome is caused by specific mutations in the EZH2 gene (which codes for the enzymatic subunit of the Polycomb repressive complex 2 – PRC2) that act dominantly-negative, not just loss-of-function. These mutant proteins corrupt the entire PRC2 complex, reducing repressive H3K27 methylation, opening chromatin, and derepressing growth genes, leading to overgrowth and intellectual disability.

Deevy O, Li J, Monger C, Matrà F, Tuck E, Davies M, Badonyi M, Boyce M, Doyle EJ, Hokamp K, Nimmo D, Rodighiero S, Zhang Q, Davidovich C, Marsh JA, Pasini D, Conway E#, Bracken AP#.

Genes Dev 2025. PMID: 40846643.

prospective clinical trial

Amivantamab-Lazertinib for the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer: Final results of the MARIPOSA trial. Previously reported *ad interim* results of the phase III MARIPOSA trial showed a superior efficacy of the treatment with amivantamab –an antibody inhibiting both EGFR protein and MET protein (MET pathway is frequently altered in EGFR-mutated patients)– and Lazertinib –an EGFR inhibitor highly specific for the mutated protein, not affecting the unmutated protein– as compared to the treatment with lazertinib and osimertinib –another EGFR inhibitor– for the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer patients. In this study, the authors report the final overall survival analysis, showing a greater overall survival at 3-year followup, despite a non-negligible –yet manageable– toxicity, in line with the previous analysis. The combination therapy is now approved both by FDA and EMA as first line treatment of EGFR-mutated NSCLC patients.

Yang JC, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, Kim YJ, Lee S, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Passaro A, Lee K, Xiong H, How S, Cheng Y, Chang G, Yoshioka H, Thomas M, Nguyen D, Ou SI, Mukhedkar S, Prabhash K, D'Arcangelo M, Alatorre-Alexander J, Vázquez Limón JC, Alves S, Stroyakovskiy D, Peregudova M, Şendur MAN, Yazici O, Califano R, Gutiérrez Calderón V, de Marinis F, Kim S, Gadgeel SM, Owen S, Xie J, Sun T, Mehta J, Venkatasubramanian R, Ennis M, Fennema E, Daksh M, Roshak A, Man J, Knoblauch RE, Bauml JM, Baig M, Shah S, Sethi S, Cho BC; MARIPOSA Investigators.

N Engl J Med 2025. PMID: 40923797.

mechanism-oriented research

In mice, increased mitochondrial fusion mediated by OPA1 overexpression promotes dyslipidemia. The authors either systemically overexpressed or selectively deleted OPA1 in hepatocytes, in LDL receptor knockout mice, and tested the effects on lipid metabolism and plaque formation. OPA1 overexpression raised plasma cholesterol (VLDL/LDL) and altered bile acid profiles, accelerating lipid absorption, atherosclerosis, and driving vascular smooth muscle cells toward a proliferative (metabolically active) phenotype. Hepatocyte-specific OPA1 deletion improved lipoprotein metabolism and protected against plaque formation.

Da Dalt L, Fantini F, Giancane G, Moregola A, Roda S, Svecla M, Pedretti S, Vingiani GB, Sun J, Edsfeldt A, Goncalves I, Ubaldi P, Donetti E, Baragetti A, Mitro N, Scorrano L, Norata GD.

Mol Metab. PMID: 40992730

prospective clinical trial

Race influence on efficacy of immunotherapy and chemotherapy combination for the treatment of endometrial carcinoma – results of a phase III clinical trial. This subgroup analysis in the Asian cohort of the AtTEnd trial assessed how race (Asian vs non-Asian) modulates prognosis and efficacy/safety of the anti-PDL1 immunotherapeutic atezolizumab in combination with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) for the treatment of advanced/recurrent endometrial cancer. Prognosis was overall more favourable in the Asian population (with longer progression-free survival in the placebo arm for the Asian population as

compared to non-Asian population). However, atezolizumab administration did not show benefit in the pMMR (mismatch repair proficient) Asian population, while it did in the non-Asian population, indicating that race should be taken into consideration for treatment selection.

Harano K, Fossati R, Pardo B, Galli F, Hudson E, Antill Y, Lee C, Rabaglio M, Heitz F, Kolovetsiou-Kreiner V, Lai C, Biagioli E, Manso L, Nishio S, Allan K, Lee YC, Uggeri S, Redondo A, Nakagawa S, Au E, Lombard J, Gadducci A, Takehara K, Baldini EE, Palaia I, Casanova C, Ardizzoia A, Bologna A, Barretina-Ginesta M, Colombo N.

J Gynecol Oncol. PMID: 40590326

review/commentary

The SPARC-Europe's initiative to support the use of radioligand therapy in cancer care. This editorial describes the goals and activities of SPARC-Europe, a coalition launched to align policy, science, and patient advocacy to improve cancer patient access to radioligand therapies (RLTs). It outlines key achievements—position papers, support to infrastructure development, awareness campaigns, support to motions at the European Parliament—and ongoing initiatives such as the RADAR survey to assess perceptions and access to RLTs. The piece emphasizes the need for multidisciplinary collaboration to embed RLTs into routine cancer care across Europe.

Fazio N, Gasset IC, Hermann K

Eur J Nucl Med Mol Imaging. PMID: 40974406

retrospective clinical study

How does resection of tumor margins affect outcome of surgically treated colorectal cancer patients? A retrospective study. The authors retrospectively evaluated whether the length of distal resection margin (DRM) affects overall (OS) and disease-free survival (DFS) of rectal cancer patients undergoing surgical tumor resection. The analysis in a 268-patient cohort showed no significant difference in 3-year OS or DFS according to DRM. As long as tumor resection was complete, DRM was an independent prognostic factor.

Carbone F, Santalucia R, Borin S, Ciardiello D, Bottiglieri L, de Pascale S, Bertani E, Fumagalli Romario U.

Clin Colorectal Cancer. PMID: 40962615

review/commentary

Diagnostic and therapeutic approaches for Estrogen Receptor-low breast cancer. This review explores the challenges and evolving strategies for managing estrogen receptor (ER)-low breast cancer, defined by 1–10% ER expression. The article highlights the similarities between ER-low and triple-negative breast cancer, emphasizing that endocrine therapy may offer limited benefit. It advocates for treating ER-low as a distinct subtype and incorporating it into TNBC trials. The CamE-Lot project aims to standardize diagnostic and therapeutic practices in this area.

Zagami P, Botticelli A, Castellano I, Curigliano G, d'Amati G, De Angelis C, Dieci MV, Errigo V, Fabi A, Lambertini M, Rizzo A, Santinelli A, Sapino A, Scatena C, Criscitiello C, Fusco N.

JCO Oncol Pract. PMID: 41066724

review/commentary

Immune checkpoint inhibitors in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. This review discusses the potential role of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in treating high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (HG-GEP-NENs). These aggressive tumors may respond to immunotherapy due to their higher tumor mutational burden and PD-L1 expression compared to low-grade forms. The authors summarize emerging clinical data on ICI efficacy and safety in HG-GEP-NENs, analysing the main aspects of trial design and biomarker relevance.

Fazio N, La Salvia A.

Endocr Rev. PMID: 41063652

retrospective clinical study

Secondary bladder and rectal cancers after external beam radiation for Prostate Cancer. This study examined over 250,000 prostate cancer patients to assess the incidence of secondary bladder and rectal cancers after external beam radiation therapy (EBRT). EBRT was linked to higher long-term risk for both malignancies compared with radical prostatectomy. While modern radiation techniques reduced rectal cancer rates, bladder cancer risk remained unchanged. Neither age nor D'Amico risk group significantly affected these outcomes. The authors stress ongoing vigilance for radiation-induced malignancies.

de Angelis M, Siech C, Jannello LMI, Di Bello F, Rodriguez Peñaranda N, Scilipoti P, Longoni M, Goyal JA, Tian Z, Longo N, de Cobelli O, Musi G, Chun FKH, Puliatti S, Saad F, Shariat SF, Gandaglia G, Moschini M, Montorsi F, Briganti A, Karakiewicz PI.
Clin Genitourin Cancer. PMID: 41058427

review/commentary

Assessing health-related Quality of Life of early-stage NSCLC treated with Tyrosine Kinase or Immune Checkpoints Inhibitors. This systematic review analyzed clinical trials testing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and immune checkpoint inhibitors (ICIs) in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Among 25 trials, fewer than half adequately evaluated health-related quality of life (HRQoL). Commonly used tools included FACT-L and EORTC-QLQ30/LC13. The study concludes that HRQoL remains underreported in early-stage NSCLC trials and urges systematic inclusion of these endpoints.

Salomone F, Novero G, Ciani O, Ferrara R, Servetto A, Florez N, Di Maio M, Pravettoni G, Pompili C.
Oncologist. PMID: 41056430

review/commentary

Immunotherapy in rare histologies of breast cancer – a review. This review highlights the limited but growing evidence sustaining immunotherapy use in rare breast cancer subtypes such as metaplastic, apocrine, and invasive lobular carcinomas. These histologies show variable immune activity, including PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes, suggesting potential responsiveness to immune checkpoint blockade. However, predictive biomarkers remain insufficient, and few clinical trials target these groups. The authors call for refined biomarker strategies and dedicated studies.

Scafetta R, Donato M, Curigliano G, Pantano F.
Curr Opin Oncol. PMID: 40838334

psichoncology studies

Decision Aids during medical consultations for lung cancer patients: A focus group within I3LUNG project. This qualitative study explored lung cancer patients' views on using decision aid tools during consultations. Through focus groups, researchers identified diverse opinions about the value and emotional effects of such aids. Key themes included information needs, doctor-patient communication, and emotional impact. The authors conclude that decision aid tools should be personalized to patient preferences.

Sebri V, Dorangricchia P, Monzani D, Marzorati C, Grasso R, Conti L, Lo Russo G, Provenzano L, Dumitrascu AD, Pravettoni G.
J Cancer Educ. PMID: 39833595

clinical tools

Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement. This European consensus statement introduces a clinical staging system for systemic metabolic disorders (SMDs) based on metabolic dysfunction and organ involvement. The framework defines three stages, from early metabolic abnormalities to advanced multi-organ disease. It emphasizes the interconnection between obesity, insulin resistance, and organ damage across the heart, liver, and kidneys. The authors advocate for a pathophysiology-driven clinical approach integrating lifestyle, pharmacologic, and interventional strategies.

Romeo S, Vidal-Puig A, Husain M, Ahima R, Arca M, Bhatt DL, Diehl AM, Fontana L, Foo R, Frühbeck G, Kozlitina J, Lonn E, Pattou F, Plat J, Quaggin SE, Ridker PM, Rydén M, Segata N, Tuttle KR, Verma S, Roeters van Lennep J, Benn M, Binder CJ, Jamialahmadi O, Perkins R, Catapano AL, Tokgözoğlu L, Ray KK; European Atherosclerosis Society

Eur Heart J. 2025. PMID: 40331343

clinical case

Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone as a bridge to allogeneic transplantation in refractory T-cell lymphoblastic lymphoma. A case report describing a 50-year-old patient with CD38-positive refractory T-cell lymphoblastic lymphoma successfully treated with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone before undergoing haploidentical allogeneic stem cell transplantation. After 29 months, the patient remained in complete remission, highlighting the potential of this combination as a salvage therapy in refractory cases.

Maragolino AME, Sammassimo S, Lolli G, Clemente A, Tabanelli V, Pastano R, Derenzini E.

Ann Hematol. 2025. PMID: 40569427

review/commentary

Breast Immunology Network: Toward a multidisciplinary model for breast cancer care in Italy. This consensus paper proposes the Breast Immunology Network (BIN), an integrated and multidisciplinary model to improve breast cancer care in Italy. Developed through expert consultation, the BIN model combines a Hub-and-Spoke structure, standardized care pathways, and digital tools to ensure equitable access, optimized treatment, and consistent quality metrics across regions.

Botticelli A, Brignoli O, Caruso F, Curigliano G, Di Lauro V, Masini C, Taffurelli M, Viale G.

Cancers (Basel). 2025. PMID: 41008932

retrospective clinical study

CT-based radiomics lung function assessment. Radiomic features extracted from 4D-CT (four-dimensional computed tomography) scans were analyzed to predict pulmonary function in lung cancer patients treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. Combining clinical and radiomic data improved prediction of diffusing capacity abnormalities before and after treatment. Results suggest radiomics may complement traditional assessments and enhance lung function modeling in radiation oncology.

Porazzi A, Zaffaroni M, Pierini VE, Vincini MG, Gaeta A, Raimondi S, Berton L, Isaksson LJ, Mastroleo F, Gandini S, Casiraghi M, Piperno G, Spaggiari L, Guarize J, Donghi SM, Kuncman Ł, Orecchia R, Volpe S, Jerezek-Fossa BA.

Bioengineering (Basel). 2025. PMID: 40868313

psychoncology studies

A breast cancer diagnosis into the shared patient-caregiver decision-making process. Through interviews with 23 patient-caregiver dyads, this study explored emotional and decision-making dynamics after a new breast cancer diagnosis. Findings emphasize that joint participation in consultations fosters understanding and reduces distress, supporting a relational, person-centered care model integrating caregivers in shared clinical decisions.

Cincidda C, Oliveri S, Sebri V, Pravettoni G.

Psychooncology. 2025. PMID: 40884776

retrospective clinical study

Robotic-Assisted Segmentectomy for early-stage non-small-cell lung cancer – a 10-year followup. This retrospective study compared 10-year outcomes of robotic-assisted segmentectomy (RAS) with robotic-assisted lobectomy (RAL) in early-stage NSCLC. Cancer-related survival and relapse rates were similar, though local recurrence was slightly higher after RAS. These results support RAS as an effective option for selected patients with early-stage disease.

Casiraghi M, Orlandi R, Mazzella A, Girelli L, Caffarena G, Chiari M, Bertolaccini L, Lo Iacono G, Diotti C, Bardoni C, Maisonneuve P, Spaggiari L.

J Clin Med. 2025. PMID: 40869434

prospective clinical trial

Hormonal factors predicting fertility in patients with breast cancer interrupting adjuvant endocrine therapy to attempt pregnancy. In the POSITIVE trial, premenopausal breast cancer patients pausing endocrine therapy to conceive were assessed for hormonal predictors of fertility. Low ovarian reserve and prior chemotherapy correlated with reduced pregnancy rates. These findings highlight the relevance of hormonal evaluation to optimize fertility counseling.

Demeestere I, Niman SM, Partridge AH, Diego DS, Kammler R, Ruggeri M, Colleoni M, Shimizu S, Saura C, Gelmon KA, Saetersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Amant F, Ruiz-Borrego M, Lee JE, Kataoka A, Walshe JM, Takei J, Borstnar S, Borges VF, Saunders C, Susnjak S, Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Meisel JL, Kawwass JF, Spanic T, El-Abed S, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O, Azim HA Jr, Peccatori FA; International Breast Cancer Study Group and the POSITIVE Trial Collaborators.

Breast. 2025. PMID: 40743662

retrospective clinical study

Radical nephroureterectomy vs kidney-sparing surgery for upper tract urothelial carcinoma in patients with on kidney only - analysis of the ROBUUST 2.0 registry. Through the analysis of data from the ROBUUST 2.0 database, the authors showed that in patients with one kidney only (solitary kidney) and upper tract

urothelial carcinoma, despite similar preoperative renal function, patients undergoing radical nephroureterectomy (RNU) had longer hospital stays as compared with those treated with kidney-sparing surgery (KSS). However, oncological outcome was comparable with both approaches.

Dittono F, Veccia A, Bignante G, Wu Z, Wang L, Abdollah F, Stephens A, Simone G, Tuderti G, Lee R, Eun DD, Correa AF, De Cobelli O, Ferro M, Porpiglia F, Amparo D, Checcucci E, Tufano A, Contieri R, Perdonà S, Bhanvadia R, Margulis V, Brönmann S, Singla N, Porter J, Ghodoussipour S, Minervini A, Mari A, Lambertini L, Ghoreifi A, Nativ OF, Gonzalgo ML, Sidhom D, Sundaram CP, Ben-David R, Eraky A, Mehrazin R, Yoshida T, Kinoshita H, Dehghanmanshadi A, Rais-Bahrami S, Meagher MF, Puri D, Derweesh IH, Moghaddam FS, Djaladat H, Bertolo R, Autorino R, Antonelli A.

World J Urol. 2025. PMID: 40897892

review/commentary

Optimizing management of cutaneous toxicities from amivantamab-treated non-small cell lung cancer (NSCLC). This perspective reviews skin toxicities (acneiform rash, paronychia, xerosis) associated with amivantamab treatment (a bispecific EGFR-MET antibody) in EGFR-mutant NSCLC. Though these adverse events are common, they tend to be low grade and manageable via proactive dermatologic interventions, patient education, early symptom treatment, and multidisciplinary care. With these strategies, incidence of moderate-severe rash was halved and treatment continuation was largely preserved.

Attili I, Tosti G, Pepe F, Passaro A, de Marinis F.

Crit Rev Oncol Hematol. 2025. PMID: 40921339

retrospective clinical study

Leveraging a real-world database to better assess the usefulness of comprehensive genomic profiling for ovarian cancer patient management. Through the analysis of a cohort of 856 High-Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC) patients profiled with comprehensive genomic testing, the work highlights the clinical value of broad genomic profiling in expanding therapeutic options.

Ciniselli CM, Conca E, Bartoletti M, Colombo N, Malapelle U, Lopez S, Pignata S, Raspagliesi F, Verderio P, Zamagni C, Barbiero VS, Castellani S, Sicari E, Agnelli L, Perrone F, Pruneri G.

JCO Precis Oncol. 2025. PMID: 41004702

prospective clinical trial

Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in relapsed/refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). This study, involving 281 patients undergoing allo-HSCT for relapsed/refractory B-cell NHL (285 transplants), in six hematological Italian centers, showed that despite pronounced toxicity, efficacy of this approach is remarkable (with 5-yr PFS expectancy of ~40%, and approximately one-third of long-term survivors in complete remission).

Tarella C, Sammassimo S, Frassoni S, Dominiotto A, Cerretti R, Micó MC, Pastano R, Pennisi M, Di Chio MC, Ghiggi C, De Angelis G, Algarotti A, Chiusolo P, Derenzini E, Sica S, Corradini P, Bagnardi V, Angelucci E, Rambaldi A, Arcese WG, Dodero A, Bacigalupo A.

Transplant Cell Ther. 2025. PMID: 40541682

retrospective clinical study

Reducing graft-versus-host-disease after haematopoietic cell transplantation. The study shows that the administration of antithymocyte globulin (ATG) along with cyclophosphamide after hematopoietic cell transplantation reduced graft-versus-host-disease incidence but was associated with worse overall survival and relapse-free survival.

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

Br J Haematol. 2025. PMID: 40772384

ongoing studies

Immunotherapy efficacy in patients with endometrial cancer after platinum-based chemotherapy and immunotherapy. The ASCENT-GYN-01 trial is a global, randomized, open-label phase III study aimed at comparing efficacy and safety of sacituzumab govitecan (anti-TRP2 antibody) vs physician's choice treatment (e.g. doxorubicin, paclitaxel) in patients with recurrent/persistent endometrial cancer after platinum and PD-(L)1 inhibitor therapy. The primary endpoints are progression-free and overall survival.

Enrollment aims for ~640 patients, with results projected by 2029.

Eskander RN, Corr B, Cibula D, Tan DSP, Cloven N, Guerra E, Hasegawa K, Myers T, You B, Makker V, Zagouri F, Gien LT, Bartoletti M, Mallen A, Woelber L, Mocci S, Komatsubara K, Ma L, Colombo N.

Int J Gynecol Cancer. 2025. PMID: 41073155

clinical/computational/research tools

PoreMeth2: A novel approach for methylation analysis using nanopore sequencing. PoreMeth2 integrates epiallelic diversity with methylation-frequency shifts from nanopore reads to detect DMRs across CpG regions. Applied to cancer and glial datasets, it enhances accuracy in mapping epigenomic alterations strongly linked to transcriptional changes.

Mattei G, Baragli M, Gega B, Mingrino A, Chieca M, Ducci T, Frigè G, Mazzarella L, D'Aurizio R, De Logu F, Nassini R, Pelicci PG, Magi A

Genome Research. PMID: 41115805

mechanism-oriented research

FCRL3: A negative regulator of T cell activation. FCRL3 expression restrains T cell activation and promotes a cytotoxic memory-like phenotype. Upon repeated TCR stimulation, it dampens activation signals, positioning FCRL3 as a key immunoregulatory receptor shaping human memory T cell responses.

Bianchi N, Foli E, Mostanfar M, Marzi R, Spinella MC, Polletti S, Pecoraro M, Cassotta A, Thakur R, Jarrossay D, Sallusto F, Natoli G, Monticelli S

The Journal of Experimental Medicine. PMID: 41091129

mechanism-oriented research

SMARCA5-dependent nucleosome phasing regulates macrophage differentiation. SMARCA5 ensures proper nucleosome phasing and transcriptional fidelity in macrophages. Its loss disrupts C/EBP β binding, activates non-hematopoietic genes, and drives hyperactivation, underscoring its essential role in stimulus-induced macrophage transcriptional programs.

Polletti S, Melià-Alomà J, Pileri F, Di Lena CA, Piccolo V, Cuomo A, Stopka T, Gualdrini F, Natoli G

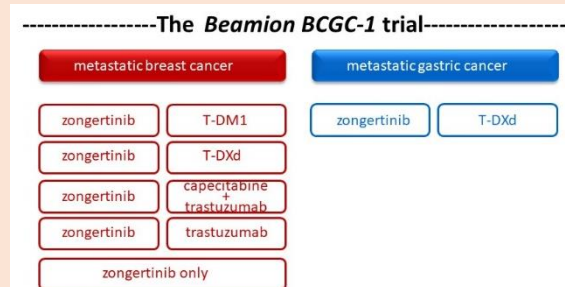
Immunity. PMID: 41005292

ongoing projects

Zongertinib in HER2-positive cancers: the phase Ib/II Beamion BCGC-1 trial. Zongertinib, a selective irreversible HER2 TKI, is under evaluation with T-DM1 or T-DXd in metastatic HER2-positive breast and gastroesophageal cancers. The trial aims to determine tolerated doses and early efficacy, with global enrollment ongoing.

Hurvitz S, Simonelli M, Yarza R, Berz D, Kitano S, Del Conte G, Acosta Eyzaguirre D, Doger de Speville Uribe BG, Maier D, Erzen D, Aykut Yazgili S, Curigliano G, Deng T, Yan M, Zhang Q, Wang X, Nakayama I, Shitara K

Future Oncology (London, England). PMID: 41108088

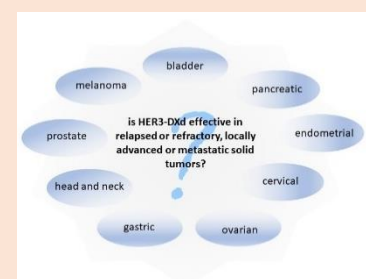


ongoing projects

HER3-DXd: An investigational therapy for solid tumors. HER3-DXd, a HER3-targeted antibody-drug conjugate, shows promising activity in HER3-expressing cancers. The phase II HERTHENA-PanTumor01 trial evaluates safety and efficacy across diverse refractory tumors including melanoma, HNSCC, gastric, gynecologic, and genitourinary cancers.

Powles T, Bhatia A, Burtneess B, Kogawa T, Nishina T, Nakayama I, Fountzilias C, Castillo DR, McKean M, Meric-Bernstam F, Colombo N, Smithy JW, Fayette J, Chandra S, Sternberg DW, Jin F, Sullivan K, Yueh S, Clinthorne G, Aguilo AE, Kudchadkar R, Hayashi H

Future Oncology (London, England). PMID: 41088723



retrospective clinical study

Treatment intensification in Hodgkin Lymphoma patients with Deauville score of 5. In classical Hodgkin lymphoma with PET-2 DS5, pooled analyses show limited benefit from treatment intensification despite

generally poor responses. Nonetheless, some patients maintain favorable overall survival, informing risk-adapted management strategies.

Viviani S, Pavoni C, Barrington SF, Guerra L, Schöder H, Johnson P, Kirkwood AA, Stephens DM, Friedberg JW, Chauvie S, Knopp MV, Luminari S, Molin D, Corradini P, Gallamini A, Rambaldi A, Tarella C

Blood Cancer Journal. PMID: 41102172

retrospective clinical study

Perioperative radiotherapy in retroperitoneal sarcoma. A SEER-based analysis found no survival differences associated with perioperative radiotherapy across three histologic subtypes of nonmetastatic retroperitoneal sarcoma, contrasting current clinical guidelines and informing individualized treatment decisions.

Baudo A, de Angelis M, Siech C, Jannello LMI, Di Bello F, Goyal JA, Tian Z, Acquati P, Conti A, Vizziello D, Briganti A, Chun FKH, de Cobelli O, Longo N, Califano G, Saad F, Shariat SF, Carmignani L, Karakiewicz PI

Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. PMID: 40953599

correlative/descriptive studies

Transmission of antimicrobial-resistance in food production systems. Metagenomic sequencing of 1,780 food-chain samples reveals extensive AMR gene dissemination, with ESKAPEE bacteria and other species as major carriers. Findings highlight urgent need for stronger antimicrobial stewardship in food production.

Quijada NM, Cobo-Díaz JF, Valentino V, Barcenilla C, De Filippis F, Cabrera-Rubio R, Carlino N, Pinto F, Dzieciol M, Calvete-Torre I, Sabater C, Rubino F, Knobloch S, Skirnisdottir S, Ruiz L, López M, Prieto M, Marteinsson VT, Margolles A, Segata N, Cotter PD, Wagner M, Ercolini D, Alvarez-Ordóñez A

Nature Microbiology. PMID: 40739039

retrospective clinical study

In-hospital outcomes after radical prostatectomy in patients with prior heart valve replacement. Patients with previous heart valve replacement face higher risks of postoperative bleeding, cardiac events, infections, transfusion, and prolonged hospitalization after prostatectomy, though in-hospital mortality remains similar to controls.

Rodriguez Peñaranda N, Siech C, Jannello LMI, Di Bello F, de Angelis M, Goyal JA, Saad F, Shariat SF, Longo N, Briganti A, Cobelli O, Chun FKH, Di Bari S, Tavolini IM, Puliatti S, Micali S, Karakiewicz PI

Journal of Clinical Medicine. PMID: 40725727

new targets and treatments - preclinical evaluation

B-cell receptor repertoire analysis identifies novel antitumor antibodies in melanoma. BCR sequencing in nivolumab-treated melanoma patients uncovered new clonotypes enriched in responders. Two candidate antibodies showed tumor specificity with partial cross-reactivity, supporting further study of antitumor B-cell responses.

Nicolini F, Gaimari A, Mazzotti L, De Lucia A, Ghirelli M, Ancarani V, Borges de Souza P, Zurlo M, Gazzola L, Magnoni C, Capobianco S, Angeli D, Bravaccini S, Cerchione C, Guidoboni M, Lanfrancone L, Marocchi F, Maltoni R, Tumedei MM, Limarzi F, Pasini L, Ridolfi L, Mazza M

Frontiers in Immunology. PMID: 41142822

clinical case

Coexistence of JAK2-mutated polycythemia vera and BCR::ABL1-positive CML: A case report. A patient with long-standing polycythemia vera later developed CML. Combined imatinib and ruxolitinib therapy was effective and tolerated, yielding durable cytogenetic response and supporting concurrent pathway inhibition.

Bartolucci P, Gigli F, Tabanelli V, Valeriano A, Gregato G, Poletti C, Bertolini F, Derenzini E

Annals of Hematology. PMID: 41137901

prospective clinical trial

DESTINY-Breast11: trastuzumab deruxtecan-based neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. T-DXd (trastuzumab deruxtecan) plus THP (paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab) markedly improved clinical response versus ddAC-THP (dose-dense doxorubicin + cyclophosphamide followed by THP) with fewer severe toxicities in high-risk HER2-positive breast cancer, supporting its adoption as a more effective and safer neoadjuvant regimen.

Harbeck N, Modi S, Pusztai L, Ohno S, Wu J, Kim SB, Yoshida A, Fabi A, Cao X, Joseph R, Li R, Żurawski B,

Escrivá-de-Romaní S, Meneguetti R, Supavavej A, Chen SC, Liu Z, Kelly C, Curigliano G, Symmans WF, Gufran M, Ke J, Konpa A, Herbolzheimer P, Boileau JF, DESTINY-Breast11 Trial Investigators
Annals of Oncology. PMID: 41130363

prospective clinical trial

MAURIS study: Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. The MAURIS phase IIIb study confirmed atezolizumab with carboplatin-etoposide as effective first-line therapy in extensive-stage SCLC. Immune-related adverse events correlated with improved survival, consistent with IMpower133.

Morgillo F, Del Signore E, Bria E, de Marinis F, Ciardiello F, Garassino MC, Stefani A, Verderame F, Morabito A, Sbrana A, Tonini G, Gilli M, Berardi R, Taveggia PA, Bearz A, Delmonte A, Migliorino MR, Gridelli C, Fadda GM, Iero M, Ardizzoni A
Clinical Lung Cancer. PMID: 40738833

prospective clinical trial

TEAM trial: Time-restricted eating and metformin in early breast cancer. The TEAM trial showed that combining nightly fasting with metformin is safe in women with early breast cancer. Absence of dose-limiting toxicities supports feasibility of metabolic strategies in prevention research.

Briata IM, Spinaci S, Thomas PS, Serrano D, Buttiron Webber T, Gandolfo N, Guasone F, Rattaro A, Firpo E, D'amico M, Rutigliani M, Oliva M, Gualco M, Peresi M, Uncini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson H, Gandini S, Lazzeroni M, Accornero CA, Pala O, Minucci S, Intra M, Veronesi P, Vornik LA, Garcia-Gonzalez A, Lozano MC, Heckman-Stoddard BM, Dimond E, Sauter ER, Vilar E, Bonanni B, DeCensi A
Cancer Prevention Research. PMID: 41165048

retrospective clinical study

Next-generation sequencing in resected early-stage non-small cell lung cancer. In 216 resected NSCLC cases, NGS detected driver mutations in 71%, notably in KRAS, EGFR, MET, BRAF, HER2, and fusions. Mutation-positive tumors had higher recurrence, supporting NGS-guided adjuvant decision-making.

Attili I, Pellizzari G, Bertolaccini L, Corvaja C, Vacirca D, Lombardi M, Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Passaro A, Guarize J, Guerini-Rocco E, Fusco N, Spaggiari L, de Marinis F
Clinical Lung Cancer. PMID: 41173737

review/commentary

Expert Consensus on Managing Persistent Severe Cancer Pain in Europe. A Delphi-based consensus established 13 recommendations emphasizing multidisciplinary coordination, shared-care models, oncologist education, telemedicine access, and clear referral pathways to improve quality of life for patients with severe persistent pain.

Dupoiron D, Padilla ML, Iorfida M, Falcon A, Brown MRD, Perruchoud C, Zuidema X, Guardamagna V, Tornero C, Hoefing C, Bagchi S, Van Keulen D, Kortbaoui R, Macarulla T, Di Palma M
Supportive Care in Cancer. PMID: 41174085

clinical/computational/research tools

A Web-Based Outcome Tool for Rare BRAF-Mutated Melanoma. A Shiny-based platform aggregates expert-reviewed real-world data from patients with rare BRAF mutations, enabling genotype–outcome exploration. By 2025, 130 cases with 23 mutations were included, supporting clinical decision-making and data sharing.

Dugas-Breit S, Menzer C, Blank CU, Carlino MS, Lehmann CU, Hassel JC, Dugas M
Applied Clinical Informatics. PMID: 41167597

prospective clinical trial

Safety and Efficacy of Enapotamab Vedotin in Solid Tumors. In a 306-patient phase 1/2 trial, EnaV showed modest response rates and no correlation between AXL expression and efficacy. Despite acceptable safety, limited benefit led to discontinuation of its development.

Rohrberg KS, Lopez JS, Milhem MM, Blank CU, Reijers I, Thistlethwaite F, Plummer R, Piha-Paul SA, Janne PA, Shum E, Shaw HM, Debruyne PR, Lao C, Baurain JF, Choe JH, Gort E, Zhao Y, Jerusalem G, Schöffski P, Chen AW, Cohen EA, Mankowski WC, Roshkovan L, Katz SI, Kontos D, Brady LK, Qutaish M, Castro PG, Pencheva N, Bajaj G, Fu Y, Windfeld K, Reiter P, Jure-Kunkel M, Higgs BW, Amiri KI, Ahmadi T, Forssmann U, Ramalingam SS, Vergote I

Cancer Research Communications. PMID: 41166388

psychoncology studies

Personality Traits and Optimistic Bias Affect Adherence in Metastatic Breast Cancer. In 94 metastatic breast cancer patients on oral therapy, lower conscientiousness and higher extraversion were linked to overestimation of adherence. Results highlight how personality influences health-risk perception and coping behaviors.

Masiero M, Marzorati C, Fragale E, Munzone E, Pietrobon R, Teixeira L, Machiavelli A, Pravettoni G
Cancer Control. PMID: 41172984

prospective clinical trial

Long-Term Dietary Changes After a Lifestyle Intervention in Breast Cancer Survivors. InForma trial follow-up shows sustained dietary improvements and >5% weight loss in survivors receiving diet or combined interventions. Mediterranean diet adherence increased across groups, supporting tailored long-term lifestyle strategies.

Gnagnarella P, Carioni G, Dragà D, Raja S, Baggi F, Simoncini MC, Mazzocco K, Masiero M, Bassi FD, Peradze N, Zorzino L, Pravettoni G, Sieri S, Maisonneuve P
Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases. PMID: 41145327

text by Ai Yi (DeepSeek); formatting by Alex Irwin (ChatGPT); revision by Stefania Averaimo

mechanism-oriented research

Dissecting pancreatic cancer heterogeneity. This study presents an optimized method for RNA-seq of laser microdissected tumor areas (LMD-seq). This framework is highly sensitive for detecting rare cell populations and low-expression genes, enabling the creation of detailed regulatory network maps for different pancreatic cancer subtypes, mechanisms and regulators, to understand tumor heterogeneity.

Di Chiaro P, Diaferia GR, Natoli G, Barozzi I
Gigascience 2025. PMID: 40910795.

clinical tools

TROP2 assay variability in breast cancer. Different commercially available TROP2 immunohistochemistry assays show significant variability in classifying triple-negative breast cancer samples as low, intermediate, or high expressors. This lack of concordance highlights an urgent need for standardized testing to reliably use TROP2 as a biomarker for antibody-drug conjugate therapy.

Cursano G #, Concardi A #, Ivanova M, Frascarelli C, Mane E, Mangione E, Santaguida S, Tosoni D, Pece S, Marra A, Criscitiello C, Curigliano G, Viale G, Venetis K, Guerini Rocco E #, Fusco N #.
Mol Diagn Ther 2025. PMID: 40914741

prospective clinical trial

Identification of germline variants from tumor sequencing. Tumor genomic profiling frequently detects potential germline cancer risk mutations, but this study found that oncologists often did not refer patients for genetic counseling or follow-up, even for highly actionable findings. This represents a major missed opportunity for cancer prevention in patients and their families.

Abate RE, Morabito A, Milella M, Tabbò F, Guarneri V, Pelizzari G, Rapposelli IG, Berardi R, Buffoni L, Bennicelli E, Zanelli F, Tondini C, Attademo L, Latiano TP, Corallo S, Prunerì G, Marmorino F, Caffo O, Antonuzzo L, Tessitore S, Novello S, Curigliano G, Pinto C, Normanno N, De Luca A.
JCO Precis Oncol 2025. PMID: 40929615

review/commentary

Radioligand therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET) – an expert opinion. A scientific board of 13 Italian experts in neuroendocrine tumors discussed the employment of radioligand therapy (which is already approved for the treatment of low-grade tumors) as first line treatment of high-grade GEP-NET tumors, on the basis of the results of the NETTER-2 clinical trial, which reported, with this therapeutic approach, an overall improved outcome. Underlining that this approach may actually reduce tumor burden rather than simply maintaining a stable disease, the board concluded that it should be considered for the treatment of this patient population.

Tafuto S, Lastoria S, Panzuto F, Antonuzzo L, Campana D, Cingarlini S, Cives M, Ferone D, Filice A, Giuffrida D, Maccauro M, Partelli S, Fazio N.
Adv Ther 2025. PMID: 41082075

prospective clinical trial

Dostarlimab vs pembrolizumab for metastatic Nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) – long-term survival analysis. In the frame of the randomized, phase II PERLA clinical trial, researchers compared efficacy of the treatment with PDL1 antibody dostarlimab (in combination with chemotherapy) and pembrolizumab (in combination with chemotherapy) for the treatment of metastatic non-squamous NSCLC patients. Their results confirmed previous data, showing a similar efficacy of the two treatment approaches also at long-term follow-up, highlighting a strong efficacy of dostarlimab as first line treatment for this patient population.

Lim SM, Ortega Granados AL, Pinto GDJ, Fuentes CS, Lo Russo G, Schenker M, Ahn JS, de Marinis F, Locke K Jr, Szigyarto Z, Buss E, Stjepanovic N, Diaz-Padilla I, Peters S.

JTO Clin Res Rep 2025. PMID: 41080090

What else is new in science?

text by Ai Yi (DeepSeek); formatting by Alex Irwin (ChatGPT); revision by Stefania Averaimo

Oncolytic viruses as anticancer agents – a review. This review discusses oncolytic viruses as a promising cancer immunotherapy. These viruses uniquely target and destroy cancer cells while stimulating anti-tumor immunity. Despite advances in viral engineering and growing clinical interest, several barriers hinder widespread clinical use. The article highlights key milestones and ongoing challenges in the field, aiming to streamline future research to achieve better patient outcomes.

Lancet 2025

PMID: 40975614

Natural killer cells for cancer therapies. This piece highlights two studies that used genome-wide CRISPR screening to investigate natural killer (NK) cell function. The goal of this research is to overcome current challenges in harnessing NK cells for cancer immunotherapy. The identified novel regulators of NK cell activity pave the way for developing more effective, next-generation NK cell-based cancer treatments.

Cancer Cell 2025

PMID: 40972573

Clinical implementation of an AI-based prediction model for decision support for colorectal cancer patients. Researchers developed, validated and implemented an AI model using real-world data to predict 1-year mortality risk in colorectal cancer surgery patients. This tool enabled personalized perioperative care pathways, where intervention intensity was matched to individual risk. In a clinical study, this approach significantly reduced complications compared to standard care and was found to be a cost-effective strategy.

Nat Med 2025

PMID: 40968272

Glycaemic control and pancreatic cancer development in patients with diabetes: a retrospective study. This large, retrospective cohort study investigated the impact of blood sugar control on pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes (T2D). Following over 450,000 patients for nearly a decade, researchers found that optimal long-term glycaemic control was significantly associated with a lower risk of developing pancreatic cancer. The findings position good glycaemic control as a potential strategy for pancreatic cancer prevention in diabetic patients.

Gut 2025

PMID: 40967833

DNA methylation to measure cancer evolution. This study introduces EVOFLUX, a method that uses naturally fluctuating DNA methylation patterns as a barcode to infer cancer evolutionary dynamics from bulk tumor sample. Applied to nearly 2,000 lymphoid cancers, it revealed vast differences in tumor growth rates and ages across subtypes. EVOFLUX showed that subclonal selection is rare and evolutionary history is a strong prognostic factor. In a key finding, it detected that the seeds of aggressive transformed leukemia

can exist decades before diagnosis, offering new insights into cancer biology and clinical behavior.

Nature 2025

PMID: 40931062

EpiAgent: A Foundation Model for single-cell epigenomics. To address the complexity of single-cell ATAC-seq data, researchers introduce EpiAgent, a foundation model pre-trained on human data. EpiAgent encodes chromatin accessibility into 'cell sentences' and uses bidirectional attention to understand cellular heterogeneity. It excels at tasks like feature extraction, cell type annotation, and data imputation. The model can also predict cellular responses to perturbations, integrate data, and perform in-silico knockouts, demonstrating its potential as a versatile tool for analyzing the epigenomic landscape.

Nat Methods 2025

PMID: 40999099

A (CD160+) T cell subtype overcomes anti-PD1 resistance in colorectal cancer. This research identifies a subset of CD8+ T cells marked by CD160 that are enriched in the ileum and resist terminal exhaustion. Transferring these CD160+ cells inhibited tumor growth in mouse models of colorectal cancer (CRC). Crucially, they were able to overcome resistance to anti-PD-1 immunotherapy by increasing progenitor-exhausted T cells within tumors. Mechanistically, CD160 signaling through the PI3K-AKT-NF-κB pathway enhances T cell cytotoxicity. The study proposes transferring CD160+ CD8+ T cells as a novel strategy to combat immunotherapy resistance in CRC.

Nat Cell Biol 2025

PMID: 40925954

Extra-chromosomal DNA and leukemia relapse. Challenging the dogma that excised signal circles (ESCs) are passively lost, this study shows they replicate and persist like other extrachromosomal DNAs. In B-cell acute lymphoblastic leukemia, high ESC numbers at diagnosis correlated with relapse. Increased ESC replication, controlled by cell-intrinsic factors, was found in pre-relapse patients. The number of mutations in relapse-associated genes increased between diagnosis and relapse and resulted from clonal expansion of cells with high ESC numbers, actively contributing to adverse disease outcomes.

Nature 2025

PMID: 40770098

Microbial metabolic pathways in immunotherapy response. Moving beyond individual bacterial species, this study shows that community-level microbial metabolic pathways are stable across individuals and can predict response to immune checkpoint blockade (ICB). They identified specific pathways linked to outcome: The methylerythritol phosphate (MEP) pathway was associated with response and T cell-mediated anti-tumor immunity, while riboflavin synthesis was linked to resistance and immunosuppression. High riboflavin levels correlated with worse survival, highlighting metabolite-mediated microbiome-immune crosstalk.

Cancer Discov 2025

PMID: 40996449

The ketogenic diet fights glioma via gut microbiome and butyrate. This study reveals the mechanism by which a ketogenic diet (KD) inhibits glioma progression. Glioma patients have reduced levels of butyrate-producing gut bacteria. The KD reshapes the gut microbiome, enriching *A. muciniphila* and increasing production of the metabolite butyrate. Butyrate activates caspase-3 in microglia, prompting an anti-tumor immune response. The anti-glioma effect of KD was abolished by antibiotics or depletion of microglial caspase-3, and restored by supplementing with butyrate or the key bacteria, highlighting the gut-brain axis as a therapeutic target.

Cancer Cell 2025

PMID: 41005305

Dietary cysteine boosts gut repair through immune-stem cell crosstalk. This research reveals how the amino acid cysteine enhances intestinal regeneration after injury. Dietary cysteine is used by gut epithelial cells to produce coenzyme A, which promotes the expansion of intraepithelial CD8+ T cells. These T cells then produce interleukin-22 (IL-22), which directly boosts the reparative capacity of intestinal stem cells. The effect was abolished when any part of this pathway was disrupted, highlighting a coupled metabolic pathway between diet, stem cells, and immune cells for tissue repair.

Nature 2025

PMID: 41034585

Microbiome-metabolome interplay in pancreatic cancer. This study reveals a distinct intratumoral microbiome in pancreatic cancer (PC) tissues, dominated by *Pseudomonas*, and significant alterations in the metabolic landscape, particularly in amino acid pathways. Correlation analysis linked *Pseudomonas* abundance with specific metabolite changes. Though further validation is needed to determine if this interaction is causal and can be therapeutically exploited, the findings suggest a relationship between the intratumoral microbiome and tumor metabolism in PC.

Mol Cancer 2025

PMID: 41039548

Epithelial-to-mesenchymal transition – a review. This extensive review covers the fundamental role of EMT, a multi-stage process central to morphogenesis and reactivated in cancer. It describes how EMT drives tumor initiation, metastasis, therapy resistance, and dormancy. The authors detail the interconnected signaling, metabolic, and epigenetic mechanisms behind its multiple intermediate states, which create a dynamic ecosystem within tumors. Understanding these aspects offers new opportunities for therapeutic intervention.

Cell 2025

PMID: 41043405

Targeting epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. This review discusses recent advances in understanding epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in cancer, emphasizing it is not a simple binary switch but a spectrum of multiple intermediate states. These distinct EMT states, residing in specific niches, are controlled by different oncogenic mutations, signaling pathways, epigenetic regulators and microenvironmental cues. The authors highlight how EMT contributes to therapy resistance, metastasis, and cover new pharmacological strategies being developed to target these various EMT states in the clinical setting.

Nat Rev Cancer 2025

PMID: 40999060

Stromal senescence in age-related cancer. This review explores how senescent stromal cells in the tumor microenvironment contribute to the increased cancer risk associated with aging. While cell-autonomous mutations are important, age-related changes in the stroma are critical partners in transformation and therapy response. The authors discuss open questions, such as whether senescence has different effects in aged vs. young tissue, and note that cellular senescence likely encompasses multiple distinct states, with a focus on the role of senescent fibroblasts.

Nat Rev Cancer 2025

PMID: 40760053

NNMT inhibition to restore anti-tumor immunity. This study identifies Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) as a key regulator in cancer-associated fibroblasts (CAFs). In ovarian cancer, NNMT drives epigenetic changes that lead to the recruitment of immunosuppressive myeloid cells and exclusion of CD8+ T cells. Knocking out *Nnmt* in mice impaired tumor growth across multiple models. The researchers developed a potent NNMT inhibitor that reduced tumor burden and metastasis, and restored the efficacy of immune checkpoint blockade by reversing this immunosuppressive mechanism, presenting NNMT as a promising therapeutic target.

Nature 2025

PMID: 40702186

Targeting the ubiquitin system to overcome radiotherapy resistance. This review examines how the ubiquitin system orchestrates radiotherapy resistance by controlling DNA repair, metabolism, and immune evasion. The diversity of ubiquitin chain types creates distinct resistance mechanisms but also offers targetable vulnerabilities to restore radiotherapy sensitivity. While targeting E3 ligases and deubiquitinases shows promise, clinical translation faces challenges. The unique reversibility and complexity of the ubiquitin code, through new technologies like PROTACs, make it a promising focus for next-generation radio-sensitization strategies.

Mol Cancer 2025

PMID: 41039553

EZH2 promotes chromosomal instability in breast cancer. This study uncovers a direct role for the EZH2 methyltransferase in driving chromosomal instability (CIN) in triple-negative breast cancer. EZH2 expression correlates with CIN, and its inhibition suppresses it. Mechanistically, EZH2 represses Tankyrase (TNKS), leading to centrosome overduplication and multipolar mitosis, exacerbating CIN. In vivo, the anti-metastatic effect of EZH2 inhibitors is linked to CIN suppression, establishing them as the first therapeutics capable of directly targeting this cancer-driving process.

Cancer Discov 2025

PMID: 41036949

Predicting docetaxel benefits in prostate cancer. Analyzing tumors from over 1,500 patients in phase 3 trials, this study found that transcriptome classifiers can predict the beneficial effects of docetaxel chemotherapy in advanced prostate cancer patients and could be clinically implemented to improve patient management. In particular, high tumor proliferation was associated with poorer survival, while androgen receptor signaling correlated with longer survival. A transcriptome-based classifier of PTEN inactivation identified metabolically perturbed metastatic cancers that had shorter survival with hormone therapies but were more sensitive to docetaxel.

Cell 2025

PMID: 40865526

BLTP2 regulates membrane fluidity and cancer aggressiveness. The protein BLTP2 –localized at the endoplasmic reticulum-plasma membrane contact sites– transports phosphatidylethanolamine (PE) to the plasma membrane, maintaining its fluidity. This function is critical for cancer cell aggressiveness, as high BLTP2 expression promotes growth and metastasis in triple-negative breast cancer by sustaining a fluid membrane.

Nat Cell Biol 2025

PMID: 40579455

Extracellular vesicles drive liver premetastatic niche in colorectal cancer by lipid dysregulation. Extracellular vesicles (EVs) from highly metastatic colorectal cancer cells are enriched with lipids that cause fat accumulation in the liver. This lipid-rich environment creates a premetastatic niche, promoting future liver metastasis, which can be prevented by inhibiting fatty acid synthesis in the tumor.

Gut 2025.

PMID: 40562522

Non-canonical oncogenic role of STK3 in gastric cancer. Contrary to its typical tumor-suppressor role, STK3 is upregulated by YAP1 in gastric cancer and promotes tumor stemness and progression. It activates the Wnt pathway by phosphorylating and degrading GSK-3 β , and targeting it with aminopterin shows therapeutic potential.

Mol Cancer 2025

PMID: 40604818

Clonal evolution after stem cell transplant. Chemotherapy, particularly melphalan, accelerates the aging of the hematopoietic system by increasing mutations and reducing clonal diversity in stem cells. This creates an oligoclonal landscape that can evolve into therapy-related myeloid neoplasms, tracing back to a single pre-existing clone.

Nat Genet 2025

PMID: 40596442

TIM3 mediates immune evasion in micrometastases. TIM3 is highly expressed on breast cancer cells during the early micrometastasis stage. It promotes survival, stemness, and immune escape by activating β -catenin/IL-1 β signaling to recruit immunosuppressive cells and exclude CD8 $^{+}$ T cells, making it a promising early intervention target.

Cancer Cell 2025

PMID: 40645187

Multomics tumor profiling for treatment guidance – a proof of concept. The TuPro study demonstrates that comprehensive, multomics tumor profiling from a single biopsy is clinically feasible within a practical

timeframe. These data informed treatment recommendations and were associated with promising response rates in advanced melanoma patients receiving personalized therapy.

Nat Med 2025

PMID: 40425842

Tamoxifen-induced PI3K activation in uterine cancer. Tamoxifen causes uterine cancer not primarily by mutagenesis but by directly activating the PI3K signaling pathway in uterine tissue. This activation acts as a non-genetic driver, eliminating the selective pressure for common PIK3CA mutations seen in spontaneous uterine cancers.

Nat Genet 2025

PMID: 40846762

TCR-engineered T cells targeting a beta-catenin mutation eradicate solid tumors. T cell receptors (TCRs) were developed to target a common beta-catenin mutation (S37F). TCR-engineered T cells effectively killed tumor cells with this mutation in preclinical in vitro and in vivo models, offering a promising immunotherapy for multiple solid cancer types.

Nat Immunol 2025

PMID: 40866620

PPP2R1A mutations improve immunotherapy response. Patients with PPP2R1A mutations across various cancers exhibited significantly improved survival after immune checkpoint blockade. These mutations create a more immunogenic tumor microenvironment with enhanced T cell activity, suggesting PPP2R1A inhibition could be a strategy to boost immunotherapy.

Nature 2025.

PMID: 40604275

ctDNA biomarkers for prostate cancer treatment. Within the TheraP trial, analyses of circulating tumor DNA (ctDNA) revealed that low levels of ctDNA before treatment predicted better response and progression-free survival with [177Lu]Lu-PSMA-617 therapy over chemotherapy (cabazitaxel), identifying a potential biomarker for patient selection.

Nat Med 2025

PMID: 40425844

Parallel genomic and transcriptomic profiling in single cells. The wellDR-seq method simultaneously sequences the genome and transcriptome of thousands of single cells from breast tumors. This revealed ancestral subclones, complex relationships between copy number changes and gene expression, and lineage trajectories during cancer progression.

Cell 2025

PMID: 40912251

ctDNA guides the timing of CDK4/6 inhibitor therapy. Analysis of the SONIA trial showed that patients with high levels of ctDNA (high aneuploidy score) before treatment benefited significantly from receiving a CDK4/6 inhibitor in first-line treatment, while those with low ctDNA did not, providing a biomarker to personalize treatment sequencing.

Nat Med 2025

PMID: 40908356

Smoking-induced pancreatic cancer – a mechanistic understanding. Cigarette smoke chemicals activate the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in CD4+ T cells within the pancreas, polarizing them into immunosuppressive TH22 and Treg cells. This suppresses anti-tumor immunity and promotes the initiation and progression of pancreatic cancer.

Cancer Discov 2025

PMID: 40905825

Targeting dormant cancer cells to prevent recurrence. Results of a phase 2 trial (CLEVER) showed that using hydroxychloroquine (HCQ) and/or everolimus (EVE) in breast cancer survivors with detectable dormant tumor cells (DTCs) was feasible and significantly reduced DTC burden, suggesting a potential strategy to prevent recurrence by targeting minimal residual disease.

Nat Med 2025

PMID: 40897974

SDR-seq – Linking genotype to phenotype in single cells. SDR-seq is a new method that jointly sequences targeted DNA loci and the transcriptome in single cells. It directly links genetic variants (coding and noncoding) to their functional effects on gene expression within individual cells, providing a useful tool for studying cancer and genetic regulation.

Nat Methods 2025

PMID: 40890552

DNA methylation and genomic alterations in lung cancer evolution. This study integrates DNA methylation with genomic data in lung cancer evolution. It shows how methylation heterogeneity and specific hypermethylation events cooperate with genomic alterations like copy number alterations to drive tumor progression through dosage compensation and silencing of key genes.

Nat Genet 2025

PMID: 40931149

Respiratory infections awaken dormant cancer cells. Influenza and SARS-CoV-2 infections can reactivate dormant breast cancer cells in the lungs via IL-6-mediated inflammation, leading to rapid metastatic outbreak. Experimental data coincide with human data showing increased cancer mortality and lung metastasis risk after SARS-CoV-2 infection.

Nature 2025

PMID: 40739350

High-protein diets sensitize tumors to therapy. High-protein diets inhibit tumor growth and overcome drug resistance through the activation of S6K1, which phosphorylates AKT, leading to its aggregation and TRAF5-mediated degradation. This dampens oncogenic AKT signaling, sensitizing liver cancer to chemotherapy.

Gut 2025

PMID: 40379466

An AI biomarker for EGFR mutation in lung cancer. This study developed a computational pathology biomarker using AI on standard histology slides to predict EGFR mutations in lung adenocarcinoma. Trained on a large international dataset, the model showed high accuracy on primary and metastatic specimens. A prospective silent trial confirmed its real-world utility, demonstrating that an AI-assisted workflow could reduce the need for rapid molecular tests by up to 43% while maintaining clinical performance standards.

Nature medicine 2025

PMID: 40634781

Silent trials are prospective clinical studies aimed at evaluating an AI model on a prospectively enrolled patient cohort, in real-time. Clinicians involved in the study are typically blinded to predictions to avoid any influence on their clinical decision-making.

Fructose metabolism-promoted tumor-stroma crosstalk in colorectal cancer. This research reveals a dual role for fructose in colorectal cancer (CRC) progression. Fructose is metabolized by both cancer cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs). Fructose enhances CAF proliferation, while cancer cells using fructose release metabolites that upregulate CXCL14 in CAFs. This fructose-driven crosstalk promotes tumor migration and metastasis, with high GLUT5 expression correlating with poorer outcomes.

Gut 2025

PMID: 40935617

The evolutionary trade-off between cancer suppression and ageing. This perspective proposes that evolution of longevity is constrained by cancer suppression. Mechanisms like telomere shortening and senescence prevent cancer but impair tissue regeneration later, thus linking tumour suppression to ageing.

Nature reviews. Cancer 2025

PMID: 40859047

Urinary proteomics predicts immunotherapy response in biliary tract cancer. This work pioneers urinary proteomics to predict response to ICIs in biliary tract cancer. A 4-protein machine learning model predicted durable benefit and was independently validated. Longitudinal changes mirrored immune microenvironment remodeling, with PTPN13 linked to pro-apoptotic states promoting response.

Gut 2025

PMID: 41151791

Nanomaterial-based microbiome modulation for breast cancer therapy. This review explores nanomaterial-based strategies to modulate the microbiome in breast cancer, including pathogen elimination, bacterial membrane-coated platforms, and multifunctional systems that reshape the tumor microenvironment while preserving beneficial microbes.

Molecular cancer 2025

PMID: 41168838

The expanding role of AI in cancer research and care. This review outlines how AI is transforming oncology—from elucidating biological mechanisms to predicting outcomes from clinical/genomic data and analyzing epidemiological datasets. Ethical deployment can accelerate research and improve outcomes.

Molecular cancer 2025

PMID: 41168799

A transcription factor switch drives pancreatic cancer progression. This study identifies a switch between HNF4G and FOXA1 transcription factors driving PDAC progression. HNF4G dominates in primary tumors; later, FOXA1 derepression triggers metastatic programs, controlled by molecular compartmentalization.

Nature genetics 2025

PMID: 41168397

Epigenetic regulation of translation in hypoxia. This study shows hypoxia induces widespread TSS changes via H3K4me3 remodeling, independent of HIF1. These changes alter 5'UTRs and selectively modulate protein translation, enhancing production of metabolic adaptation genes.

Nature cell biology 2025

PMID: 41102449

Circulating tumor cells for tracking cancer biology. CTCs provide a non-invasive source of intact tumor cells, enabling analysis of proteins and RNA to understand tumor biology, metastasis, evolution, and therapy response, surpassing the molecular limits of ctDNA.

Cancer discovery 2025

PMID: 40825223

The role of CTCs in digestive system cancer metastases. CTCs are key mediators of hematogenous spread in colorectal and digestive cancers. Understanding their role in invasion–metastasis cascades is essential for early detection, prevention, and therapeutic targeting.

Molecular cancer 2025

PMID: 41044624

Whole-genome sequencing for breast cancer prognostication. A WGS study of 2,445 breast tumors revealed prognostic genomic features—structural variation burden, APOBEC signatures, TP53 drivers—especially in ER+/HER2– disease, supporting a two-step precision oncology model.

The Lancet. Oncology 2025

PMID: 41072453

Neuron-cancer pseudo-synapses promote pancreatic cancer growth. This study uncovers pseudo-synaptic structures between sensory nerves and pancreatic cancer cells. GRIN2D-enriched NMDA receptors respond to neuronal glutamate, promoting tumor growth; blocking this axis improved survival.

Cancer cell 2025

PMID: 41005304

AI-driven methodologies in microbiome research. This review shows how AI handles complexity of microbiome datasets, extracting patterns on microbe dynamics and host interactions, with applications in diagnostics, therapeutics, and engineered microbiome interventions.

Gut 2025

PMID: 40983504

The complex pharmacology of antibody-drug conjugates. This review details how ADC components affect distribution, efficacy, toxicity, and immune activation, guiding design of next-generation ADCs and combination therapies.

Nature reviews. Cancer 2025

PMID: 41039110

Neurotransmitters in resistance to immune checkpoint inhibitors. This article reviews how neurotransmitters modulate TME immune regulation, contributing to resistance to ICIs. Targeting neurotransmitter pathways may overcome resistance and enhance therapy.

Molecular cancer 2025

PMID: 40790592

IL-8/CXCR2 Drives Immune Evasion in Neuroendocrine Prostate Cancer via Metabolic Reprogramming. This study shows IL-8/CXCR2 signaling reprograms NEPC metabolism to elevate CD47 via acetylation/palmitoylation and membrane localization, protecting cells from macrophage phagocytosis. It also recruits CD36+ M2 macrophages; CXCR2 inhibition restores phagocytosis and reduces tumor growth.

Molecular cancer 2025

PMID: 41163221

MAGIC Platform Dissects Real-Time Chromosomal Instability in Human Cells. MAGIC integrates live imaging, machine learning, and single-cell genomics to track new chromosomal abnormalities. Dicentric chromosomes initiate instability; TP53 loss doubles CA rates; induced breaks show varied outcomes.

Nature 2025

PMID: 41162705

A Novel Liposomal Anthracycline Overcomes Drug Resistance in Preclinical Models. Researchers developed PyDau, a daunorubicin derivative with up to 1000-fold higher cytotoxicity. Liposomal LiPyDau mitigates toxicity and shows strong efficacy, including in resistant tumors, via DNA crosslinking and irreversible damage.

Molecular cancer 2025

PMID: 41146188

Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of T Cell Exhaustion in Cancer Immunotherapy. This review details transcriptional and epigenetic programs driving T cell exhaustion, limiting ICI and CAR-T efficacy. Understanding these mechanisms is essential for next-generation immunotherapies.

Nature reviews Cancer 2025

PMID: 41145849

Cancer-associated fibroblasts (CAFs), pre-metastatic niche and metastases. In this review, the authors discuss the current understanding of the role of CAFs in the formation of the pre-metastatic niche (PMN), namely, CAF involvement in shaping inflammation, extracellular matrix, vascular permeability and all the factors that make the microenvironment prone to metastasis growth, through the modulation of extracellular vesicles, cell pathways and cell metabolism. They also cover the development of CAF-targeted therapeutic strategies, and the interplay among the different CAF subtypes and stromal cells in the PMN.

Mol Cancer 2025

PMID: 41063157

notes...

Online the CTO [magazine](#) -
September 2025 (Italian only)

joint ABCD–SIBBM National Ph.D.
[Meeting](#) 2026
Ferrara (Italy)
February 5 → 7 2026

[Career feature](#) -
Connecting research and
clinical practice: training
the next generation of
translational scientists

[Lessons from a long road to a
first-author paper](#) (*from
Nature*)

[The future of AI](#) –
a Nature supplement



DIAMO IL BENVENUTO A

WE WELCOME

Aguiar Medina Anthony, PhD Student, Pelicci Group; **Barin Ersilia**, Post doc, Natoli Group; **Barreca Marco**, Post doc, Diagnostica Molecolare Avanzata; **Cat Betul**, Technician, Bonaldi Group; **De Benedetti Sara**, PhD Student, Pelicci Group; **Ejlli Ornella**, Undergraduate Student, Minucci Group; **Falco Marta**, Post doc, Di Fiore Group; **Giovine Caterina**, PhD Student, Pasini Group; **Gravina Teresa**, Post doc, Pelicci Group; **Grossi Elena**, Post doc, Scaffidi Group; **Javadi Namin Mohammadreza**, Fellow, Diagnostica Molecolare Avanzata; **Matarrese Francesca**, Temporary, Pece Group; **Moschetti Giorgia**, Administrative, TT Office; **Paternoster Costanza**, Post doc, Diagnostica Molecolare Avanzata; **Polimeni Benedetto**, Post doc, collaborator; **Pierini Laura**, Fellow, Gandini Group; **Raineri Maria**, Temporary, Pece Group; **Ricci Giulia**, Post doc, Natoli Group; **Rimoldi Rebecca**, Undergraduate Student, PG Pelicci Group; **Schena Simone**, Fellow, Gandini Group; **Schuster Hanna**, PhD Student, Cavallaro Group; **Terzi Sophia Anna Vittoria**, Fellow, Crystallography Unit; **Tresso Anna**, Fellow, Cavallaro Group; **Vultaggio Stefania**, TT Office; **Wierzbinska Maja Edyta**, PhD Student, Bonaldi Group; **Zancuoghi Arianna**, PhD Student, Nezi Group; **Zurru Antony**, Undergraduate Student, Bonaldi Group.

Cover image (by Tiziana Bonaldi, Roberta Noberini, Giulia Robusti, Alessandro Vai):

The cover image schematically depicts the mass-spectrometry-based workflow for breast cancer profiling and the resulting characterization of histone post-translational modifications in healthy and tumoral breast tissues across different molecular subtypes.

Tiziana Bonaldi, Roberta Noberini, Giulia Robusti, Alessandro Vai:

Tiziana Bonaldi (PhD) is tenured group leader at IEO, head of the *Nuclear Proteomics to Study Gene Expression Regulation in Cancer* research group at the Department of Experimental Oncology. Her research activities aim at leveraging mass spectrometry-based proteomics to investigate epigenetic regulation of gene expression in cancer, with particular focus on dissecting the role of post-transcriptional modifications (both on histone and non-histone proteins).

Roberta Noberini (PhD) is a staff scientist in the Bonaldi's group. She earned her PhD in Biochemistry and Molecular Biology from the University of Parma in 2008, conducting most of her research at the Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute in La Jolla, California, where she later worked as a postdoctoral associate and staff scientist until 2012.

Giulia Robusti received her PhD in Molecular Oncology from the European School of Molecular Medicine (SEMM) in 2023 and is now a PostDoc in Tiziana Bonaldi's lab.

Alessandro Vai is a PhD student in the European School of Molecular Medicine (SEMM).

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, Tiziana Bonaldi, Sara Gandini, Luisa Lanfranccone, Roberta Noberini, Stefano Santaguida, Paola Scaffidi, Martin H Schaefer (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO); Giuseppe Curigliano (European Institute of Oncology); Emanuela Ottolina (IEO communication office); [Alex Irwin](#) (ChatGPT AI), [Ai Yi](#) (DeepSeek AI).

Consulting Board:

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