



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2023 Contributo percepito € 8.339.500,73  
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                                                                                                                                                                                                      | 454.706,47                              | 919.215,50                     | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 2          | Difetti nella mitosi e cancro: definizione e targeting dei meccanismi molecolari                                                                                                                                                                         | 423.425,00                              | 855.978,20                     | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 3          | Meccanismi molecolari di resistenza e disseminazione metastatica                                                                                                                                                                                         | 396.554,44                              | 801.657,80                     | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 4          | Caratterizzazione di campioni clinici di tumore ovarico - un approccio proteomico                                                                                                                                                                        | 214.048,90                              | 432.712,27                     | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 5          | Il metabolismo come target terapeutico                                                                                                                                                                                                                   | 305.594,36                              | 617.776,72                     | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 6          | Biomarcatori, strumenti prognostici e nuovi trattamenti                                                                                                                                                                                                  | 902.118,49                              | 1.823.684,85                   | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 7          | Il microbioma intestinale come target diagnostico e terapeutico in oncologia                                                                                                                                                                             | 305.772,60                              | 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 | 366.574,65                              | 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)                                                                                                                                       | 177.433,33                              | 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                                                                                                                               | 1.215.024,45                            | 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                                                                                                                                                      | 614.836,05                              | 1.242.926,74                   | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 12         | Terapia con radioligandi nel trattamento di neoplasie solide                                                                                                                                                                                             | 180.541,39                              | 364.974,89                     | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 13         | Prevenzione oncologica personalizzata                                                                                                                                                                                                                    | 712.593,63                              | 1.440.549,35                   | 01/01/2024                         | 36 mesi         |
| 14         | Il progetto protonterapia: verso una nuova radioterapia di precisione                                                                                                                                                                                    | 553.574,37                              | 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                                                                    | 867.832,99                              | 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                                                                                                                                      | 648.869,61                              | 1.311.727,54                   | 01/01/2024                         | 36 mesi         |

Assegnazione risorse 5xmille  
Campagna 2023  
Progetti

**Progetto 1. Identità cellulare e fenotipi adattativi nel cancro.**

I regolatori della cromatina assicurano il mantenimento e la propagazione, di generazione in generazione, di un determinato profilo di espressione genica. Per via del loro ruolo critico, la loro alterazione può causare diverse patologie, 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 è un enzima che fa parte del complesso multiproteico *Polycomb Repressive-Deubiquitinase* (PR-DUB). BAP1 è responsabile della deubiquitinazione dell'istone H2A (H2Aub1). Nell'ambito di questo progetto, ci proponiamo di verificare, utilizzando modelli preclinici in vivo, in che modo l'azione del complesso PR-DUB – che previene l'accumulo diffuso di H2Aub1 (concentrandone la distribuzione ai promotori fisiologici), associato alla repressione dell'espressione genica – sia coinvolta nella regolazione dell'identità cellulare, per approfondire le implicazioni dirette nello sviluppo del cancro. In particolare, andremo a valutare la crescita tumorale in relazione alla perdita di attività enzimatica di BAP1 e al conseguente accumulo di H2Aub1. A questo scopo, svilupperemo modelli isogenici in diverse linee cellulari ingegnerizzate in modo da esprimere in modo inducibile BAP1 WT o una sua versione cataliticamente inattiva e, i) valuteremo gli effetti sulla crescita cellulare, ii) effettueremo una caratterizzazione a livello epigenomico e trascrizionale, iii) analizzeremo la riespressione indotta da BAP1 nel tempo, per valutare la distribuzione di H2Aub1 e H3K27me3 e chiarirne il ruolo nel ristabilire la repressione fisiologica di *Polycomb* e la compattazione della cromatina.

**1B. I regolatori epigenetici nel cancro.** I regolatori epigenetici sono spesso mutati, sia nei tumori solidi che in quelli ematologici. Queste alterazioni vengono acquisite dalle cellule neoplastiche durante la progressione tumorale. Conferendo la capacità di tollerare condizioni microambientali ostili, queste mutazioni favoriscono di fatto la progressione della malattia e promuovono la resistenza alla terapia, ma allo stesso tempo creano delle vulnerabilità che possono essere sfruttate in chiave terapeutica per bloccare recidive e migliorare la prognosi per i pazienti. In questa seconda fase del progetto, sfrutteremo i “*PROTAC degraders*”, ovvero una nuova tipologia di composti terapeutici che non solo inibiscono, ma eliminano anche fisicamente le proteine che colpiscono. Ad oggi sono disponibili “*PROTAC degraders*” specifici per p300, EZH2 e SMARCA2, i fattori studiati nei primi mesi del progetto. Sfruttando questi “*PROTAC degraders*” esamineremo il loro effetto sulla capacità adattativa delle cellule tumorali *in vitro* e *in vivo*. Inoltre, utilizzando approcci di “lineage tracing” di nuova generazione, saremo in grado di isolare cellule predisposte a tollerare la terapia mirata *prima* che il trattamento venga effettuato. Questo approccio ci consentirà di caratterizzare a fondo le rare cellule che sopravvivono alla terapia, e sono responsabili della recidiva, e di identificare le proprietà molecolari alla base dei loro fenotipi adattativi. Questi studi indicheranno quindi nuovi bersagli terapeutici potenzialmente utilizzabili in futuro in ambito clinico.

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

L'erronea distribuzione del materiale genetico durante la divisione cellulare è spesso associata con aneuploidia, ovvero l'alterato numero di cromosomi che caratterizza molti tumori. Al fine di definire i meccanismi molecolari coinvolti nella segregazione mitotica e nell'instaurarsi dell'aneuploidia, per poter interferire con essi in chiave terapeutica, la nostra ricerca sarà suddivisa in tre progetti, dettagliati di seguito:

**2A. Caratterizzare e sfruttare l'aneuploidia nel cancro.** Lo stress cellulare associato alla presenza di un numero alterato di cromosomi rappresenta un punto debole della cellula tumorale, che può essere sfruttato a scopo terapeutico, con un approccio completamente innovativo, ad oggi del tutto inesplorato, alla cellula tumorale aneuploide. Nell'ambito di questo progetto ci proponiamo quindi 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 alla condizione aneuploide. In particolare, in questa fase del progetto, al

fine di identificare i processi molecolari che ne stanno alla base, inizialmente analizzeremo gli eventi molecolari che controllano l'espressione delle proteine nelle cellule aneuploidi. Successivamente, confermeremo i risultati ottenuti rimuovendo in maniera mirata il cromosoma aneuploide e valuteremo l'impatto sullo stress associato, verificando l'eventuale adattamento/*reprogramming* cellulare.

**2B. Identificare i fattori che inducono l'aneuploidia.** Al fine di definire i fattori che modulano il numero di copie di segmenti di cromosomi (*copy number alterations*, CNA) – una caratteristica diffusa dei tumori –, in questo progetto ci proponiamo di utilizzare approcci di machine learning che, considerando diversi fattori potenzialmente responsabili delle CNA, in diversi contesti – come diversi tipi di tumore o diverse fasi della progressione tumorale –, consentiranno di identificare quelli di fatto coinvolti. In particolare, in questa seconda fase del progetto, sfruttando i risultati ottenuti attraverso le analisi computazionali condotte nella prima fase, effettueremo una validazione sperimentale, tramite tecnologia CRISPR, al fine di confermare la rilevanza funzionale delle nostre scoperte.

**2C. Caratterizzazione e targeting dei meccanismi di omeostasi intestinale in condizioni tumorali.** La *signalling* Wnt/Beta-catenina è coinvolta nella progressione del tumore del colon-retto (CRC), ma anche in numerosi processi cellulari fisiologici; la sua inibizione farmacologica è quindi associata a gravi effetti collaterali. Distinguere, a livello molecolare, l'attività fisiologica di Wnt da quella patologica è quindi cruciale per poter disegnare delle terapie mirate, con effetti collaterali tollerabili. Dato che studi recenti hanno dimostrato che i segnali Wnt3 sono elevati in mitosi e giocano un ruolo fondamentale per il *self-renewal* delle cellule staminali (SC) – determinando il ritmo di proliferazione delle SC intestinali – e che l'attivazione costitutiva dei segnali Wnt ne induce l'espansione incontrollata – che si osserva in diversi tumori –, analizzeremo i processi di *self-renewal* delle SC intestinali in condizioni fisiologiche e come questi vengano deregolati nei tumori, al fine di identificare nuovi marcatori tumorali e bersagli farmacologici per il trattamento dei tumori intestinali. A questo scopo, sfrutteremo metodi di biologia strutturale e multi-omica, in organoidi intestinali e *organoids-on-chips*, che permetteranno di analizzare la proliferazione delle SC intestinali in risposta alla perfusione di farmaci. Queste metodologie potranno essere adattate all'analisi di organoidi derivati da pazienti per valutare la risposta ai trattamenti nelle diverse fasi delle cure oncologiche.

### **Progetto 3. Meccanismi molecolari di resistenza e disseminazione metastatica.**

L'identificazione dei meccanismi molecolari alla base della disseminazione metastatica e della resistenza alla terapia può permettere di disegnare approcci terapeutici mirati ed efficaci. In questo contesto, porteremo avanti i seguenti sottoprogetti:

**3A. Identificazione di firme molecolari prognostiche.** Il nostro laboratorio ha precedentemente identificato *signature* di espressione genica, derivanti dai geni prometastatici, in grado di predire la progressione metastatica in pazienti con tumore al seno, indipendentemente da altri fattori prognostici noti. Procedendo in questa direzione, utilizzando i dati raccolti nell'anno precedente, confronteremo le caratteristiche trascrizionali dei cloni cellulari, all'interno della massa del tumore primario, chemio-resistenti non-prometastatici rispetto ai cloni cellulari chemio-resistenti e prometastatici, al fine di verificare la possibilità che questi tratti trascrizionali acquisiti possano costituire una firma molecolare prognostica in pazienti con tumore al seno.

**3B. Caratterizzazione dei determinanti trascrizionali di chemio-resistenza nella leucemia.** Al fine di definire le caratteristiche trascrizionali associate con la capacità delle cellule leucemiche di sopravvivere alla chemioterapia e alimentare la recidiva, i) effettueremo una caratterizzazione, tramite analisi trascrizionale su singola cellula, degli stati fenotipici dei blasti chemio-resistenti; ii) identificheremo geni diversamente espressi nelle cellule chemio-resistenti rispetto alle cellule chemio-sensibili, potenzialmente responsabili della chemio-resistenza e della recidiva; iii) valideremo in vivo il ruolo di questi geni nella chemio-resistenza delle cellule leucemiche. Questo studio da un lato permetterà una comprensione più approfondita del meccanismo alla base dell'acquisizione della chemio-resistenza nelle cellule tumorali, dall'altro permetterà di identificare potenziali nuovi target terapeutici.

**3C. Identificazione dei meccanismi molecolari di sopravvivenza in cellule capaci di adattarsi al danno del DNA: un'analisi dei profili trascrizionali e proteici.** La capacità di proliferare in presenza di lesioni al DNA è frequentemente associata alla formazione di genomi complessi, caratteristica comune alla maggior parte dei tumori solidi. Per comprendere i meccanismi molecolari alla base di questa complessità, è fondamentale

esaminare i processi che consentono alle cellule con danni al DNA di dividersi e sopravvivere. Sulla base delle informazioni ottenute nella fase più fenomenologica del progetto, nella seconda fase ci proponiamo di: i) definire i meccanismi molecolari sottostanti ai difetti evidenziati; ii) identificare i fattori che agiscono come regolatori comuni, piuttosto che su quelli specifici per ciascuno dei diversi agenti genotossici utilizzati; iii) effettuare un'analisi trascrittomica e proteomica, sia a livello di popolazione – per la quale abbiamo sviluppato un protocollo che amplifica la sincronizzazione di un evento abitualmente asincrono – sia a livello di singola cellula, per comprendere i meccanismi che permettono l'adattamento e la sopravvivenza delle cellule in grado di eludere il checkpoint.

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

L'analisi proteomica basata sulla spettrometria di massa applicata ai campioni clinici ha permesso l'identificazione di nuovi biomarcatori tumorali, diagnostici e prognostici, per una più accurata diagnosi, una corretta stratificazione dei pazienti in classi di rischio per guidare le scelte terapeutiche, così come per la definizione dei meccanismi di malattia. In questo contesto, sfruttando la nostra piattaforma di proteomica messa a punto negli anni precedenti, superando alcune difficoltà tecniche iniziali, quale, ad esempio, la limitata quantità di materiale di partenza disponibile inserendo strategie innovative di proteomica quantitativa (*Tandem Mass Tag*) caratterizzeremo il profilo epigenetico dei campioni clinici di tumore ovarico chemio-sensibili e chemio-resistenti, al fine di identificare nuovi marcatori epigenetici di malattia, potenzialmente sfruttabili in ambito clinico-diagnostico/prognostico, e nuovi pathway cellulari con cui poter interferire farmacologicamente al fine di prevenire l'adattamento delle cellule tumorali che determina l'insorgenza della chemio-resistenza. Le analisi saranno condotte in campioni di pazienti che hanno risposto o no a chemioterapia neoadiuvante, raccolti e disponibili presso la Biobanca dell'Ovarian Cancer Center di IEO. I potenziali nuovi biomarcatori saranno infine validati attraverso saggi di modulazione genetica e farmacologica, in sofisticati modelli, clinicamente rilevanti, tra cui linee cellulari di tumore ovarico, cellule tumorali primarie, colture organotipiche tridimensionali, che mimano il microambiente tumorale, resistenti a chemioterapia.

#### **Progetto 5. Il metabolismo come target terapeutico.**

Le alterazioni del metabolismo cellulare modulano la crescita del tumore, la disseminazione metastatica, la resistenza alla terapia. Interferire farmacologicamente con il metabolismo tumorale rappresenta quindi un valido approccio terapeutico. Nell'ambito di questo progetto, le nostre attività si focalizzeranno su tre sottoprogetti, descritti di seguito.

**5A. Il metabolismo alterato delle cellule tumorali come target farmacologico.** Sfruttando i risultati raccolti nei mesi precedenti, selezioneremo i dieci geni più probabilmente collegati alla resistenza al trattamento con Sorafenib (inibitore tirosin chinasi che rappresenta la terapia sistemica standard per questa malattia in stadio avanzato), identificati tramite screening mediante CRISPR/Cas9, e ne valideremo il loro effetto sia con esperimenti *in vitro* che *in vivo*, allo scopo di identificare i due geni più promettenti in termini di potenziali target farmacologici. Questo permetterà di individuare nuovi regolatori mitocondriali che potranno essere la base per lo sviluppo di terapie innovative per il carcinoma epatocellulare.

**5B. La regolazione della fosfatasi PP2A mediante modulazione del metabolismo della cellula tumorale.** Abbiamo recentemente identificato un nuovo meccanismo molecolare che, interferendo simultaneamente con la glicolisi e con la fosforilazione ossidativa (con il farmaco metformina) porta alla morte cellulare, tramite l'attivazione della proteina fosfatasi PP2A, e quindi ad una potente attività antitumorale. In questa fase del progetto, determineremo le ragioni molecolari per cui, in alcune linee cellulari tumorali esposte alla combinazione metformina/basso glucosio, PP2A viene attivata senza che questa attivazione risulti nella morte cellulare. In queste linee cellulari, si osserva infatti un aumento dei livelli di PP2A a livello della cromatina che, in condizioni di danno al DNA (e.g. esposizione a chemioterapici), porta al blocco dei meccanismi di risposta/riparo (DNA damage response, DDR). Gli obiettivi primari dell'attività sperimentale saranno quindi la caratterizzazione: i) dei meccanismi di reclutamento alla cromatina di PP2A, e sua funzione;

ii) dei meccanismi di modulazione della DDR da parte di PP2A. Inoltre, caratterizzeremo il ruolo di PP2A nel regolare l'enzima LSD1 (un istone demetilasi con azione oncogenica).

**5C. Ruolo di LSD1 come bersaglio metabolico in cellule staminali di Glioblastoma (GBM).** Studi precedenti indicano l'esistenza, nel GBM, di cellule staminali tumorali capaci di adattarsi a situazioni di stress e resistenti agli inibitori di LSD1 (LSD1i). Al fine di identificare le alterazioni genetiche ed epigenetiche alla base della resistenza di queste cellule, effettueremo analisi di sequenziamento del DNA e del RNA di campioni di GBM resistenti a LSD1i. Inoltre, valuteremo la possibilità di interferire farmacologicamente con le alterazioni responsabili della resistenza, mediante l'utilizzo di una libreria di composti comprendenti inibitori farmacologici approvati da FDA o in trial clinico.

## **Progetto 6. Biomarcatori, strumenti prognostici e nuovi trattamenti.**

L'identificazione di biomarcatori e nuovi strumenti per la diagnosi della malattia, il monitoraggio e la prognosi, è fondamentale per guidare le scelte di trattamento. In questo contesto, le nostre attività saranno articolate in cinque sottoprogetti.

**6A. Sfruttare la sensibilità associata all'iperattivazione di Myc per la definizione di nuovi approcci terapeutici.** Nell'ambito di questo progetto, valuteremo il potenziale terapeutico delle molecole identificate nei mesi precedenti in combinazione con farmaci attualmente in sviluppo clinico per il trattamento dei linfomi double hit, caratterizzati dall'attivazione simultanea degli oncogeni Myc e BCL2, per valutarne l'eventuale sinergia. A questo scopo sfrutteremo linee cellulari, modelli *patient-derived*, e modelli murini syngeneici. Ottimizzeremo dosaggio, frequenza e modalità di somministrazione, al fine di identificare nuove combinazioni terapeutiche contro questa forma di linfoma.

**6B. Caratterizzazione epigenetica delle cellule tumorali HPV+ e HPV-: marcatori epigenetici di malattia e nuovi target farmacologici.** Questo progetto caratterizzerà i marcatori epigenetici delle cellule tumorali HPV+ e HPV-, ne definirà il valore clinico e il potenziale come target terapeutici, che consentano di ridurre il dosaggio e limitare così la tossicità associata con le attuali terapie, migliorando la qualità di vita dei pazienti. In particolare, in questa fase ci focalizzeremo sulla validazione dei marcatori e dei target farmacologici identificati nella prima fase del progetto.

**6C. Benchmarking di firme molecolari prognostiche per il tumore del seno.** I test basati sull'analisi molecolare dei campioni bioptici rappresentano uno strumento utile per la scelta del trattamento più adeguato, che consenta di evitare terapie troppo aggressive ai pazienti che non ne hanno bisogno, migliorando così la loro qualità di vita. Lo scopo di questo progetto è quello di confrontare efficacia, limiti e ambiti di applicazione delle diverse firme molecolari ad oggi esistenti per il tumore al seno. In particolare, in questa fase, sfrutteremo i dati di sequenziamento dei campioni tumorali di pazienti IEO, raccolti nella prima fase, per ricostruire l'algoritmo di *Oncotype-DX* e confrontarlo con le firme molecolari *StemPrintER* e *PETsign*, al fine di confermare i risultati preliminari, che indicano la superiorità di *StemPrintER* rispetto ad *Oncotype-DX*, e valutare il potenziale di *PETsign* in ambito clinico, con l'obiettivo finale di individuare gli strumenti che consentano una valutazione precisa del rischio in pazienti con tumore al seno.

**6D. Caratterizzare l'eterogeneità intratumorale per un trattamento personalizzato dei pazienti con tumore prostatico.** Il tumore della prostata aggressivo e resistente alla terapia è solitamente associato alla presenza, all'interno del tumore, di cellule con caratteristiche neuroendocrine. In questa fase del progetto, sfruttando analisi di immunofluorescenza e trascrittomica in situ (tecnologia precedentemente messa a punto in dipartimento grazie ai fondi delle precedenti campagne 5x1000), analizzeremo la distribuzione spaziale delle cellule staminali tumorali e, sfruttando i dati di espressione genica di 150 pazienti con oltre 11 anni di follow-up, valideremo la *signature* prognostica, identificata nella prima fase del progetto, per la gestione personalizzata dei pazienti.

**6E. Caratterizzazione delle vescicole extracellulari plasmatiche (PEV) per la diagnosi e il monitoraggio del glioblastoma (GBM).** Questo progetto si focalizza sulla caratterizzazione completa delle PEV, attraverso un'analisi longitudinale, in relazione al tumore di origine e al follow-up dei pazienti, i) della concentrazione di PEV per determinarne l'efficacia nel monitoraggio del GBM, sfruttando i campioni plasmatici dei pazienti; ii) di due degli analiti contenuti nelle PEV – proteine e DNA – sfruttando protocolli messi a punto nei nostri laboratori.

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

Evidenze scientifiche indicano un ruolo di primaria importanza del microbiota intestinale sulla salute umana e sulla malattia. In particolare, studi precedenti hanno rivelato – attraverso studi associativi e manipolazioni attive del microbioma, in modelli preclinici e in studi clinici, sfruttando approcci sperimentali e computazionali – che alcuni particolari microorganismi hanno effetti protettivi o favorevoli sull'insorgenza del tumore, sulla progressione, o sulla risposta alla terapia, e che l'effetto della manipolazione del microbiota intestinale, tramite trapianto di microbiota fecale, può modificare la risposta dei pazienti ad immunoterapia in diversi tipi di tumore. In questo contesto, la nostra ricerca nel prossimo triennio sarà articolata in due sottoprogetti, dettagliati di seguito.

**7A. Il microbioma intestinale nel cancro al colon-retto (CRC).** I nostri ricercatori hanno precedentemente identificato, tramite analisi metagenomiche, un pannello di circa dieci microrganismi strettamente associati con il CRC. In questa fase del progetto seguiremo i pazienti arruolati in IEO nei nostri studi clinici durante il loro intero percorso terapeutico, con la possibilità di analizzare nel tempo cambiamenti del loro microbiota associati a precisi eventi clinici. I microrganismi ritenuti maggiormente rilevanti saranno quindi isolati direttamente dai campioni biologici di questi pazienti e ulteriormente caratterizzati, sia in vitro che in modelli preclinici in vivo di CRC, così da consentire lo studio dei meccanismi attraverso cui contribuiscono all'insorgenza e allo sviluppo dei tumori, definendo come le loro interazioni con cellule epiteliali intestinali ed immunitarie possano promuovere lo sviluppo della malattia.

**7B. Il microbioma umano come target per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia contro il cancro.** Sebbene l'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari abbia mostrato una notevole efficacia in molti pazienti, la risposta al trattamento è spesso eterogenea. La manipolazione del microbioma intestinale è senza dubbio una delle strategie meno esplorate e più promettenti per migliorare l'efficacia di queste terapie. In questa fase del progetto, ci dedicheremo a diversi approcci diretti a riprogrammare il microbioma del paziente prima dell'immunoterapia. In questo studio verranno sviluppati strumenti computazionali per integrare informazioni metagenomiche e metabolomiche al fine di definire nuovi marcatori complessi associati alla risposta clinica del paziente. Tali informazioni saranno prima validate in modelli preclinici in vitro e in vivo, poi utilizzate come razionale per disegnare esperimenti che determinino i meccanismi molecolari e nuovi potenziali target terapeutici.

## **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 proseguirà su (1) studi biologici correlativi in pazienti trattati con "*T-Cell Redirection Therapies*"; (2) implementazione di strategie che combinino le terapie cellulari adottive con cellule NK agli anticorpi bispecifici nelle sindromi linfoproliferative B-linfocitarie ad elevata aggressività per lo sviluppo di protocolli *clinical grade* e *clinical trials*; (3) implementazione della "vaccinazione cellulare", mediante l'impiego di cellule dendritiche autologhe, con obiettivo di sviluppare uno studio clinico nei linfomi indolenti o in altre emopatie meno aggressive.

Nelle neoplasie ematologiche resistenti alle terapie convenzionali (linfomi non Hodgkin B linfocitari) le "*T-Cell Redirection Therapies*" (terapia cellulare CAR-T o anticorpi bispecifici) sembrano offrire le maggiori possibilità di cura. I meccanismi alla base della resistenza alle "*T-Cell Redirection Therapies*" non sono ancora del tutto noti. I fattori limitanti l'efficacia delle stesse possono essere di natura intrinseca, legati ad alterazioni funzionali delle cellule effettrici, o estrinseca (microambiente tumorale sfavorevole). Inoltre, nella pratica clinica, l'accesso alle terapie cellulari CAR-T è ancora sub-ottimale. Infine la terapia CAR-T è caratterizzata da una gestione clinica complessa, gravata da una significativa tossicità, che si manifesta principalmente con sindrome da rilascio di citochine (CRS) e neurotossicità mediata da cellule effettrici (ICANS), la cui gestione può essere garantita solo in centri altamente specializzati.

Il progetto si basa sullo sviluppo clinico di strategie per incrementare efficacia e accessibilità delle terapie cellulari adottive. La progettualità è suddivisa in tre principali linee:

**A. Prosecuzione dello studio prospettico multicentrico dei meccanismi di resistenza alle terapie con CAR-T e/o anticorpi bispecifici nei linfomi non Hodgkin B linfocitari.** I pazienti con linfomi trattati con CAR-T e/o

anticorpi bispecifici saranno studiati con un approccio multiomico comprendente analisi metabolomica e sequenziamento del genoma nucleare e mitocondriale dei T-linfociti pre-trattamento (pre-aferesi nel caso delle CAR-T), al fine di identificare i determinanti delle alterazioni metaboliche alla base della disfunzione delle cellule effettrici. I meccanismi legati al microambiente verranno indagati con una profilazione genomica e trascrittomica sul materiale biotico pre-trattamento (post-trattamento nella recidiva). Lo studio è finalizzato a determinare, in una coorte ampia, caratteristiche molecolari, legate ad assetto genomico e microambiente, predittive di prognosi avversa dopo terapia al fine di migliorare la selezione dei pazienti eligibili per le “*T-Cell Redirection Therapies*”, e per l'implementazione di possibili strategie terapeutiche integrate.

**B. Implementazione ed utilizzo di cellule NK e combinazione con nuovi approcci immunoterapici.** Le cellule Natural Killer (NK) hanno dimostrato grande efficacia antitumorale con ridotta tossicità. È in corso la messa a punto di protocolli *clinical grade* di produzione di cellule NK, caratterizzati da elevata attività e minore incidenza di sindrome da rilascio di citochine. L'obiettivo è ottimizzare la produzione di cellule NK non modificate, espanse ed attivate, partendo da cellule del sangue periferico. Verranno impostati studi preclinici basati sulla combinazione di terapie cellulari adottive con cellule NK e nuovi approcci di immunoterapia (anticorpi bi- e tri-specifici), propedeutici allo sviluppo di trials clinici.

**c. Ottimizzazione di un protocollo “clinical grade” e sperimentazione clinica di un vaccino a cellule dendritiche nelle emopatie a decorso clinico 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 stato istituito per affrontare la crescente complessità dei dati genomici derivanti dalla profilazione dei tumori. L'interpretazione di questi dati, l'individuazione di biomarcatori clinicamente rilevanti e l'elaborazione di interventi terapeutici mirati richiedono infatti competenze multidisciplinari avanzate per trasformare i dati clinici e genomici dei tumori in interventi diagnostici e terapeutici in grado di apportare utilità clinica per i pazienti.

Il MTB dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) ha svolto un ruolo pionieristico in Italia e a livello internazionale, dimostrando l'efficacia di discutere i casi dei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici all'interno dell'MTB. La nostra esperienza ha evidenziato che la profilazione genomica dei pazienti, la discussione multidisciplinare dei risultati e l'applicazione di terapie mirate basate sullo stato mutazionale dei tumori possono migliorare significativamente la prognosi dei pazienti.

Nonostante i benefici dimostrati, la variabilità delle risposte alla terapia mirata tra i pazienti resta elevata. È quindi essenziale identificare ulteriori fattori che possano determinare il grado di risposta e il potenziale beneficio terapeutico. Difatti, numerosi fattori sono in grado di determinare un diverso grado di dipendenza dei tumori a varie caratteristiche chiave per la crescita tumorale, e allo stesso modo tali fattori sono potenzialmente in grado di definire un grado diverso di risposta alle terapie a bersaglio molecolare.

L'implementazione di algoritmi bioinformatici avanzati rappresenta un significativo passo avanti nella comprensione dei tumori. Questi algoritmi, applicabili su piattaforme di sequenziamento di ultima generazione recentemente introdotte presso l'IEO, permettono di definire con maggiore precisione i fattori genetici chiave che influenzano la crescita dei tumori permettendo di identificare ulteriori potenziali vulnerabilità che potrebbero essere bersagliate da terapie personalizzate. Una delle priorità del *Molecular Tumor Board* sarà quindi quella di applicare tali piattaforme di sequenziamento e di analisi avanzate ai dati di sequenziamenti dei pazienti discussi all'MTB in maniera prospettica. L'obiettivo consisterà nel predire con maggiore accuratezza il possibile beneficio delle terapie a bersaglio molecolare e di individuare nuove vulnerabilità nei tumori che possano offrire ulteriori opzioni terapeutiche.

L'integrazione di queste tecnologie avanzate nel processo decisionale del MTB non solo affinerà ulteriormente le scelte terapeutiche, ma aprirà anche nuove frontiere di medicina personalizzata. I pazienti potranno beneficiare di trattamenti più mirati e su misura, basati su un'analisi dettagliata e accurata dei loro profili genomici. Questo approccio innovativo rappresenta una promessa significativa per il futuro della lotta contro il cancro, garantendo che ogni paziente riceva il trattamento più appropriato e efficace.

L'integrazione del Molecular Tumor Board rappresenta una potenziale pietra miliare nell'evoluzione delle terapie oncologiche nell'ambito della medicina di precisione, promuovendo un approccio sempre più

personalizzato e basato su dati sempre più complessi ma correttamente interpretabili per migliorare i risultati clinici e la qualità della vita dei pazienti affetti da tumori.

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

Nell'ambito di questo progetto prevediamo di portare a termine l'arruolamento nell'ambito dello studio MONDRIAN (*Multi-omics integrative modelling for Stereotactic Body Radiotherapy in early-stage Non-Small Cell Lung Cancer*). Questo consentirà, oltre alla validazione di alcuni studi condotti in IEO, anche l'integrazione con dati di biologia molecolare di alta complessità, consentendo un ulteriore approfondimento delle potenzialità della radiomica nel tumore polmonare non a piccole cellule.

Oltre a questo tipo di neoplasia, saranno mantenuti, sviluppati e compiuti diversi studi di radiomica inerenti altre neoplasie di enorme impatto clinico, tra le quali due ulteriori "big killers" dell'Oncologia, il tumore della mammella e il tumore della prostata.

Per il primo sono attivi diversi studi, tra i quali un progetto di ricerca mirato all'identificazione di fattori predittivi di progressione di lesioni pre-maligne identificate mediante mammografia. Il razionale di questo progetto è quello di ridurre l'utilizzo di procedure invasive in pazienti con noduli mammari con caratteristiche indolenti, e destinati quindi a non progredire in lesioni maligne.

Per il secondo, tra i diversi progetti, proseguirà MINIONS, in collaborazione con il Politecnico di Milano, con l'obiettivo di creare modelli di radioterapia personalizzata per il tumore della prostata mediante l'integrazione di parametri di imaging multi-parametrici, radiomica e modelli in-silico di interazione tra la microstruttura tumorale e fascio di irradiazione.

Inoltre, si studieranno le neoplasie del distretto testa-collo, che negli ultimi anni hanno visto l'implementazione dell'imaging mediante risonanza magnetica (RM), con la pubblicazione di un recente lavoro multicentrico di validazione esterna di un modello radiomico per il carcinoma della lingua.

Sono inoltre in corso di avvio diversi studi di radiomica volti a predire la risposta precoce ai nuovi farmaci in alcune categorie di pazienti, come nel caso del tumore polmonare non a piccole cellule RET-mutato, attraverso lo studio delle *feature* all'imaging TC basale.

Tutti i lavori sopra-citati ultimeranno verosimilmente l'arruolamento e renderanno disponibili i primi risultati preliminari. Al di là delle specifiche cliniche (es: tipo di neoplasia oggetto di studio) e tecniche (es: modalità di imaging) comune denominatore di questo ambito di ricerca è l'identificazione di nuovi marcatori di risposta, da sviluppare ed eventualmente integrare con altri marcatori disponibili, al fine di migliorare ulteriormente la nostra capacità di inquadramento diagnostico e di cura dei nostri pazienti. Oltre alla predizione della risposta, un ruolo di rilievo riveste anche la predizione della tossicità, esigenza che nasce dal fatto che, a parità di tipo di trattamento ricevuto, l'entità degli effetti collaterali può variare, anche in modo significativo.

A tal fine, nell'ambito della Radioterapia, e in collaborazione con l'Unità di Ricerca sulle Radiazioni, saranno proposti e sviluppati studi di dosomica. La dosomica, in modo del tutto simile alla radiomica, consiste nell'estrazione di parametri quantitativi dalle immagini, ma si differenzia dalla radiomica per il fatto che le immagini sono derivate dalla distribuzione di dose dei piani di cura dei pazienti. Attraverso la dosomica, sarà possibile individuare, con estrema precisione e altissima risoluzione, caratteristiche finora poco conosciute della distribuzione di dose. Questo consentirà da un lato di affinare la capacità di predizione della risposta alla radioterapia, come già suggerito da alcuni studi preliminari, dall'altro di disporre di marcatori di predizione della tossicità radio-indotta, costituendo quindi un altro passo importante verso trattamenti sempre più efficaci e meglio tollerati.

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

L'utilizzo dell'intelligenza artificiale (IA) ha dimostrato di essere promettente nello sviluppo di modelli oggettivi per la caratterizzazione di diversi tipi di tumore, la stratificazione dei pazienti e la predizione dell'*outcome* di un trattamento. Tuttavia, la maggior parte dei modelli si basano solo su un tipo di dato, per esempio immagini radiologiche o istologiche, e non affrontano il modo in cui queste fonti di dati possono essere integrate per sviluppare modelli congiunti. Inoltre, appare interessante identificare descrittori

morfologici, biologici e molecolari spiegabili da questi modelli che governano la caratterizzazione del tumore e la predizione del trattamento.

L'obiettivo di questo progetto è quindi quello di utilizzare l'IA con un approccio multimodale al fine di integrare e analizzare congiuntamente diverse fonti di informazioni, come immagini radiologiche e istologiche, informazioni cliniche e dati molecolari, per sviluppare modelli che riflettano la complessità biologica del tumore.

In particolare 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.

Dalla terapia del cancro all'ovaio ricaveremo cognizioni utili per un più ampio uso anche in chirurgia. L'IA può essere utilizzata per esempio anche per rendere la chirurgia robotica più sicura, in particolare sul tumore della prostata. Gli interventi di prostatectomia radicale vengono eseguiti in modo minimamente invasivo grazie all'utilizzo di robot chirurgici, che permettono di eseguire l'intervento in modo più sicuro per il paziente, diminuendo le possibili complicazioni post-intervento. L'IA può migliorare ulteriormente l'*outcome* operatorio fornendo al chirurgo informazioni in tempo reale durante l'intervento, ad esempio la posizione di strutture anatomiche nascoste. I modelli delle strutture anatomiche vengono infatti mostrati sui sistemi di visualizzazione intra-operatoria utilizzati dai chirurghi durante l'intervento. L'obiettivo di questo progetto è quello di migliorare la localizzazione di tali strutture nascoste grazie all'utilizzo dell'IA, che permette di elaborare in modo veloce e preciso le informazioni provenienti dalle telecamere miniaturizzate presenti sull'endoscopia robotica.

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

La tomografia a emissione di positroni (PET) è uno strumento essenziale nella medicina nucleare per la diagnosi, la stadiazione e il monitoraggio del trattamento dei tumori. Due radiofarmaci emergenti in questo ambito sono l'<sup>18</sup>F-FES (fluoroestradiolo) e gli inibitori della proteina di attivazione dei fibroblasti (FAPi). L'<sup>18</sup>F-FES è utilizzato per la valutazione dei recettori per gli estrogeni nei tumori mammari, offrendo immagini precise della presenza di recettori estrogenici nelle cellule tumorali. I FAPi, invece, mirano alla proteina di attivazione dei fibroblasti, presente nel microambiente tumorale, aprendo nuove prospettive per la diagnosi e il trattamento di vari tumori solidi.

Due principali iniziative riguardano il carcinoma mammario. La prima esplora l'utilizzo della PET-FES per migliorare la gestione dei pazienti con carcinoma mammario metastatico positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo al recettore HER2 (HER2-). L'obiettivo è valutare l'efficacia della PET-FES nel rilevare l'espressione dei recettori per gli estrogeni (ER) nelle metastasi, migliorando così la caratterizzazione molecolare delle lesioni tumorali. Questo permetterà di identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di terapie endocrine, riducendo l'esposizione a trattamenti non necessari e ottimizzando la terapia del carcinoma mammario metastatico.

La seconda iniziativa si focalizza sull'uso della PET-FAPi per migliorare la diagnosi e la gestione del carcinoma mammario avanzato, soprattutto nei casi in cui le terapie tradizionali non sono risultate efficaci. L'obiettivo è valutare la sicurezza e l'efficacia diagnostica della PET-FAPi, confrontandola con metodiche di imaging convenzionali come la PET con <sup>18</sup>F-FDG, e determinare se la PET-FAPi possa essere utilizzata come biomarcatore per la selezione di pazienti candidati a terapie mirate contro il FAP, incluse le terapie con radioligandi.

Questi studi mirano a migliorare la gestione clinica dei pazienti con carcinoma mammario avanzato, fornendo un approccio terapeutico più personalizzato e potenzialmente aumentando la sopravvivenza e la qualità di vita delle pazienti.

#### **Progetto 13. *Prevenzione oncologica personalizzata.***

La prevenzione primaria è fondamentale per diminuire l'insorgenza di tumori intervenendo su fattori di rischio modificabili ed è tra le priorità dell'Istituto.

È in programma lo sviluppo di un progetto ampliato di prevenzione primaria che prevede anche spazi dedicati. Nel progetto si affronteranno vari aspetti che si basano anche su conoscenze epidemiologiche e valutazione di rischio. Si studierà con il supporto della ricerca clinica il ruolo di alimentazione equilibrata e attività fisica con studi atti a valutare parametri molecolari e verrà ulteriormente rinforzata sia la prevenzione dei tumori polmonari legati al fumo, sia di quelli cutanei legati all'esposizione ai raggi UV, attraverso test di diagnostica come TC spirale polmonare a basso dosaggio, radiomica e analisi dei nei. Infine, Si porterà avanti l'implementazione di vaccinazioni di valore accertato come quello contro il papillomavirus umano (HPV) e lo studio di nuovi vaccini anche terapeutici basati su mRNA.

Tra i marcatori di interesse sarà valutato il ruolo della microflora intestinale. Diversi studi hanno individuato un microbiota associato ai tumori del colon-retto (CRC), e vi è evidenza comprovata che questo abbia un ruolo nella cancerogenesi. Il consumo di certi alimenti e i livelli di vitamina D (vitD) sono inversamente correlati al rischio e alla prognosi del CRC. Il nostro interesse prosegue nel comprendere meglio il ruolo di questi fattori e la loro interazione, e si condurranno studi clinici epidemiologici e molecolari. In uno studio che ha reclutato 74 pazienti affetti da CRC che sono stati randomizzati a vitD 2000 UI/die versus placebo e trattati per un anno, per ogni paziente è stato raccolto un campione fecale e un campione di sangue pre- e post trattamento. Si valuteranno quali componenti microbiologiche sono associate a miglior prognosi e lo studio sarà completato con l'analisi della componente legata a biomarcatori circolanti di infiammazione in relazione allo stile di vita, in particolare la dieta assunta da questi soggetti. Questi dati verranno traslati in prevenzione primaria valutando in soggetti a rischio metabolico come la presenza di una flora intestinale non equilibrata possa essere un segnale di rischio e, eventualmente, possa venire modificata da stili di vita con intento preventivo.

Infine, studi di chemoprevenzione in soggetti che ancora non hanno neoplasia ma hanno positività a biopsia liquida o maggiori fattori di rischio (sovrappeso, obesità, sindrome metabolica, microbioma alterato) verranno condotti previa presentazione in comitato etico. Questo progetto porterà l'implementazione dell'*interception*, come strategia per individuare un rischio molecolare e intervenire sia con modifiche di alimentazione e attività fisica che con farmaci *repurposed* (aspirina, metformina, principi creatino-mimetici).

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

Nell'ambito del presente progetto, proseguirà la raccolta sistematica e prospettica di dati qualitativi (es: dati clinici) e dati quantitativi (ad esempio, parametri matematici derivanti dalle immagini radiologiche), di alta qualità. Questi dati, che saranno accessibili in ogni momento a medici e ricercatori, contribuiranno in modo sostanziale alla ricerca clinica incentrata sulla protonterapia.

In particolare, questa fase interesserà i pazienti che ricevono re-irradiazione dopo precedente trattamento radioterapico con fotoni. Infatti la re-irradiazione rappresenta un tema particolarmente importante nella radioterapia odierna, soprattutto nei casi in cui la finalità del trattamento è curativa. In questi casi, infatti, le dosi di prescrizione del ri-trattamento devono necessariamente considerare la dose precedentemente ricevuta dalle strutture sane localizzate in prossimità del volume target, e rispettare vincoli di dose organo-specifici. Grazie alla peculiare distribuzione di dose, i protoni possono superare questo limite, consentendo un trattamento a dosi più elevate rispetto a quanto non sarebbe proponibile con altre tecniche e modalità di irradiazione. Lo studio della re-irradiazione sarà rivolto a tutte le neoplasie oggetto di trattamento con protoni, tra cui le neoplasie della mammella, della prostata, del distretto testa-collo e del sistema nervoso centrale, consentendo- di fatto- di perfezionare ulteriormente gli strumenti terapeutici a nostra disposizione per la cura dei pazienti.

Oltre ai progetti sopra menzionati, la protonterapia è il fulcro di due progetti di Dottorato di Ricerca avviati nel 2023 in collaborazione con la Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM) e l'Università degli Studi di Milano. Il primo, denominato APO (*Advancing Precision Oncology: Leveraging Big Data for Patient Outcomes and Treatment Optimization with a Focus on Proton Therapy*) ha l'obiettivo di integrare dati derivanti dal dominio delle discipline omiche per identificare fattori predittivi di risposta al trattamento con protoni, e di studiare il relativo workflow, al fine di ottimizzare ulteriormente i percorsi di cura. Il secondo progetto, dal titolo *High-Rad Project (Investigating the role of new oncological drugs in the high-precision radiotherapy era with a focus on proton therapy)* mira a identificare e a validare nel *real world* modelli predittivi di radiosensibilità e radioresistenza costruiti attraverso approcci di intelligenza artificiale che utilizzino dati

derivanti dall'imaging, dall'istopatologia e della genomica, previa revisione sistematica dell'evidenza attualmente disponibile in vitro e in vivo.

A questi progetti, si affiancheranno ulteriori studi specifici per patologia, sia nell'ambito della Divisione di Radioterapia, sia in collaborazione con le altre Divisioni dell'Istituto, in linea con la consolidata attitudine alla cooperazione multidisciplinare. Saranno inoltre presentate proposte di progetti di studio su radiosensibilità e radioresistenza, anche in collaborazione con i ricercatori operanti presso la Divisione di Oncologia Sperimentale del nostro Istituto.

Infine, saranno ulteriormente rafforzate le collaborazioni con gli altri centri europei. In particolare, sono già stati avviati i contatti e le collaborazioni con il centro di protonterapia Quirónsalud di Madrid (Spagna), e con il centro di ricerca di GSI *Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung* di Darmstadt (Germania). Con quest'ultimo il programma prevede la raccolta e lo studio di cellule tumorali circolanti, e il loro ruolo e nella predizione della risposta alla protonterapia.

**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.**

Questo progetto, sviluppato attraverso una stretta collaborazione con il CERGAS (*Centre for Research on Health and Social Care Management*) dell'Università Bocconi di Milano, tende a costruire un'equazione che rapporti gli esiti di cura nel loro complesso (efficacia, tollerabilità del trattamento, complicanze) ai costi diretti e indiretti sostenuti complessivamente dal sistema. Il risultato di questa equazione è il valore, una misura in grado di cogliere le diverse dimensioni della salute e ricondurle ad un unico numero.

In IEO verranno raccolti dati inerenti qualità di vita, recupero funzionale, sopravvivenza, ed altri ancora per alcune tipologie di patologie per i quali esistono già indicatori condivisi e confrontabili. Ad esempio, nel caso di tumore della prostata l'usuale indicatore di esito clinico legato allo stato della malattia (sopravvivenza generale o sopravvivenza libera da malattia) sarà affiancato da altri di esito funzionale (recupero di continenza e potenza sessuale ad un anno); nel caso del tumore della laringe gli *outcome* funzionali saranno voce e deglutizione, e nel caso del tumore del colon retto, la funzione evacuativa, e così via. Nel caso di tumori ad alto tasso di mortalità, come il tumore del polmone, ci si focalizzerà anche sulla qualità di vita nel tempo, dando però un maggior peso relativo alla sopravvivenza. Il progetto prevede di analizzare con questa metrica la maggior parte delle patologie oncologiche. Aumentando il numero di pazienti che entreranno nel progetto aumenterà la significatività dei risultati.

L'obiettivo finale è quello di ottenere ripercussioni positive: (1) per il paziente, consentendogli di conoscere con anticipo di anni, quale potrà essere l'andamento dei suoi risultati clinici, e con quale impatto per la sua qualità di vita; (2) per l'ospedale, consentendo di cercare il proprio miglior punto di equilibrio tra efficienza dei processi ed efficacia dei risultati valorizzando i professionisti che, a qualunque livello, vi contribuiscono, e (3) per l'intero Sistema Sanitario, che potrà meglio pianificare le sue risorse, con notevoli ricadute sulla tutela della salute pubblica.

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

L'elevato numero di progetti di ricerca ha determinato l'esigenza di raccogliere e analizzare i dati provenienti dai diversi database di IEO, integrandoli in un'unica *Clinical Data Platform* (CDP), un *data lake* clinici e di ricerca che permetterà di accelerare e automatizzare i processi. Il progetto prevede lo sviluppo di una piattaforma dotata di motori di *Natural Language Processing* (NLP) e *machine learning* (ML) in grado di elaborare una grande mole di dati non strutturati. L'architettura della CDP si compone di un primo livello, in cui i dati vengono trasmessi dai sistemi sorgente alla piattaforma, per poi essere disponibili in formato standard nel secondo livello attraverso apposite *pipeline*. I dati vengono poi utilizzati per alimentare strumenti di *data analytics*. L'obiettivo è mettere a disposizione dei clinici e dei ricercatori aggregazioni dinamiche di dati di qualità, certificati, modellati, associati, messi in relazione tra di loro in funzione delle singole necessità di progetto per lo sviluppo di profili clinici, genomici, radiomici, diagnostici, ed altri.

Il progetto si è avvalso del confronto sistematico delle varie tecnologie disponibili nei più importanti Centri di cura. Per la parte *analytics* utilizziamo la piattaforma Google e il suo potente motore di ricerca. Su questo

substrato abbiamo innestato delle *pipeline*, in termini di ML, NLP, *data cleansing*, utilizzando risorse *open source*. Questo permetterà di mettere a disposizione di clinici e ricercatori, un *dataset* accurato e ampio, punto di partenza di un'operatività più strutturata, dove è possibile creare ambienti di lavoro, schede di raccolta dati (CRF) elettroniche, *score cards*, *web app* che consentono agli utenti di effettuare *inquiry* veloci sui dati e sviluppare funzioni di aggregazione, sviluppo di modelli predittivi, elaborazione dati attraverso algoritmi. All'interno di questo ambiente sicuro si potranno creare dei *data project* – studi clinici delle diverse fasi - e analisi osservazionali, ad esempio dei *Real World Data*.

La piattaforma è a regime dalla fine del 2022, dopo una fase di iniziale fisiologico rodaggio e di formazione, con una necessaria evoluzione della figura del data manager che dovrà sempre più assumere i contorni di un *data steward*, un nuovo specialista che accompagna ricercatori e clinici nella gestione dei dati, garantendo, al contempo, trasparenza e accessibilità. Per poter gestire queste complessità e garantire modalità e regole di accesso e di uso, IEO ha introdotto un preciso modello di *governance*, il *Data Governance Board*. Il Board è deputato all'analisi delle richieste di *data project* da sviluppare sulla piattaforma, che se approvati, avranno a disposizione tutti gli strumenti per estrarli nel formato richiesto per un periodo di tempo limitato alla durata del progetto. In base ai ruoli nell'ambito di ciascun progetto di ricerca l'accesso ai dati sarà *profile based*.

Sono a oggi una trentina gli studi che utilizzano la CDP, ma ne prevediamo un rapido incremento. I tempi di attraversamento saranno ridotti, da 3-4 mesi a poco meno di un mese in relazione alla qualità del dato, se già strutturato o se necessiti di essere processato con NLP. In proiezione futura sono previsti ulteriori sviluppi come la capacità di accogliere i *Real World Data*, ma anche per percorsi post registratori o di registrazione a nuove patologie di molecole già registrate. Riteniamo sia possibile costruire le condizioni per disegnare anche studi clinici *in silico*. L'impatto sulla clinica sarà rilevante. Non solo sulla personalizzazione delle terapie, ma anche, grazie alla messa a punto di modelli predittivi per quanto riguarda la diagnostica molecolare avanzata, strumenti di screening oncologico su pazienti sani e per il follow-up di pazienti in cura per prevedere il rischio individuale di recidiva.



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 454.706,47</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 454.706,47</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 378.922,06                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| 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                                                                      | € 0 | € 75.784,41  |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 454.706,47 |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 423.425,00</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 423.425,00</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 352.854,17                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| 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                                                                      | € 0 | € 70.570,83  |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 423.425,00 |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 396.554,44</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 396.554,44</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 330.462,03                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| 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                                                                      | € 0 | € 66.092,41  |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 396.554,44 |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 214.048,90</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 214.048,90</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 178.374,08                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| 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                                                                      | € 0 | € 35.674,82  |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 214.048,90 |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 305.594,36</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 305.594,36</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 254.661,97                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| 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                                                                      | € 0 | € 50.932,39  |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 305.594,36 |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 902.118,49</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 902.118,49</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 751.765,41                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| 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                                                                      | € 0 | € 150.353,08 |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 902.118,49 |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 305.772,60</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 0</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 305.772,60</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 0                    | € 254.810,50                                                                               |

|                                                                                           |     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|
| Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)                               |     |              |
| Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.) |     |              |
| Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)               |     |              |
| Elaborazione dati                                                                         |     |              |
| Spese amministrative                                                                      | € 0 | € 50.962,10  |
| Altro (indicare quali)                                                                    |     |              |
|                                                                                           |     |              |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | € 0 | € 305.772,60 |



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2023  
Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024

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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 366.574,65</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 184.353,24</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 182.221,41</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                                      | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata,<br/>da sostenere, per<br/>progetti pluriennali<br/>(durata massima tre<br/>anni)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)                    | € 150.445,29           | € 151.851,18                                                                                               |
| 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                                                                      | € 30.725,54            | € 30.370,23                                                                                                |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 3.182,41             | € 0                                                                                                        |
|                                                                                           |                        |                                                                                                            |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 184.353,24</b>    | <b>€ 182.221,41</b>                                                                                        |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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)**

|                                                              |                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                        |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 177.433,33</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 73.399,01</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 104.034,32</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 59.711,02            | € 86.695,27                                                                                |

|                                                                                           |                    |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| 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                                                                      | € 12.233,17        | € 17.339,05         |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | €1.454,82          | € 0                 |
|                                                                                           |                    |                     |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 73.399,01</b> | <b>€ 104.034,32</b> |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                                |                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>           | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 1.215.024,45</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 628.305,31</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 586.719,14</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 513.076,92           | € 488.932,62                                                                               |

|                                                                                           |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)                               |                     |                     |
| Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.) |                     |                     |
| Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)               |                     |                     |
| Elaborazione dati                                                                         |                     |                     |
| Spese amministrative                                                                      | € 104.717,55        | € 97.786,52         |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 10.510,84         | € 0                 |
|                                                                                           |                     |                     |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 628.305,31</b> | <b>€ 586.719,14</b> |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 614.836,05</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 294.487,96</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 320.348,09</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 240.053,51           | € 266.956,74                                                                               |

|                                                                                           |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 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                                                                      | € 49.081,33         | € 53.391,35         |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 5.353,12          | € 0                 |
|                                                                                           |                     |                     |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 294.487,96</b> | <b>€ 320.348,09</b> |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                       |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 180.541,39</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 92.474,65</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 88.066,74</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 75.516,16            | € 73.388,95                                                                                |

|                                                                                           |                    |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 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                                                                      | € 15.412,44        | € 14.677,79        |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 1.546,05         | € 0                |
|                                                                                           |                    |                    |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 92.474,65</b> | <b>€ 88.066,74</b> |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 712.593,63</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 333.269,69</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 379.323,94</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 271.582,45           | € 316.103,28                                                                               |

|                                                                                           |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 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                                                                      | € 55.544,95         | € 63.220,66         |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 6.142,29          | € 0                 |
|                                                                                           |                     |                     |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 333.269,69</b> | <b>€ 379.323,94</b> |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 553.574,37</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 110.166,73</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 443.407,64</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 87.056,07            | € 78.956,16                                                                                |

|                                                                                           |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)                               | € 0                 | 290.550,20          |
| 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                                                                      | € 18.361,12         | € 73.901,28         |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 4.749,54          | € 0                 |
|                                                                                           |                     |                     |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 110.166,73</b> | <b>€ 443.407,64</b> |



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2023  
Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024

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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 867.832,99</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 422.537,68</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 445.295,31</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                                      | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata,<br/>da sostenere, per<br/>progetti pluriennali<br/>(durata massima tre<br/>anni)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)                    | € 344.745,73           | € 371.079,43                                                                                               |
| Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)                               |                        |                                                                                                            |
| Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.) |                        |                                                                                                            |
| Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)               |                        |                                                                                                            |
| Elaborazione dati                                                                         |                        |                                                                                                            |
| Spese amministrative                                                                      | € 70.422,95            | € 74.215,88                                                                                                |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 7.369,00             | € 0                                                                                                        |
|                                                                                           |                        |                                                                                                            |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 422.537,68</b>    | <b>€ 445.295,31</b>                                                                                        |



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2023**  
**Contributo percepito € 8.339.500,73 in data 11/12/2024**

**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**

|                                                              |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data di inizio progetto:</b><br><b>01/01/2024</b>         | <b>Data di fine progetto:</b><br><b>31/12/2026</b>                                                                                                                                         |
| <b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 648.869,61</b> | <b>Di cui:</b><br><b>Quota sostenuta:</b><br><b>€ 301.342,96</b><br><br><b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b><br><b>€ 347.526,65</b> |

| <b>VOCI DI SPESA</b>                                                   | <b>Quota sostenuta</b> | <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) | € 245.610,53           | € 247.033,43                                                                               |

|                                                                                           |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)                               | € 0                 | € 42.572,11         |
| 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                                                                      | € 50.223,83         | € 57.921,11         |
| Altro (Biblioteca)                                                                        | € 5.508,60          | € 0                 |
|                                                                                           |                     |                     |
| <b>TOTALE</b>                                                                             | <b>€ 301.342,96</b> | <b>€ 347.526,65</b> |