



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2022 Contributo percepito € 8.519.283,69
Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE: ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	Identità cellulare e fenotipi adattativi nel cancro	464.509,03	919.215,50	01/01/2024	36 mesi
2	Difetti nella mitosi e cancro: definizione e targeting dei meccanismi molecolari	432.553,20	855.978,20	01/01/2024	36 mesi
3	Meccanismi molecolari di resistenza e disseminazione metastatica	405.103,36	801.657,80	01/01/2024	36 mesi
4	Caratterizzazione di campioni clinici di tumore ovarico - un approccio proteomico	218.663,37	432.712,27	01/01/2024	36 mesi
5	Il metabolismo come target terapeutico	312.182,36	617.776,72	01/01/2024	36 mesi
6	Biomarcatori, strumenti prognostici e nuovi trattamenti	921.566,36	1.823.684,85	01/01/2024	36 mesi
7	Il microbioma intestinale come target diagnostico e terapeutico in oncologia	312.364,45	618.137,05	01/01/2024	36 mesi
8	Studio dei determinanti genetici e metabolici di efficacia delle immunoterapie basate su cellule T e sviluppo di terapie basate su fonti cellulari innovative in combinazione con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi	374.477,27	741.051,92	01/01/2024	36 mesi
9	Analisi traslazionale dei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici discussi al Molecular Tumor Board (MTB)	181.258,44	358.691,77	01/01/2024	36 mesi
10	Il progetto radiomica: integrazione tra le diverse aree di imaging per nuovi modelli prognostici e predittivi in Oncologia	1.241.217,95	2.456.242,40	01/01/2024	36 mesi
11	Intelligenza artificiale per sistemi di supporto alla decisione per la terapia del cancro all'ovaio	628.090,69	1.242.926,74	01/01/2024	36 mesi
12	Terapia con radioligandi nel trattamento di neoplasie solide	184.433,50	364.974,89	01/01/2024	36 mesi
13	Prevenzione oncologica personalizzata	727.955,72	1.440.549,35	01/01/2024	36 mesi
14	Il progetto protonterapia: verso una nuova radioterapia di precisione	565.508,33	1.119.082,70	01/01/2024	36 mesi
15	La chirurgia oncologica mini-invasiva, un insieme di tecniche per ridurre l'impatto dell'intervento chirurgico e consentire un più precoce ritorno del paziente alle normali attività	886.541,73	1.754.374,72	01/01/2024	36 mesi
16	Terapia medica personalizzata in oncologia: integrazione di profili molecolari, scienze multi-omiche e dati clinici	662.857,93	1.311.727,53	01/01/2024	36 mesi

Assegnazione risorse 5xmille
Campagna 2022
Progetti

Progetto 1. Identità cellulare e fenotipi adattativi nel cancro

La cromatina è il centro di controllo dell'espressione genica che stabilisce anche l'identità cellulare. Molti modificatori della cromatina sono essenziali per il normale sviluppo e sono spesso deregolati nelle malattie umane, tra cui il cancro. In questo contesto, le nostre attività sperimentali si articoleranno nei seguenti sottoprogetti:

1a. Sfruttare la regolazione dell'identità cellulare mediata dal complesso Polycomb per interferire con la progressione del tumore. BAP1, membro della famiglia di regolatori della cromatina *Polycomb*, è la componente enzimatica del complesso multiproteico chiamato *Polycomb Repressive-Deubiquitinase* (PR-DUB) ed è responsabile della deubiquitinazione dell'istone H2A (H2Aub1). Mutazioni di PR-DUB sembrano favorire l'insorgenza di diversi tumori, tramite meccanismi non ancora pienamente compresi. I nostri precedenti studi hanno dimostrato che la funzione centrale del complesso PR-DUB è quella di prevenire l'accumulo diffuso di H2Aub1, concentrando la loro localizzazione a livello di promotori specifici e di fatto amplificando l'effetto del complesso *Polycomb Repressive 1* (PRC1), generalmente associato alla repressione trascrizionale di numerosi geni coinvolti nello sviluppo e nel ciclo cellulare. In questo scenario, ci proponiamo di verificare il ruolo di questo meccanismo nella regolazione dell'identità cellulare in modelli in vivo rilevanti per il paziente, al fine di scoprire le implicazioni dirette nello sviluppo del cancro. In particolare, nella prima fase del progetto (1) caratterizzeremo le due attività, PRC1.3/5 (sottocomplesso di PRC1, principale responsabile dell'accumulo diffuso di H2Aub1 derivante dall'inattivazione di BAP1) e PR-DUB, e definiremo gli effetti a valle dovuti alla deposizione di H2Aub1 (ad esempio, l'alterazione dell'associazione alla cromatina di specifici regolatori e le variazioni delle modifiche post-traduzionali degli istoni), testando il potenziale di una strategia di intervento basata sull'inibizione mirata di PRC1.3/5 per contrastare l'effetto oncogenico delle mutazioni di BAP1 e del conseguente accumulo di H2Aub1, (2) analizzeremo la rilevanza *in vivo* di questi meccanismi, usando l'intestino adulto come modello, collegando la regolazione dei livelli di H2Aub1 al controllo dell'omeostasi e della rigenerazione tissutale, e (3) trasleremo queste conoscenze in modelli tumorali, convalidando la rilevanza di questi meccanismi nel sostenerne la crescita, nell'ottica di evidenziare vulnerabilità molecolari.

1b. I regolatori epigenetici nel cancro. I regolatori epigenetici sono frequentemente mutati, sia nei tumori solidi che nelle neoplasie ematologiche e, collettivamente, sono tra i geni più mutati in pazienti oncologici. Abbiamo recentemente scoperto che molte di queste mutazioni vengono acquisite durante la crescita dei tumori e favoriscono l'evoluzione e la progressione della malattia, conferendo la capacità di tollerare stress ambientali quali mancanza di nutrienti e ossigeno. Risultati preliminari indicano che mutazioni in diversi regolatori epigenetici promuovono anche resistenza secondaria a stress terapeutico, ma che allo stesso tempo creano delle vulnerabilità che possono essere sfruttate per bloccare le recidive e migliorare la prognosi per i pazienti. In questa prima fase del progetto, utilizzando vari modelli di tumore (polmone, mammella, pancreas e cervello) e approcci di genetica e genomica, esamineremo come mutazioni in due modificatori della cromatina (p300 e EZH2) e un rimodellatore della cromatina (SMARCA2) creino fenotipi adattativi a terapie mirate, con lo scopo di individuare meccanismi generali di resistenza, indipendenti dal tipo di neoplasia e dall'agente terapeutico usato.

Progetto 2. Difetti nella mitosi e cancro: definizione e targeting dei meccanismi molecolari

Difetti nella segregazione mitotica delle cellule tumorali sono spesso associati ad aneuploidia, l'alterato numero di cromosomi caratteristico dei tumori. Una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari che determinano difetti nella segregazione mitotica e aneuploidia potrebbe offrire spunti per lo sviluppo di farmaci antitumorali. In tale contesto, la nostra ricerca si suddivide nei tre sottoprogetti di cui di seguito.

2a. Caratterizzare e sfruttare l'aneuploidia nel cancro. Oltre il 90% dei tumori solidi mostra aneuploidia. Oltre agli effetti a livello genetico, l'aneuploidia causa una condizione generale di stress cellulare, indipendente dal cromosoma coinvolto. L'instaurarsi di questa condizione potrebbe quindi essere considerato un punto debole della cellula tumorale, sfruttabile a scopo terapeutico, attraverso un approccio innovativo alla cellula tumorale aneuploide. Nell'ambito di questo sottoprogetto ci proponiamo di: i) identificare i *pathway* cellulari alterati nelle cellule aneuploidi, e ii) identificare i processi molecolari che la cellula aneuploide sfrutta per adattarsi e sopravvivere. Inizialmente, analizzeremo, con approcci di biologia molecolare e *gene editing*, i meccanismi responsabili dell'attenuazione del danno al DNA nelle cellule aneuploidi, sfruttando un panel di linee cellulari umane, aneuploidi, recentemente generate, che si distinguono l'una dall'altra solo per la presenza di uno specifico cromosoma.

2b. Identificare i fattori che inducono l'aneuploidia. Le alterazioni del numero di cromosomi o del numero di copie di parti di essi (*copy number alterations*, CNA) sono una caratteristica dei tumori. Tuttavia, ad oggi non è chiaro quali siano i fattori che controllano la frequenza delle CNA. Nell'ambito del sottoprogetto, sfrutteremo modelli avanzati di *machine learning* che studiano i fattori potenzialmente responsabili delle CNA in contesti differenti, come i diversi tipi di tumore o i diversi stadi della progressione tumorale, per identificare quelli di fatto coinvolti, le regioni genomiche più e meno predisposte a CNA, così come i fattori che inducono l'aneuploidia. In particolare, nella prima fase del sottoprogetto, integreremo 15.000 genomi tumorali di nove tipi di tumore, utilizzando ampi database e studi individuali, al fine di individuare i driver di CNA e i geni tumorali implicati.

2c. Caratterizzazione e targeting dei meccanismi di omeostasi intestinale in condizioni tumorali. Il cancro coloretale (CRC) è tra le principali cause di mortalità nei paesi industrializzati. L'elevato tasso di recidive influisce significativamente sull'efficacia del trattamento e dipende in gran parte dalla presenza di cellule staminali tumorali capaci di iniziare la crescita neoplastica. Recenti studi hanno stabilito un ruolo importante del *signaling Wnt/Beta-catenina* nella progressione del CRC. Tuttavia, data la molteplicità delle funzioni essenziali della via di Wnt nell'omeostasi tissutale e nella rigenerazione, la sua inibizione farmacologica a scopi terapeutici ha finora avuto scarso successo per i gravi effetti collaterali. La comprensione molecolare di ciò che distingue l'attivazione fisiologica da quella patologica del segnale Wnt è quindi fondamentale per progettare terapie mirate con effetti collaterali tollerabili. L'obiettivo di questa prima fase del progetto è di definire i meccanismi molecolari che regolano la proliferazione Wnt-dipendente nelle nicchie delle cellule staminali intestinali e fornire informazioni sull'impatto del segnale Wnt sull'omeostasi intestinale in contesti fisiologici e neoplastici. A tal fine, ci concentreremo su nuovi interattori di β -catenina recentemente identificati così da individuare vulnerabilità specifiche del cancro nella segnalazione Wnt, attraverso un approccio multidisciplinare in organoidi intestinali murini, con biochimica e biologia strutturale ad alta risoluzione.

Progetto 3. Meccanismi molecolari di resistenza e disseminazione metastatica

La disseminazione metastatica e la chemio-resistenza rappresentano due delle sfide principali della ricerca oncologica odierna. L'identificazione degli attori molecolari e dei processi cellulari coinvolti consentirebbe di disegnare approcci terapeutici mirati nuovi ed efficaci. In questo contesto, porteremo avanti i seguenti sottoprogetti:

3a. Descrizione del fenotipo pro-metastatico delle cellule del tumore al seno chemio-resistenti.

Abbiamo precedentemente utilizzato un approccio di *lineage tracing* per effettuare un'analisi clonale della progressione tumorale tramite marcatura con "*barcode*" (brevi sequenze uniche di DNA che si integrano nel genoma permettendo di seguire il destino della progenie cellulare), che ci ha permesso di definire alcuni meccanismi cellulari e molecolari della metastatizzazione. Procederemo quindi sfruttando i protocolli e i sistemi analitici già messi a punto per analizzare i determinanti di metastatizzazione in una condizione diversa, ovvero in presenza dello stress rappresentato dal trattamento chemioterapico. A questo scopo: i) genereremo un modello murino di tumore al seno che ricapitola la malattia stabile durante chemioterapia neo-adiuvante, ii) analizzeremo la composizione clonale del tumore primario e delle metastasi e valuteremo il modo in cui evolve in seguito al trattamento chemioterapico, e iii) attraverso l'analisi trascrizionale su singola cellula valuteremo l'eventuale acquisizione di specifici tratti trascrizionali da parte delle cellule tumorali che sopravvivono alla chemioterapia.

3b. Caratterizzazione clonale delle cellule leucemiche sottoposte a trattamento chemioterapico.

Al fine di approfondire i tratti distintivi associati con la capacità delle cellule tumorali di sopravvivere alla chemioterapia, effettueremo un'analisi clonale e trascrizionale delle cellule leucemiche chemio-resistenti. A questo scopo i) genereremo modelli *human-in-mouse* di leucemia mieloide acuta chemio-resistente, e ii) analizzeremo, in questi modelli, la dinamica clonale della leucemia, dalla malattia primaria alla recidiva.

3c. Caratterizzazione della mitosi in cellule con lesioni al DNA.

Uno dei meccanismi attraverso i quali agiscono i trattamenti oncologici è l'induzione di danni al DNA. Nelle cellule normali, questo processo attiva meccanismi di sorveglianza che inibiscono la divisione cellulare, fornendo il tempo e le condizioni necessarie per la riparazione dei danni. Al contrario, le cellule tumorali, incapaci di riparare efficacemente il danno subito, vanno incontro ad un arresto prolungato del ciclo cellulare che porta infine alla loro morte. Tuttavia, alcune cellule riescono a sfuggire a tale arresto e continuano a proliferare nonostante la presenza di lesioni nel DNA. Questa popolazione cellulare potrebbe contribuire allo sviluppo della resistenza terapeutica; i tumori resistenti al trattamento presentano infatti spesso una complessa organizzazione genomica e le cellule che si dividono con DNA lesionato generano una maggiore complessità genomica. Utilizzando il lievito gemmante *Saccharomyces cerevisiae* come sistema modello, abbiamo precedentemente identificato, in cellule esposte ad agenti genotossici, mutanti incapaci di completare la mitosi in presenza di danno. Questi ultimi presentano difetti nella segregazione dei cromosomi e nell'allungamento del fuso mitotico. Per completare la fase qualitativa di questo progetto, tramite un approccio multidisciplinare che include genetica, biologia cellulare, biochimica, genomica, proteomica e microscopia, ripeteremo l'analisi condotta in presenza di agenti genotossici diversi da quelli utilizzati finora, al fine di identificare fattori specifici per ciascuna fonte di danno e fattori trasversali a tutti gli agenti.

Progetto 4. Caratterizzazione di campioni clinici di tumore ovarico – un approccio proteomico

L'analisi proteomica basata su spettrometria di massa si è rivelata un approccio estremamente potente in ambito clinico, per l'identificazione di nuovi biomarcatori di malattia, che consentano una diagnosi accurata, una stratificazione efficace dei pazienti, così da guidare le scelte di trattamento, e per la definizione dei meccanismi di malattia. In questo contesto, le nostre attività includeranno una fase di sviluppo tecnologico, una fase investigativa volta a identificare meccanismi molecolari critici, e una fase traslazionale/applicativa, con lo scopo di sfruttare in ambito clinico i progressi fatti. In particolare, ci focalizzeremo sull'ottimizzazione tecnologica della piattaforma di spettrometria di massa messa a punto negli anni precedenti (a) e sul successivo sfruttamento di questa piattaforma per effettuare una caratterizzazione della metilazione delle proteine in campioni clinici di tumore ovarico (b, c) al fine di definirne il ruolo nella risposta adattativa delle cellule tumorali esposte allo stress rappresentato dalla terapia.

4a. Ottimizzazione della piattaforma di metil-proteomica basata su spettrometria di massa.

Nell'ambito di questo sottoprogetto, ci focalizzeremo sull'ottimizzazione della piattaforma al fine di ovviare alle attuali difficoltà tecniche, così da poter espandere il suo ambito applicativo ad un gran numero di condizioni sperimentali e di modelli, inclusi quelli maggiormente rilevanti dal punto di vista clinico (ad esempio, cellule tumorali primarie, colture organotipiche, campioni tissutali di pazienti). In particolare, ottimizzeremo i nostri protocolli affinché consentano l'analisi metil-proteomica su campioni estremamente piccoli. La quantità limitata di materiale di partenza disponibile è infatti uno dei principali fattori limitanti di questo tipo di analisi, che aumentano i costi associati e la durata degli esperimenti. Introduciamo inoltre strategie innovative di proteomica quantitativa (*Tandem Mass Tag*). Infine, metteremo a punto un *workflow* per analizzare in maniera combinata la metilazione e la fosforilazione delle proteine, così da poter analizzare il *crosstalk* tra i *pathway* coinvolti.

4b. Analisi meccanicistica - Definizione dei meccanismi molecolari e dei processi cellulari regolati dalle proteine metilate. Sfrutteremo la piattaforma di proteomica basata su spettrometria di massa per la caratterizzazione funzionale dei peptidi metilati, e degli enzimi responsabili della metilazione, nella risposta adattativa delle cellule tumorali in presenza dello stress rappresentato dalla chemioterapia con platino, in campioni di tumore ovarico. Ciò consentirà di rivelare in che modo le cellule del tumore ovarico sfruttano la plasticità metil-proteomica – ovvero la dinamica metilazione e de-metilazione delle proteine – per sopravvivere alla chemioterapia ed alimentare la crescita del tumore. La chemioresistenza è infatti un fattore che contribuisce in maniera significativa all'elevato tasso di mortalità dei pazienti con questo tipo di tumore. In particolare, analizzeremo: i) il modo in cui la metilazione delle proteine influisce sull'interazione RNA-RNA *binding proteins* e il modo in cui la dinamica di questa interazione, modulata dalla metilazione delle proteine, regola la transizione delle cellule del tumore ovarico verso l'acquisizione di un fenotipo chemioresistente, e ii) il ruolo delle metil-proteine (e degli enzimi responsabili della metilazione) nella risposta cellulare al danno al DNA.

Progetto 5. Il metabolismo come target terapeutico

Le alterazioni del metabolismo rappresentano uno dei tratti distintivi delle cellule tumorali. In molti tumori, è stata dimostrata un'associazione tra obesità e neoplasia; in diversi tipi di tumore l'obesità promuove una condizione di infiammazione cronica ed è considerata un fattore di rischio per la progressione tumorale e la formazione di metastasi. Studi recenti indicano tuttavia che nelle condizioni di infiammazione cronica che accompagnano l'obesità, l'immunoterapia abbia un effetto più marcato. In questo scenario, caratterizzare i meccanismi alla base delle alterazioni del metabolismo tumorale è di fondamentale importanza per poter interferire con essi in chiave terapeutica. Le nostre attività di ricerca si focalizzeranno quindi sui seguenti tre sottoprogetti.

5a. Il metabolismo alterato delle cellule tumorali come target farmacologico. Il carcinoma epatocellulare (CEC) costituisce la maggioranza dei casi di tumore al fegato. L'intervento chirurgico e il trapianto sono le opzioni di trattamento d'elezione per il CEC in fase iniziale. Terapie sistemiche con sorafenib sono trattamenti standard per questa patologia quando la rimozione del tumore non è più possibile. Dopo un breve periodo, però, i pazienti spesso sviluppano resistenza al farmaco. Dato che il CEC presenta un metabolismo alterato, nello scorso triennio abbiamo effettuato un profilo metabolomico e trascrittomico delle cellule del CEC esposte al sorafenib identificando le vie metaboliche alternative regolate dal farmaco che conferiscono un vantaggio per la sopravvivenza delle cellule tumorali. Approfondiremo quindi il ruolo del metabolismo nello sviluppo e progressione di questo tipo di tumore, attraverso uno screening genetico basato sulla tecnologia di *genome-editing CRISPR/Cas9* per valutare, in un modello *in vitro* di CEC, il contributo di 259 regolatori mitocondriali come potenziali promotori o repressori della proliferazione.

5b. La regolazione della fosfatasi PP2A mediante modulazione del metabolismo della cellula tumorale. Abbiamo identificato recentemente un nuovo circuito molecolare regolato dalla simultanea interferenza con la glicolisi ed il processo di fosforilazione ossidativa utilizzando farmaci come la metformina, inibitore del complesso mitocondriale. Questo stress metabolico porta in modelli cellulari ed animali all'attivazione della fosfatasi PP2A e conduce a morte cellulare, esibendo una potente attività antitumorale. Questi nostri studi rappresentano il razionale per l'attivazione di due studi clinici, già in atto, in cui la combinazione metformina/dieta mima-digiuno verranno testati per la loro capacità di attivare PP2A nei pazienti. Inizialmente ci focalizzeremo sulla comprensione molecolare approfondita della modalità di attivazione di PP2A, dei fattori cellulari coinvolti nella sua funzione e delle conseguenze biologiche della sua attivazione.

5c. Ruolo di LSD1 come bersaglio metabolico in cellule staminali di glioblastoma (GBM). La proteina LSD1 (*Lysine-Specific Demethylase*) contribuisce alla modulazione del profilo epigenetico delle cellule. L'inibitore di LSD1 (LSD1i) è in grado di attivare la risposta integrata allo stress (ISR) in cellule inizianti il tumore (TICs) isolate da campioni umani di GBM. L'induzione di ISR è associata ad alterazioni della funzionalità mitocondriale. Dal punto di vista meccanicistico, TICs sensibili a LSD1i rispondono al trattamento con LSD1i attivando la via di segnalazione "Unfolded Protein Response" (UPR) che culmina con l'apoptosi. Tuttavia, alcune TICs mostrano resistenza al trattamento con LSD1i e le cellule sono in grado di modificare il loro metabolismo energetico per adattarsi a diverse condizioni di stress. Inizialmente ci focalizzeremo sullo studio di specifiche dipendenze metaboliche delle TICs resistenti a LSD1i, e sulla definizione dei meccanismi che rendono la via di segnalazione UPR un processo di tipo adattativo in TICs resistenti a LSD1i.

Progetto 6. Biomarcatori, strumenti prognostici e nuovi trattamenti

Una parte integrante dell'oncologia di precisione è rappresentata dai biomarcatori: l'identificazione di nuovi fattori per la diagnosi della malattia, il monitoraggio o la prognosi, è fondamentale per guidare le scelte di trattamento. Le nostre attività saranno articolate in cinque sottoprogetti.

6a. Sfruttare la sensibilità associata all'iperattivazione di Myc per la definizione di nuovi approcci terapeutici. Il proto-oncogene Myc è noto indurre la progressione tumorale e conferire alle cellule tumorali vulnerabilità metaboliche. Valuteremo il potenziale terapeutico di nuove molecole in grado di colpire in maniera mirata i meccanismi cellulari alterati dall'iperattivazione di Myc e cruciali per la sopravvivenza delle cellule tumorali, definiremo i loro meccanismi d'azione e l'eventuale sinergia con altri farmaci. In parallelo, effettueremo screening alla ricerca di nuove molecole da poter testare.

6b. Caratterizzazione epigenetica delle cellule tumorali HPV positive e negative: marcatori epigenetici di malattia e nuovi target farmacologici. L'obiettivo di questo sottoprogetto è la caratterizzazione dei marcatori epigenetici delle cellule di tumori testa-collo HPV positive e negative, la definizione del loro valore clinico e la valutazione del loro potenziale come target di nuovi approcci terapeutici. Ci concentreremo sulla caratterizzazione proteomica e trascrittomica dei campioni per identificare candidati marcatori epigenetici/target terapeutici.

6c. Benchmarking di firme molecolari prognostiche per il tumore del seno. Obiettivo del progetto è quello di raccogliere i preparati istologici dei tumori di pazienti IEO, sottoposte al test *Oncotype-DX* - test che identifica il livello di rischio della singola paziente- e sulla base dei dati di espressione genica risalire al metodo usato per ottenere il punteggio di rischio. Inizialmente, raccoglieremo i preparati istologici di queste pazienti, che saranno sottoposti ad analisi di sequenziamento su RNA.

6d. Caratterizzare l'eterogeneità intratumorale per un trattamento personalizzato dei pazienti con tumore prostatico. Il tumore della prostata è caratterizzato da un elevato grado di eterogeneità intratumorale. Lo sviluppo di una malattia aggressiva e resistente alla terapia in genere si associa alla presenza, in alcune cellule del tumore, di caratteristiche neuroendocrine, tipiche delle cellule staminali. Inizialmente, sfruttando NCAM1, un marcatore che identifica cellule con tratti staminali, descriveremo, l'eterogeneità della popolazione staminale NCAM1-positiva. Si valuterà che la popolazione cellulare con caratteristiche neuroendocrine sia composta da cellule con diversi gradi di staminalità. Poi, sfruttando i profili trascrittomici della popolazione cellulare NCAM1-positiva e dataset trascrittomici di tumore della prostata, valuteremo il potenziale clinico-prognostico delle popolazioni cellulari, sviluppando una signature prognostica per il tumore della prostata.

6e. Caratterizzazione delle vescicole extracellulari (EV) plasmatiche a supporto della diagnosi e il monitoraggio del glioblastoma (GBM). L'obiettivo di questo sottoprogetto è l'implementazione della biopsia liquida per il GBM. Per ottimizzare e personalizzare il trattamento di questi pazienti, la biopsia liquida rappresenta uno strumento di grande potenziale, consentendo il monitoraggio continuo e non invasivo della malattia e quindi la personalizzazione del trattamento. Ci focalizzeremo sulle EV plasmatiche. Le EV nel sangue periferico di pazienti con GBM contengono molecole rappresentative delle cellule da cui derivano e riflettono quindi lo stato del tumore, in tempo reale. Nella prima fase del progetto ci proponiamo di confermare i risultati preliminari che mostrano una maggiore concentrazione di EV nei pazienti GBM pre-intervento e post-intervento corrispondenti, in quelli sani, e in pazienti con tumori cerebrali extra-assiali.

Progetto 7. Il microbioma intestinale come target diagnostico e terapeutico in oncologia

Una nuova frontiera, in espansione, in campo biomedico deriva dalla comprensione della diversità e della variabilità dei microorganismi che costituiscono il microbiota, associati con i tessuti del corpo esposti all'ambiente esterno, epidermide e mucose, in particolare del tratto gastrointestinale, ma anche di polmoni, del seno e del sistema urogenitale. Evidenze scientifiche indicano che il microambiente creato dal microbiota residente influisce sullo stato di salute umano e sulla malattia. Nel cancro, la variabilità del microbioma – in termini di specie batteriche – tra individui, ha un profondo impatto sulla malattia. In particolare, lavori precedenti hanno identificato – attraverso studi associativi e manipolazioni attive del microbioma, in modelli preclinici e in studi clinici, sfruttando approcci sperimentali e computazionali – alcuni particolari microorganismi, soprattutto batteri ma non solo, che hanno effetti protettivi o deleteri sull'insorgenza del tumore, sulla progressione, o sulla risposta alla terapia. Studi precedenti hanno ad esempio mostrato l'effetto della manipolazione del microbiota intestinale, tramite trapianto di microbiota fecale, sulla risposta ad immunoterapia dei pazienti con melanoma. In questo contesto, le nostre attività di ricerca nel prossimo triennio saranno articolate in due sottoprogetti, dettagliati di seguito.

7a. Il microbioma intestinale nel cancro al colon-retto (CRC). Alcune componenti del microbiota intestinale sono state associate in passato all'insorgenza del CRC (es. *E. coli* con colibattina). I nostri gruppi di ricerca, grazie all'applicazione delle ultime tecniche di metagenomica su larga scala, hanno identificato un pannello di circa dieci batteri che sono associati in modo robusto con tale patologia. In questo progetto ci proponiamo di sviluppare ulteriormente queste tecniche al fine di: i) raggiungere livelli di accuratezza sufficienti per sviluppare uno strumento di screening non-invasivo basato sulla metagenomica per la diagnosi precoce del CRC e ii) studiare i meccanismi tramite i quali alcuni dei batteri contribuiscono all'insorgenza e lo sviluppo di adenomi e carcinomi. In particolare, nella prima fase del progetto, svilupperemo strumenti computazionali per analizzare ad una profondità ancora maggiore il microbiota intestinale di grandi coorti di pazienti con CRC, con l'obiettivo di definire quali siano gli *strain* batterici associati alla patologia.

7b. Il microbioma umano come target per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia contro il cancro. Nonostante i risultati straordinari già raggiunti nella cura di alcuni tumori solidi, le terapie basate sull'inibizione dei checkpoint immunitari non garantiscono ancora benefici duraturi su gran parte dei pazienti, le cui risposte, quando presenti, sono spesso eterogenee. Per esempio, se oltre il 50% dei pazienti con melanoma sta mostrando risposte anche a lungo termine, solo una piccola frazione dei pazienti con carcinoma polmonare (quelli caratterizzati da elevata espressione di PD-L1), intestinale o endometriale (coloro che hanno elevata instabilità dei microsattelliti o MSI-H) o gastrico possono vantare buoni risultati. Il miglioramento dell'efficacia di queste terapie richiede pertanto la ricerca di approcci innovativi e la manipolazione del microbioma intestinale è senza dubbio una delle strategie meno esplorate e più promettenti. Obiettivi di questa progettualità sono i) identificare componenti del microbioma associati alla risposta all'immunoterapia per approcci di medicina di precisione e per individuare i candidati alla terapia, e ii), lo studio dei meccanismi tramite i quali i batteri associati alla migliore risposta agiscono a livello intestinale e sistemico tramite la loro interazione col sistema immunitario.

Progetto 8. Studio dei determinanti genetici e metabolici di efficacia delle immunoterapie basate su cellule T e sviluppo di terapie basate su fonti cellulari innovative in combinazione con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi

Il progetto si incentra su tre principali linee di indirizzo, nell'ambito delle terapie cellulari CAR-T, della "vaccinazione cellulare" mediante l'impiego di cellule dendritiche autologhe, e della messa a punto di nuove strategie di terapie basate sull'utilizzo delle cellule Natural Killer (NK). E' prevista un'ulteriore implementazione delle terapie cellulari, sia proseguendo la collaborazione tra IEO e Centro Biotecnologie Molecolari di UNITO per lo sviluppo di terapie cellulari innovative, sia con la progressiva estensione delle certificazioni per uso clinico delle terapie CAR-T.

L'utilizzo delle "T-Cell Redirection Therapies" sta rivoluzionando il trattamento delle neoplasie ematologiche e rappresenta una strategia promettente anche per i tumori solidi. Nelle neoplasie ematologiche resistenti alle terapie convenzionali l'approccio con cellule CAR-T e l'utilizzo degli anticorpi bispecifici offrono attualmente le maggior possibilità di cura. Tuttavia, vi è ancora una frazione rilevante di pazienti resistenti alla terapia con CAR-T e/o anticorpi bispecifici, costituendo dunque un sottogruppo ad altissimo rischio. I meccanismi alla base della resistenza all'azione delle "T-Cell Redirection Therapies" non sono ancora del tutto noti. I fattori limitanti l'efficacia delle "T-Cell Redirection Therapies" possono essere di natura intrinseca, legati ad alterazioni funzionali delle cellule effettrici, o estrinseca (microambiente tumorale sfavorevole). Infine vi possono essere meccanismi diretti di resistenza, intrinseci alla cellula neoplastica.

Il progetto si articola su due punti fondamentali: 1. lo studio dei meccanismi di resistenza a CAR-T ed anticorpi bispecifici e 2. lo sviluppo di strategie innovative per incrementare l'efficacia delle terapie cellulari.

1. L'obiettivo è lo studio dei meccanismi di resistenza a "T-Cell Redirection Therapies" nei linfomi. E' prevista la realizzazione di uno studio multicentrico prospettico in cui i pazienti con linfomi trattati con CAR-T ed anticorpi bispecifici saranno studiati con un approccio multi-omico: i meccanismi intrinseci di disfunzione delle cellule effettrici verranno studiati con sequenziamento del genoma nucleare e mitocondriale dei T-linfociti pre-trattamento (pre-afesi nel caso delle terapie CAR-T). Lo studio del genoma mitocondriale è finalizzato ad identificare determinanti genetici di alterazioni metaboliche mitocondriali, alla base della disfunzione delle cellule effettrici. Il metabolismo delle cellule T verrà inoltre studiato con approcci di metabolomica. I meccanismi legati al microambiente verranno indagati con una profilazione genomica e trascrittomica sul materiale biotico pre-trattamento (post-trattamento in caso di recidiva). Lo studio è finalizzato a determinare caratteristiche molecolari, legate ad assetto genomico e microambiente, predittive di prognosi avversa. Questo studio fornirà informazioni per la selezione dei pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia con CAR-Te/o anticorpi bispecifici, e per l'implementazione di possibili strategie terapeutiche integrate.

2. L'obiettivo è incrementare l'efficacia antitumorale degli anticorpi bispecifici attraverso la combinazione con terapia cellulare basata su cellule NK. Verrà proseguita la messa a punto protocolli di produzione di cellule NK, caratterizzate da elevata attività antitumorale e minore incidenza di sindrome da rilascio di citochine. L'obiettivo è quello di ottimizzare la produzione di cellule NK partendo da cellule mononucleate del sangue periferico. Infine, verranno impostati studi preclinici basati sulla combinazione di terapie cellulari adottive con cellule NK e nuovi approcci di immunoterapia nei linfomi aggressivi B linfocitari.

In aggiunta ai programmi sulle terapie cellulari sopra riferiti, il programma (3) prevede il proseguimento della fase pre-clinica di sviluppo di un vaccino cellulare a cellule dendritiche, utilizzabile nelle sindromi linfoproliferative a decorso indolente.

Progetto 9. Analisi traslazionale dei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici discussi al Molecular Tumor Board (MTB)

Il Molecular Tumor Board (MTB) è nato come risposta alla crescente complessità dei dati di sequenziamento derivanti dalla profilazione genomica dei tumori. La necessità di interpretare questi dati, individuare biomarcatori significativi e stabilire interventi clinici appropriati ha portato alla creazione di gruppi multidisciplinari composti da oncologi, genetisti, patologi molecolari e altri esperti. Tali gruppi hanno il ruolo di analizzare i dati di sequenziamento genomico, congiunto con lo stato clinico e terapeutico dei pazienti, per intraprendere azioni clinicamente utili in ambito diagnostico, genetico e terapeutico.

Il MTB dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) è stato il primo in Italia e uno dei primi a livello mondiale a dimostrare l'utilità di discutere i pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici all'interno dell'MTB, evidenziando come la profilazione dei pazienti, la discussione dei risultati e l'utilizzo di terapie mirate basate sullo stato mutazionale dei tumori possano migliorare significativamente la prognosi dei pazienti. La nostra esperienza ha quindi dimostrato che la discussione dei pazienti con un approccio multidisciplinare può apportare preziosi benefici clinici, migliorando la prognosi oncologica.

Tuttavia, l'eterogeneità della risposta tra i pazienti sottoposti a terapia mirata rimane molto variabile. Identificare ulteriori fattori che possano determinare il grado di risposta e il potenziale beneficio terapeutico, è una necessità clinica ancora irrisolta. Fattori come il tipo di test genomico eseguito, il numero di geni contenuti nel pannello, la qualità del campione, l'interpretazione delle varianti rilevate e la disponibilità di farmaci sono tutti elementi che possono influenzare l'efficacia del trattamento.

In tale ottica, la scoperta di nuovi biomarcatori in grado di predire con maggiore performance la risposta alle terapie a bersaglio molecolare, implementate sulla base del profilo mutazionale dei tumori, rappresenta una nuova priorità per il MTB operante in IEO.

La multiomica rappresenta un avanzamento significativo in oncologia, andando oltre la semplice valutazione delle mutazioni del DNA. Consiste nell'integrazione di dati provenienti da diverse fonti, tra cui la genomica delle mutazioni, l'espressione genica dei tumori e i dati di immagine patologica digitalizzati. Questa combinazione permette di creare modelli predittivi più accurati e completi, capaci di individuare i fattori chiave che promuovono la crescita dei tumori. Grazie alla multiomica, è possibile selezionare con maggiore precisione il trattamento più adeguato per ciascun paziente, migliorando così l'efficacia delle terapie e i risultati clinici.

La *digital pathology* consiste in una tecnologia che consente la digitalizzazione delle immagini dei campioni patologici, rendendo possibile l'analisi e l'interpretazione delle immagini mediante strumenti informatici avanzati, potenzialmente combinabili a strumenti di intelligenza artificiale in grado di definire parametri patologici in grado di predire in maniera accurata caratteristiche biologiche chiave dei tumori. In tale ottica, il MTB operante in IEO utilizzerà la *digital pathology* per analizzare i campioni dei pazienti discussi, identificando parametri utili a perfezionare le decisioni terapeutiche. In tal senso, i dati retrospettivi verranno nuovamente analizzati per definire parametri in grado di valutare con maggiore precisione il beneficio ottenuto dalla terapia a bersaglio molecolare tramite l'implementazione di analisi di intelligenza artificiale. Gli stessi strumenti verranno successivamente testati in modo prospettico per prendere decisioni diagnostiche, genetiche e terapeutiche, migliorando ulteriormente l'approccio personalizzato alla cura dei pazienti oncologici. L'integrazione della *digital pathology* nel processo decisionale del MTB consentirà di raffinare ulteriormente le scelte terapeutiche, garantendo trattamenti più mirati e personalizzati per i pazienti.

Progetto 10. Il progetto radiomica: integrazione tra le diverse aree di imaging per nuovi modelli prognostici e predittivi in Oncologia

La radiomica è una disciplina relativamente recente, sviluppatasi tra i Paesi Bassi e gli Stati Uniti a metà degli anni 2010, che ha come razionale la correlazione tra alcune caratteristiche biologiche potenzialmente rilevanti in ambito clinico (es: mutazioni, grado di differenziazione tumorale, necrosi) e parametri radiologici quantitativi derivanti dalle immagini radiologiche. Queste immagini sono di norma acquisite in ambito clinico, allo scopo di stadiare la malattia all'esordio e di studiarne l'evoluzione nel corso dei mesi e degli anni successivi al trattamento (chirurgico, radioterapico, con farmaci). Globalmente, il progetto radiomica ha l'obiettivo di ottimizzare le attuali conoscenze relative all'estrazione, all'analisi e all'utilizzo di parametri quantitativi derivanti dalle immagini radiologiche di routine acquisite in ambito clinico.

Il fine di tali processi, che beneficiano di un grado crescente di standardizzazione nella comunità scientifica nazionale e internazionale, è quello di ottenere biomarcatori affidabili e riproducibili, che possano essere utilizzati come fattori prognostici e/o predittivi in un ambito di Oncologia sempre più personalizzata.

Il complesso di queste attività in Istituto è coordinato dal *Radiomic Board*, gruppo multidisciplinare costituito da specialisti in diverse discipline, incluse le specialità cliniche di Radioterapia Oncologica e di Oncologia Clinica, diagnostiche di Radiologia e della Medicina Nucleare, della Statistica, del Machine Learning e dell'Intelligenza Artificiale.

In continuazione degli studi condotti negli ultimi anni, si prevede in particolare l'approfondimento di aspetti metodologici relativi al tumore del polmone. Questo comprende lo sviluppo e il perfezionamento di sistemi di autosegmentazione, e lo studio della stabilità dei parametri radiomici (*features*) in immagini di tomografia computerizzata (TC) che, ad esempio, ricostruiscono le diverse fasi del ciclo respiratorio del singolo paziente candidato a trattamenti di radioterapia di alta precisione con finalità curativa. Nello specifico, parte di questi risultati è derivata da una tesi di dottorato in collaborazione con la Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM) e l'Università degli Studi di Milano, che ha evidenziato come lo studio e la risoluzione di questo tipo di problemi, di carattere metodologico, possa contribuire a colmare il gap tra l'utilizzo della radiomica al solo scopo di ricerca e la sua implementazione in ambito clinico. Le nostre attività saranno quindi incentrate sulla raccolta di dati clinici e di imaging, in particolare relativi a pazienti con diagnosi di tumore polmonare in stadio iniziale (ovvero, con malattia di piccole dimensioni con scarso o nullo interessamento linfonodale regionale). Parte di questo database sarà costituito nell'ambito dello studio MONDRIAN (*Multi-omics integrative modelling for Stereotactic Body Radiotherapy in early-stage Non-Small Cell Lung Cancer*). Il progetto, prospettico e osservazionale, prevede l'integrazione di dati derivanti da diversi domini omici (radiomica, ma anche genomica e proteomica) al fine di determinare fattori di risposta al trattamento di radioterapia stereotassica in pazienti affetti da carcinoma polmonare in stadio iniziale, con l'ambizione di migliorare la stratificazione prognostica e, in ultimo, il controllo di malattia a livello loco-regionale e a distanza. Dal momento che il progetto prevede come braccio di controllo pazienti con le medesime caratteristiche che ricevono chirurgia, la raccolta dati interesserà in modo sistematico anche questo sottogruppo di pazienti, consentendo di approfondire il ruolo prognostico, e non solo predittivo, della radiomica, in questo specifico ambito clinico.

Progetto 11. *Intelligenza artificiale per sistemi di supporto alla decisione per la terapia del cancro all'ovaio*

Il percorso terapeutico del tumore all'ovaio prevede diversi nodi decisionali che dipendono dalle caratteristiche della patologia e della paziente. I sistemi di supporto alla decisione, che utilizzano l'intelligenza artificiale per elaborare i dati radiologici e clinici delle pazienti, permettono di suggerire al medico la strada con maggiore possibilità di successo.

Lo scopo del progetto è quello di realizzare un sistema che sia in grado di fornire spiegazioni testuali al medico, utilizzando l'intelligenza artificiale di tipo generativo, che motivino il suggerimento di un percorso terapeutico. In questo modo il processo decisionale che porta ad un certo risultato dell'algoritmo viene reso trasparente e comprensibile al clinico.

Più in generale, l'Intelligenza Artificiale presenta grandi potenzialità per caratterizzazione della patologia oncologica ai fini dell'implementazione della (radio) terapia personalizzata. L'integrazione di immagini radiologiche con la patologia digitale rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di un tumore e la sua caratterizzazione. Ciò nonostante, l'analisi di immagini radiologiche e patologiche è tipicamente operatore-dipendente e dispendiosa in termini di tempo. L'intelligenza artificiale può quindi essere sfruttata per supportare e, di conseguenza, integrare queste due modalità di imaging consentendo una caratterizzazione più completa delle neoplasie.

L'obiettivo di questa campagna è quindi quello di utilizzare l'intelligenza artificiale per una caratterizzazione rapida e accurata della patologia e la predizione degli esiti terapeutici, in particolare si prevede di sviluppare modelli in grado di caratterizzare il tumore sia da immagini radiologiche che patologiche e confrontare tali modelli con approcci presenti in clinica e/o in commercio.

Progetto 12. *Terapia con radioligandi nel trattamento di neoplasie solide*

La terapia con radioligandi rappresenta una strategia terapeutica nel trattamento dei tumori solidi, sfrutta radiofarmaci cancro-specifici, che si legano selettivamente a recettori espressi in modo anomalo sulle cellule tumorali, consentendo la somministrazione mirata di radiazioni. Tra i radiofarmaci di maggiore interesse attuale ci sono il PSMA (*Prostate-Specific Membrane Antigen*) e il FAPi (*Fibroblast Activation Protein inhibitor*), entrambi utilizzati come agenti teranostici, cioè capaci sia di diagnosticare che di trattare i tumori.

La proposta si concentra sull'avvio di studi clinici spontanei e sponsorizzati per valutare l'efficacia e la sicurezza di nuovi approcci terapeutici nell'ambito della terapia radiorecettoriale, utilizzando i radiofarmaci specifici per il trattamento del carcinoma prostatico (PSMA) e di vari tumori solidi (FAPi), tra cui il carcinoma del pancreas, del polmone e della mammella.

Nel contesto del carcinoma della prostata, l'obiettivo principale è esplorare l'utilizzo della terapia con ¹⁷⁷Lu (Lutezio)-PSMA in stadi più precoci della malattia, in particolare nella malattia ormono-sensibile oligo-metastatica in combinazione con la radioterapia stereotassica e nella malattia non-metastatica resistente alla castrazione in associazione con le terapie ormonali di nuova generazione (apalutamide). L'approccio scientifico prevede studi randomizzati in cui l'endpoint primario sarà la sopravvivenza globale, la progressione libera da malattia oltre che alla qualità di vita dei pazienti.

Lo studio del micro-ambiente tumorale mediante la PET FAPi è un nuovo approccio teranostico, particolarmente promettente per la diagnosi e il trattamento di tumori solidi che presentano una significativa espressione del *fibroblast activation protein* (FAP). Questa proteina è altamente espressa nei fibroblasti associati al cancro (CAF) presenti nel microambiente tumorale di molti tumori epiteliali, come il carcinoma pancreatico, il carcinoma polmonare non a piccole cellule

(NSCLC) e il carcinoma mammario. Il FAP è anche osservato in alcuni tumori mesenchimali come il sarcoma e il mesotelioma e in alcuni tumori ginecologici come il tumore dell'ovaio. Grazie alla sua espressione limitata nei tessuti normali, il FAP rappresenta un bersaglio ideale per terapie mirate, inclusa la terapia con radioligandi. Studi clinici hanno dimostrato un'elevata captazione del FAPI in numerosi tumori, tra cui il carcinoma pancreatico, il carcinoma epatocellulare, il carcinoma polmonare e il carcinoma mammario, evidenziando il suo potenziale sia diagnostico che terapeutico. In particolare, nel carcinoma pancreatico e nel NSCLC, l'espressione del FAP è correlata a una prognosi peggiore, rendendo il FAPI un'opzione promettente per migliorare l'efficacia delle terapie, soprattutto in pazienti con malattia avanzata.

La proposta si concentra sull'avvio di studi di fase I che si propongono di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'attività preliminare del radiofarmaco del ¹⁷⁷Lu-FAPI nei pazienti con tumori solidi FAP-positivi. Gli obiettivi principali includono la determinazione della dose massima tollerata (MTD) e la dose raccomandata per la fase 2 (RP2D). È ragionevole pensare che il trattamento con ¹⁷⁷Lu-FAPI possa mostrare un profilo di sicurezza gestibile e un'attività antitumorale significativa, in particolare in combinazione con chemioterapia in tumori resistenti alle terapie convenzionali. I risultati attesi includono miglioramenti in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e risposte obiettive.

In conclusione, questi studi rappresentano un avanzamento significativo verso l'adozione di terapie oncologiche più mirate e personalizzate. Tali ricerche potrebbero contribuire a migliorare gli esiti terapeutici per i pazienti, offrendo nuove e potenti opzioni di trattamento per il carcinoma della prostata e per altri tumori solidi difficili da trattare.

Progetto 13. *Prevenzione oncologica personalizzata*

La prevenzione è fondamentale per ridurre l'incidenza e la mortalità dei tumori. Rappresenta un pilastro importante della mission IEO per eliminare il cancro e per evitare o ritardare altre malattie cronico-degenerative con fattori di rischio simili.

Nel progetto della campagna 2022 ci concentreremo soprattutto su prevenzione secondaria e terziaria. In prevenzione secondaria si approfondirà la diagnosi precoce dei tumori attraverso studi di screening. Diagnosi tempestive possono migliorare notevolmente le possibilità di trattamento e guarigione. Gli strumenti utilizzati saranno sviluppati in collaborazione con anatomia patologica, laboratorio analisi, endoscopia, dermatologia oncologica. I tumori su cui verranno svolti test precoci sono in particolare: tumori al seno, colon-retto, polmone, collo dell'utero, prostata, e melanomi.

Rientreranno nel programma l'implementazione di test molecolari su biopsia liquida. Si affronteranno i limiti di queste tecnologie per aumentarne la sensibilità e diminuire falsi positivi.

Si perfezionerà l'attività di screening presso l'High Risk Center (HRC), anche mediante diagnosi omica. Proseguirà lo studio "per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon (studio GerSom)". Obiettivo è di identificare nelle tre popolazioni la prevalenza di mutazioni genetiche germinali nel pannello Gersom.

Aumenteranno gli studi sulla Sindrome di Lynch (causata da varianti nei geni del MMR). Oltre alle metodologie di diagnosi (test universale nei pazienti con neoplasie del colon-retto e dell'endometrio, pannelli molecolari multigene), abbiamo in programma di iniziare il trattamento preventivo con aspirina a basso dosaggio nei soggetti sani con Sindrome di Lynch, con l'obiettivo di ridurre il rischio di neoplasie coloretali.

Si studieranno vari geni di interesse, in particolare:

- il gene TP53, le cui varianti germinali sono responsabili della Sindrome di Li Fraumeni (LFS) che determina un elevato rischio di neoplasie multiple spesso in età giovanile e anche pediatrica

- il gene CDH1 che codifica per la proteina E-caderina, coinvolta nell'adesione cellulare. Mutazioni nel gene CDH1 sono associate a un aumentato rischio di tumori gastrici e mammari.

L'istituto proseguirà l'impegno anche negli studi di prevenzione farmacologica (o Therapeutic Cancer Prevention). Sarà portato avanti lo studio "Time restricted Eating And Metformin in invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ (TEAM study)". Metformina assieme a riduzione calorica e ipoglicemia riducono la crescita tumorale in modelli pre-clinici. Questo studio pre-chirurgico valuta l'effetto della combinazione di digiuno notturno prolungato (16 ore) e di metformina.

È stato avviato lo studio multicentrico di fase II in pazienti ad aumentato rischio: "Low dose TamOxifen and Lifestyle changes for bReast cANcer prevenTion: a randomized phase II biomarker trial in subjects at increased risk (TOLERANT Study)". Questo studio valuta l'effetto delle basse dosi di tamoxifene versus restrizione calorica intermittente versus la loro combinazione sulla modulazione di biomarcatori di rischio di carcinoma mammario.

È in fase di preparazione il "Randomized double-blind phase 2 trial of baby tamoxifen versus baby exemestane in post-menopausal women at high risk for breast cancer. BabyTEARS (Baby Tamoxifen or Exemestane Assessment Randomized Study)". Questo studio multicentrico di fase II valuterà l'effetto delle basse dosi di tamoxifene e di exemestane in donne in postmenopausa ad alto rischio per carcinoma mammario con carriers di mutazione germinale.

La prevenzione terziaria si concentrerà sulla riduzione delle complicanze durante la malattia oncologica e tossicità da trattamenti clinici, nella prevenzione delle metastasi, e delle recidive nei pazienti che hanno una neoplasia in atto, anche con studi di biopsia liquida.

Progetto 14. *Il progetto protonterapia: verso una nuova radioterapia di precisione*

L'inaugurazione del Proton Center del nostro Istituto a Novembre 2023 ha aperto le porte a una nuova forma di radioterapia di alta precisione, applicabile in particolare a casi clinici complessi, come la re-irradiazione, e al trattamento di neoplasie resistenti alla radioterapia convenzionale e/o localizzate in sedi critiche, come il sistema nervoso centrale. In particolare, nell'ambito del sistema nervoso, rientrano tra le indicazioni che beneficiano di protonterapia i tumori del tronco encefalico e del midollo spinale, le neoplasie orbitarie e peri-orbitarie, anche a istologia benigna, come nel caso dei meningiomi. Un altro focus di rilievo della nostra attività clinica è il trattamento delle recidive locali di malattia in sedi di pregresso trattamento radioterapico: questi trattamenti, che possono presentare diverse sfide tecniche, trovano nella protonterapia uno strumento efficace, come sarà dettagliato di seguito. Infine, tra le indicazioni attualmente disponibili per la protonterapia, è sicuramente da citare la possibilità di trattamento di pazienti, anche giovani, affetti da sindrome generiche rare associate a una elevata radiosensibilità. In questa popolazione, infatti, l'esposizione anche a basse dosi di radioterapia può incrementare il rischio di sviluppare secondi tumori a livello, o in prossimità dell'area irradiata. La protonterapia consente di ridurre in modo sostanziale questo rischio, grazie alle sue peculiari caratteristiche fisiche e dosimetriche.

Gli studi saranno incentrati sia sull'analisi dei dati di efficacia e di tolleranza al trattamento nelle diverse patologie trattate con protoni, sia sull'utilizzo di metodi di machine learning e intelligenza artificiale sviluppati appositamente per questo gruppo di pazienti. In questo ambito di medicina di precisione e personalizzata saranno in particolare approfonditi e testati i dati derivanti dalle immagini radiologiche (radiomica), dalla distribuzione di dose (dosomica) e dati genetici e di laboratorio. Di grande interesse è, in prospettiva, anche lo studio dell'integrazione tra protonterapia e nuovi farmaci a bersaglio molecolare.

A tal fine, sin dall'inizio dell'attività del Proton Center, è stata avviata e continuerà come parte del progetto, una raccolta sistematica, prospettica e multidimensionale di dati di alta qualità, al fine

migliorare il livello di evidenza attualmente disponibile circa l'utilizzo della protonterapia nel contesto delle diverse patologie oncologiche. In particolare, il registro protoni raccoglierà, in aggiunta alle informazioni cliniche, di qualità di vita, e di trattamento, dati semi-quantitativi e quantitativi di natura radiologica, biologica, e dosimetrica.

Uno degli obiettivi principali del registro è quello di incrementare le conoscenze e i livelli di evidenza relativi ai trattamenti di protonterapia ipofrazionata, ovvero i trattamenti eseguiti in poche frazioni (3-5) con alta dose erogata per singola frazione. L'ipofrazionamento, oltre ad essere particolarmente utile in alcuni tipi di neoplasie, presenta l'indubbio vantaggio di richiedere un numero minore di accessi in ospedale, favorendo così il mantenimento della qualità di vita e la prosecuzione delle normali attività quotidiane.

A tale scopo, l'attività clinica sarà affiancata dal compimento di diversi lavori di revisione sistematica della letteratura e metanalisi, pubblicate su riviste indicizzate di rilievo internazionale, con lo scopo di identificare gli *unmet needs* dei trattamenti in vari ambiti clinici, tra cui i tumori mammario, prostatico, polmonare e del sistema nervoso centrale.

Progetto 15. La chirurgia oncologica mini-invasiva, un insieme di tecniche per ridurre l'impatto dell'intervento chirurgico e consentire un più precoce ritorno del paziente alle normali attività

Lo sviluppo di tecniche di chirurgia mini-invasiva risale alla fine degli anni '80. La laparoscopia è stata la prima ad essere utilizzata, e si è successivamente evoluta fino a diventare una delle tecniche chirurgiche più diffuse. Rientrano inoltre in questo ambito le varie forme di endoscopia e la chirurgia robotica. La chirurgia mini-invasiva è oggi ampiamente praticata in totale sicurezza in una serie di interventi che, oltre all'osservazione e alla diagnosi, contemplano le resezioni di ampie parti anatomiche e tumori. I vantaggi osservati sono stati consistenti, in termini di riduzione del dolore, delle infezioni, e del sanguinamento. Il miglior mantenimento delle funzioni generali del paziente nel post-operatorio ha poi consentito un minor tempo del recupero, con accorciamento dei tempi di degenza, e di conseguenza, un più rapido ritorno alle normali attività.

In IEO le varie tecniche di chirurgia mini-invasiva sono ampiamente applicate nella cura dei tumori di vari distretti. In ambito di chirurgia toraco-polmonare, la lobectomia mediante toracosopia video-assistita ha dimostrato di essere superiore all'approccio open sia in termini di efficacia, con una maggior numero di linfonodi asportati, sia di complicazioni, con una riduzione di quelle peri-operatorie. Negli stadi iniziali anche la segmentectomia con tecnica mini-invasiva ha dimostrato vantaggi nel mantenimento di una migliore funzionalità polmonare ed una riduzione della degenza. Nella chirurgia robotica urologica, l'assistenza della intelligenza artificiale ha consentito ai chirurghi di osservare la scena chirurgica in tempo reale mediante la trasmissione di immagini stereo (3D) usando un endoscopio per migliorare gli outcome clinici, compreso la conservazione di funzionalità importanti, quali la continenza urinaria e la capacità erettile. Oltre alla chirurgia, altre tecniche mini-invasive, e in particolare la termoablazione rappresentano oggi una reale alternativa per il trattamento di piccole masse neoplastiche renali. La chirurgia mini-invasiva sta trovando sempre più spazio anche nell'apparato digerente, sia per il cancro gastrico, che per i carcinomi neuroendocrini, dove la resezione laparoscopica rappresenta la tecnica più diffusa. La chirurgia laparoscopica può poi essere associata nei piccoli tumori neuroendocrini all'uso di nuove generazioni di β -probe che possono facilitare l'individuazione delle lesioni identificando quelle che emettono analoghi della somatostatina radio-marcati. In ginecologia, la laparoscopia sta progressivamente sostituendo la laparotomia nella stadiazione chirurgica del carcinoma dell'ovaio. Infine, in ambito dei tumori dell'orofaringe HPV-positivi e di quelli iniziali della laringe

sopraglottica i trattamenti robotici o laser per via transorale sono in grado di ridurre in maniera significativa la morbidità.

Il nostro progetto ha come obiettivo quello di misurare l'efficacia di questi approcci con nuove metriche. In particolare la nostra strategia può essere definita come il passaggio dalla Evidence Based Medicine alla Value Based Medicine, che significa passare dalla logica delle prestazioni e dei volumi di attività, a quella dei concreti risultati di salute per il paziente (patient utilities), confrontata con i costi diretti e indiretti sostenuti per raggiungere tali risultati. In particolare, lo spazio temporale considerato per la misurazione dei risultati, in termini di salute, e dei costi è molto più ampio, passando dall'immediato post-ricovero o nel migliore dei casi ai primi mesi successivi al ricovero, ad un arco temporale più vasto, di almeno uno o più anni. Il termine "Value" non è riconducibile al "costo" di un intervento, quanto piuttosto ad una sua valutazione complessiva, integrando tutti i benefici e tutte le complicità di un intervento terapeutico in un unico macro indicatore, che è la salute, intesa come stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia.

Progetto 16. Terapia medica personalizzata in oncologia: integrazione di profili molecolari, scienze multi-omiche e dati clinici

Nel progetto dedicato alla terapia medica personalizzata sono coinvolte tutte le nostre unità operative di oncologia medica, che in IEO sono strutturate per patologia. Nel caso dei tumori solidi riguardano i tumori del polmone, della mammella, dell'apparato digerente, urologico, ginecologico, il distretto cervico-cefalico, i melanomi ed i sarcomi. Sono oltre 400 gli studi clinici attivi che prevedono l'uso di farmaci, di cui molti di fase precoce, ma soprattutto tutta l'attività clinica è basata sull'uso estensivo della profilazione molecolare che consente di praticare terapie mirate con la ormai ampia disponibilità di farmaci specifici, compresi i recenti anticorpo-farmaco coniugati. Una ulteriore opportunità di supporto all'attività clinica è rappresentata dal *Molecular Tumor Board*, una ulteriore opzione terapeutica per i farmaci agnostici.

La cura dei tumori rappresenta l'ambito clinico nel quale la medicina personalizzata ha registrato le maggiori applicazioni. Allo stesso tempo l'approccio personalizzato può raggiungere livelli di complessità molto elevati, quando, anziché riferirsi a un unico gene o a una mutazione, sia necessario considerare un contesto più ampio che comprenda una serie di dati derivanti dalle scienze omiche. Senza dimenticare che tutta questa parte va integrata nel quadro clinico complessivo del singolo paziente.

Per poter integrare tutte queste conoscenze che riflettono la grande eterogeneità dei tumori è necessario disporre di grandi contenitori di dati e poterli analizzare per ricavarne indicazioni che guidano la terapia. Gli obiettivi sono quelli di accelerare lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di migliorare sopravvivenza dei pazienti, migliorare la qualità di vita e la salute delle persone affette da cancro grazie a un modello di percorso sempre più personalizzato, sviluppare terapie guidate da specifici biomarcatori, e sviluppare nuove formulazioni e/o modalità di somministrazione meno tossiche di farmaci già esistenti.

Per realizzare questo ulteriore avanzamento della terapia personalizzata l'Istituto ha avviato un grande progetto destinato alla realizzazione della Clinical Data Platform (CDP). La piattaforma, basata sulle soluzioni di intelligenza artificiale di Google Cloud, tra le quali Vertex AI, consente di classificare e analizzare i dati clinici anonimizzati a una velocità 300 volte superiore rispetto ai metodi tradizionali utilizzati in precedenza. L'obiettivo è di creare attraverso la CDP un database sanitario all'avanguardia in grado di raccogliere grandi quantità di dati non strutturati (oltre 1.2

milioni di pazienti curati allo IEO in 30 anni di attività) e classificare le informazioni in maniera strutturata al suo interno per facilitare l'analisi e la ricerca.

Sono state condotti test di validazione della piattaforma. Un primo test ha permesso all'oncologia medica senologica di sviluppare un modello proprietario basato sui dati estratti da 500 referti di anatomia patologica, raggiungendo traguardi significativi in tempi record. In soli 2 mesi sono stati standardizzati 76.000 dati di referti e per il training e la messa in produzione del modello sono stati sufficienti 45 giorni. La CDP ha quindi permesso di accelerare notevolmente il processo di conversione dei dati clinici, facilitando l'accesso a informazioni cruciali per i ricercatori. Il nostro obiettivo, ora, è quello di estendere questi strumenti a tutti i dati prodotti nei nostri ospedali per migliorare la ricerca e la cura del paziente, nel pieno rispetto della privacy dei loro dati. Riteniamo che il futuro degli ospedali sarà sempre più orientato verso la semplificazione dell'interoperabilità dei dati e che poter disporre di tecnologie molto avanzate come nel caso di Google, quali ad esempio MedLM, un *Large Language* specifico per l'ambito sanitario, possa favorire l'accelerazione della ricerca medica attraverso l'intelligenza artificiale e sostenere la clinica nel fornire le migliori cure ai pazienti.



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Identità cellulare e fenotipi adattativi nel cancro

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 464.509,03	Di cui: Quota sostenuta: € 89.481,28 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 375.027,75

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 74.567,73	€ 312.523,13
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		

Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 14.913,55	€ 62.504,62
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 89.481,28	€ 375.027,75



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Difetti nella mitosi e cancro: definizione e targeting dei
meccanismi molecolari

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 432.553,20	Di cui: Quota sostenuta: € 68.240,93 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 364.312,27

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 56.867,44	€ 303.593,56

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 11.373,49	€ 60.718,71
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 68.240,93	€ 364.312,27



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Meccanismi molecolari di resistenza e disseminazione metastatica

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 405.103,36	Di cui: Quota sostenuta: € 115.546,49 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 289.556,87

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 96.288,74	€ 241.297,39

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 19.257,75	€ 48.259,48
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 115.546,49	€ 289.556,87



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Caratterizzazione di campioni clinici di tumore ovarico - un
approccio proteomico

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 218.663,37	Di cui: Quota sostenuta: € 43.887,16 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 174.776,21

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 36.572,63	€ 145.646,85

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 7.314,53	€ 29.129,36
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 43.887,16	€ 174.776,21



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Il metabolismo come target terapeutico

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 312.182,36	Di cui: Quota sostenuta: € 63.251,34 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 248.931,02

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 52.709,45	€ 207.442,51
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		

Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 10.541,89	€ 41.488,51
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 63.251,34	€ 248.931,02



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Biomarcatori, strumenti prognostici e nuovi trattamenti

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 921.566,36	Di cui: Quota sostenuta: € 198.051,70 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 723.514,66

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 165.043,08	€ 602.928,88
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		

Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 33.008,62	€ 120.585,78
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 198.051,70	€ 723.514,66



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Il microbioma intestinale come target diagnostico e terapeutico in oncologia

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 312.364,45	Di cui: Quota sostenuta: € 14.059,88 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 298.304,57

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 11.716,57	€ 248.587,14

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 2.343,31	€ 49.717,43
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 14.059,88	€ 298.304,57



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Studio dei determinanti genetici e metabolici di efficacia delle immunoterapie basate su cellule T e sviluppo di terapie basate su fonti cellulari innovative in combinazione con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 374.477,27	Di cui: Quota sostenuta: € 219.816,48 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 154.660,79

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 179.550,98	€ 128.278,93

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 36.615,64	€ 25.762,42
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 3.649,86	€ 619,44
TOTALE	€ 219.816,48	€ 154.660,79



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Analisi traslazionale dei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici discussi al Molecular Tumor Board (MTB)

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 181.258,44	Di cui: Quota sostenuta: € 110.482,56 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 70.775,88

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 90.224,60	€ 58.703,01

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 18.403,49	€ 11.789,40
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 1.834,47	€ 283,47
TOTALE	€ 110.482,56	€ 70.775,88



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

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

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 1.241.217,95	Di cui: Quota sostenuta: € 715.428,50 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 525.789,45

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 584.377,86	€ 436.100,90
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		

Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 119.171,57	€ 87.582,69
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 11.879,07	€ 2.105,86
TOTALE	€ 715.428,50	€ 525.789,45



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Intelligenza artificiale per sistemi di supporto alla decisione per la terapia del cancro all'ovaio

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 628.090,69	Di cui: Quota sostenuta: € 368.686,43 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 259.404,26

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 301.501,25	€ 215.155,38

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 61.413,46	€ 43.209,93
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 6.121,72	€ 1.038,95
TOTALE	€ 368.686,43	€ 259.404,26



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Terapia con radioligandi nel trattamento di neoplasie solide

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 184.433,50	Di cui: Quota sostenuta: € 108.261,64 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 76.171,86

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 88.430,51	€ 63.178,55

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 18.033,54	€ 12.688,23
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 1.797,59	€ 305,08
TOTALE	€ 108.261,64	€ 76.171,86



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Prevenzione oncologica personalizzata

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 727.955,72	Di cui: Quota sostenuta: € 427.306,76 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 300.648,96

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 349.033,63	€ 249.364,61

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 71.178,07	€ 50.080,21
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 7.095,06	€ 1.204,14
TOTALE	€ 427.306,76	€ 300.648,96



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Il progetto protonterapia: verso una nuova radioterapia di precisione

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 565.508,33	Di cui: Quota sostenuta: € 125.628,38 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 439.879,95

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 102.616,05	€ 78.445,43

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		€ 286.400,31
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 20.926,38	€ 73.272,43
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 2.085,95	€ 1.761,78
TOTALE	€ 125.628,38	€ 439.879,95



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
La chirurgia oncologica mini-invasiva, un insieme di tecniche per ridurre l'impatto dell'intervento chirurgico e consentire un più precoce ritorno del paziente alle normali attività

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 886.541,73	Di cui: Quota sostenuta: € 520.396,04 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 366.145,69

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 425.071,02	€ 303.688,99

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 86.684,29	€ 60.990,24
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 8.640,73	€ 1.466,46
TOTALE	€ 520.396,04	€ 366.145,69



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 8.519.283,69 in data 29/11/2023

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

Titolo del progetto:
Terapia medica personalizzata in oncologia: integrazione di
profili molecolari, scienze multi-omiche e dati clinici

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 662.857,93	Di cui: Quota sostenuta: € 359.537,63 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 303.320,30

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 293.678,31	€ 209.816,39

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 59.889,51	€ 50.525,17
Altro (Biblioteca, Congressi)	€ 5.969,81	€ 1.214,84
TOTALE	€ 359.537,63	€ 303.320,30