

NO
NO
NO



Fondazione IOR

Rapporto annuale

IOR Foundation
Annual Report

Sommario
Content

2	Prefazione Foreword
6	Ringraziamenti Acknowledgements
8	Notizie e Momenti Importanti News and Highlights
12	Il Consiglio Scientifico The Scientific Advisory Board
14	Gruppi di Ricerca Research Groups
34	Persone People
38	Dati Finanziari 2023 Financial Data 2023
44	Nuovi Strumenti New Equipment
48	Eventi Scientifici Scientific Events
52	Programma Internazionale di Dottorato International PhD Programme
58	Associazione Studentesca IOR IOR International Student Association
60	Testimonianze Studenti IOR Testimonials IOR Students
66	Pubblicazioni 2023 Publications 2023

Una copia cartacea
dell'edizione 2023
è disponibile su
richiesta.
Printouts of the 2023
edition are available
upon request.



Prefazione **Foreword** **Franco** **Cavalli**

Come ogni anno, tocca a me, ma lo faccio con molto piacere, presentare il Rapporto Annuale dell'Istituto Oncologico di Ricerca (IOR), istituto affiliato all'Università della Svizzera italiana (USI) e membro dell'Associazione Bellinzona Institutes of Science (BIOS⁺). Nel rapporto vengono riassunti gli ultimi progressi e le recenti scoperte scientifiche dell'istituto. Non è senza un certo orgoglio che confermo come, anche nel 2023, lo IOR ha saputo rafforzare il suo ruolo d'avanguardia nella ricerca oncologica, confermando così anche nel contesto internazionale l'eccellente qualità della ricerca condotta dalle sue ricercatrici e dei suoi ricercatori. In questo rapporto troverete il dettaglio sui molti articoli che i nostri ricercatori sono riusciti anche quest'anno a pubblicare in riviste scientifiche internazionali d'alto profilo. Tra i successi particolari vorrei menzionare il conseguimento negli ultimi mesi del 2022, ma soprattutto all'inizio del 2023 di tre grants ERC (European Research Council), rispettivamente, data la nota esclusione attuale della Svizzera dai programmi europei, degli equivalenti grants conferiti dal Fondo Nazionale Svizzero. Il fatto che un istituto che tutt'ora ha poco più di 100 ricercatori sia riuscito negli ultimi anni a conseguire ben sei ERCs o equivalenti, è molto probabilmente un unicum nel panorama scientifico svizzero. Il 2023 avrà però un posto nella storia dello IOR anche, e forse soprattutto, per la decisione presa dal Consiglio della Fondazione per lo IOR di aprire un bando di concorso per la progettazione del nuovo edificio che la Fondazione vuole costruire al più presto in Via Chiesa 5. Questo nuovo edificio, che dovrebbe comprendere perlomeno 12 nuovi laboratori e molte aule per l'insegnamento, sarà un complemento importante a quello realizzato da IRB, in quanto prevede anche strutture comuni attualmente inesistenti. Penso in particolare ad un Auditorio, ad una grande mensa, ed altri servizi. Il bando di concorso è apparso all'inizio del 2024 ed il progetto vincente dovrebbe venir scelto dal Consiglio di Fondazione nel novembre di quest'anno.

Se nel rapporto del 2022 mi ero dilungato sulle piattaforme tecnologiche e su tutto l'armamentario scientifico che i nostri ricercatori hanno a disposizione nel nuovo edificio di ricerca di Via Chiesa 5, questa volta vorrei ritessere brevemente le fila della storia dello IOR. Tutto è nato alla fine degli anni '90 con un piccolo laboratorio all'interno dell'Istituto Oncologico della

Svizzera Italiana (IOSI), laboratorio localizzato all'Ospedale La Carità di Locarno. Tra i primi ricercatori a lavorarvi ci fu Francesco Bertoni, ora Professore titolare a USI e Vice Direttore di IOR. L'idea iniziale era poi di moltiplicare questi laboratori, installandoli in un qualche scantinato dell'Ospedale San Giovanni a Bellinzona. Per fortuna nel frattempo era nato l'IRB (Istituto di Ricerche in Biomedicina) in via Vela e quindi decidemmo di trasferirci, anche per avere a disposizione una massa critica più importante, dapprima nello stesso edificio di Via Vela ed in seguito anche in altri due edifici, essendo lo spazio disponibile in Via Vela insufficiente. Il Dr. Carlo Catapano, come Direttore di quelli che allora si chiamavano "Laboratori di Ricerca dello IOSI", iniziò la sua attività nel 2003, quindi esattamente 20 anni fa rispetto a questo rapporto annuale. Da allora siamo cresciuti regolarmente: all'inizio lentamente, ed in seguito in modo sempre più rapido e deciso. Nel 2011, per tutta una serie di ragioni, decidemmo di dotarci di una struttura indipendente da IOSI ed EOC e di passare come IOR ad essere gestiti dalla Fondazione, a quei tempi chiamata "Linfomi Maligni" (perché era nata con la conferenza sui linfomi di Lugano) e che in seguito fu poi ribattezzata come Fondazione per lo IOR. Ancora nel 2011, quando iniziò tra l'altro la progettazione dell'edificio di Via Chiesa, lo IOR contava solo tre gruppi di ricerca. Ora siamo otto, presto probabilmente se ne aggiungeranno uno o due altri. Questo sviluppo inaspettato degli ultimi anni spiega anche come mai lo spazio a nostra disposizione nell'edificio di Via Chiesa sia già insufficiente, in quanto nel 2011 era impossibile prevedere una crescita di questo tipo. Ecco perché è anche solo nell'ultimo paio di anni che si è capita la necessità di costruire quel nuovo edificio che ora stiamo pianificando.

Per questa crescita, che ovviamente è stata anche qualitativa e non solo quantitativa, sono molto riconoscente al Prof. Carlo Catapano, che in questi 20 anni si è fortemente impegnato con assiduità ed intelligenza a far crescere costantemente il nostro istituto. Alla fine del 2023, Carlo Catapano ha sicuramente potuto consegnare lo IOR al nuovo Direttore il Prof. Andrea Alimonti con un meritato orgoglio. Perciò, sia alla festa di Natale 2023 che in altre occasioni, a nome di tutta la nostra Fondazione ho avuto il gradito compito di ringraziarlo calorosamente. Con il cambio di direttore ma anche con la progettazione

del nuovo edificio, che speriamo di poter inaugurare entro il 2028, per lo IOR inizia quindi una nuova era. Questo nuovo periodo della nostra storia è simbolicamente rappresentato, così almeno ritengo personalmente, dal fatto che lo IOR, insieme a IRB, laboratori traslazionali di EOC, USI, e con la partecipazione dei due politecnici e di altre università, parteciperanno al bando NCCR (National Center of Competence in Research), con il progetto "Aging and related diseases", diretto dal Prof. Andrea Alimonti. Questo progetto, se selezionato dal Fondo Nazionale e dal Consiglio Federale, sarà il primo in Ticino e aprirà nuove opportunità di ricerca. In conclusione, non mi resta che ringraziare nuovamente tutte le ricercatrici e ricercatori, le collaboratrici e i collaboratori, le sostenitrici e i sostenitori, in particolare la Signora Flora Gruner ed il Dr. Riccardo Braglia, per il loro grande impegno ed aiuto. Sono sicuro che anche il prossimo anno ci riserverà nuove grandi sfide e soddisfazioni, a conferma del motto di BIOS+ "La scienza che aiuta".

Franco Cavalli
Presidente Fondazione IOR
Bellinzona, aprile 2024

As every year, it is my pleasure to present the Annual Report of the Institute of Oncology Research (IOR), affiliated with the University of Italian Switzerland (USI) and a member of the Bellinzona Institutes of Science Association (Bios+). The report summarizes the institute's latest scientific advances and discoveries. I am proud to confirm how the IOR has been able to reinforce its vanguard role in oncology research also in 2023, thus confirming the excellent quality of the research conducted by its researchers also in the international context. In this report, you will find details on the many articles that our researchers managed again this year to publish in high-profile international scientific journals. Among the successes, I would like to mention the achievement in the last months of 2022, but especially at the beginning of 2023 of three SNF-founded ERC (European Research Council) grants - given Switzerland's well-known current exclusion from European programs - the equivalent grants awarded by the Swiss National Science Foundation. The fact that an institute that still has just over 100 researchers has managed in recent years to achieve as many as six ERCs or equivalent is most likely unique in the Swiss scientific landscape. However, 2023 will have a place in the history of the IOR also, and perhaps above all, because of the decision taken by the Board of the IOR Foundation to open a call for tenders for the design of a new building that the Foundation wants to construct as soon as possible at via Chiesa 5. This new building, which is expected to include at least 12 new laboratories and many classrooms for teaching, will be an important complement to the one built by IRB, as it also provides for common facilities that currently do not exist. I am thinking in particular of an Auditorium, a large cafeteria, and other facilities. The call for proposals appeared in early 2024, and the winning project is expected to be chosen by the Foundation Board in November this year. If in the 2022 report, I had dwelled on the technology platforms and all the scientific paraphernalia that our researchers have at their disposal in the new research building in via Chiesa 5, this time I would like to briefly weave the threads of the IOR's history. It all started at the end of the 90s with a small laboratory within the Oncological Institute of Italian Switzerland (IOSI), a laboratory located at La Carità Hospital in

Locarno. Francesco Bertoni, now a full professor at USI and deputy director of IOR, was among the first researchers that worked there.

The initial idea was to multiply these laboratories, installing them in some basement of the San Giovanni Hospital in Bellinzona. Fortunately, in the meantime, the IRB (Institute for Research in Biomedicine) had been established in Via Vela, and so we decided to move - also to have a more important critical mass at our disposal - first to the same building in Via Vela and later also to two other buildings, as the space available in Via Vela was insufficient.

Dr. Carlo Catapano, as Director of what was then called "IOSI Research Laboratories," began his activity in 2003, so exactly 20 years ago with respect to this annual report. Since then, we have been growing steadily: slowly at first, and then more and more rapidly and decisively. In 2011, for a whole series of reasons, we decided to leave IOSI and therefore the EOC and to move as IOR to be managed by the Foundation, at that time called "Malignant Lymphomas" (because it was born with the Lugano Lymphoma Conference) and later renamed as the Foundation for IOR. Even in 2011, when we began planning for the via Chiesa building, the IOR had only three research groups. Now there are eight, and one or two more will probably be added soon. This unexpected development in recent years also explains why the space available to us in the Via Chiesa building is already insufficient since in 2011 it was impossible to foresee this kind of growth. That is why it is also only in the last couple of years that the need to build that new building that we are now planning has been realized. For this growth, which of course has also been qualitative and not only quantitative, I am very grateful to Prof. Carlo Catapano, who over the past 20 years has been strongly committed assiduously and intelligently to the steady growth of our institute. At the end of 2023, Carlo Catapano was certainly able to hand over the IOR to the new Director Prof. Andrea Alimonti with well-deserved pride. Therefore, both at the 2023 Christmas party and on other occasions, on behalf of our entire Foundation, I had the welcome task of thanking him warmly. With the change of Director but also with the design of the new building, which we hope to inaugurate by 2028, a new era thus begins for the IOR. This new period in our history is symbolically represented - at least I personally believe it - by the fact that the IOR, together with IRB, the translational laboratories of EOC, USI, and with the participation of the two polytechnics and other universities, will participate in the NCCR (National Center of Competence in Research) call for proposals, with the project "Aging and related diseases," directed by Prof. Andrea Alimonti. This project, if selected by the National Fund and the Federal Council, will be the first in Ticino and will open up new research opportunities. In conclusion, I must finally thank again all the researchers, collaborators, supporters, and especially Mrs. Flora Gruner and Dr. Riccardo Braglia for their great commitment and help. I am sure that the coming year will also bring us new great challenges and satisfactions, confirming the motto of Bios+ "Science that helps."

Prof. Franco Cavalli
President IOR Foundation
Bellinzona, April 2024



Prefazione **Foreword** **Carlo** **Catapano**

È con grande piacere che scrivo questa breve nota di prefazione al Rapporto Annuale dell'Istituto Oncologico di Ricerca (IOR) per il 2023.

Prima di tutto è un piacere constatare anche quest'anno la continua crescita e il rafforzamento dello IOR. Nei venti anni dal suo inizio nel 2003, l'Istituto ha fatto progressi considerevoli raggiungendo e, in molti casi, superando gli obiettivi prefissi e le più ottimistiche previsioni. I responsabili degli otto gruppi di ricerca operativi allo IOR riassumono nelle pagine seguenti i punti fondamentali e i progressi delle loro ricerche. Complessivamente, mi sento di dire, si conferma la qualità e la varietà della ricerca condotta nei laboratori dello IOR e il posizionamento dell'Istituto come punto di riferimento per la ricerca oncologica nel contesto nazionale e internazionale. Tutto questo è anche evidente se si guarda ai numeri e ai contenuti dei progetti di ricerca finanziati, delle pubblicazioni scientifiche e delle collaborazioni con altri centri di ricerca, università e industrie. È anche notevole il numero di ricercatori, dottorandi, post-dottorandi, e studenti universitari di varie nazionalità, discipline e aree di ricerca che hanno frequentato lo IOR in questi anni, lavorando e formandosi professionalmente nei nostri laboratori. Sono loro che con impegno ed entusiasmo hanno animato i laboratori dell'Istituto e hanno dato vita a studi e ricerche di grande qualità e impatto. È importante ribadire che tutto questo è stato possibile grazie al lavoro di tutti i collaboratori e capi laboratorio e, soprattutto, del Presidente della Fondazione IOR, Franco Cavalli, che ha guidato tutti noi con immensa dedizione e impegno fin dai primi passi.

C'è inoltre grande speranza, animata da numerose certezze, per il continuo consolidamento e ulteriore crescita dell'Istituto negli anni futuri. Alla fine del 2021, la comunità scientifica in Ticino ha raggiunto un'importante meta nel percorso avviato circa venti anni fa con la fondazione dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB), prima, e dello IOR, pochi anni dopo. Mi riferisco all'inaugurazione del nuovo edificio in Via Chiesa che riunisce sotto lo stesso tetto i laboratori dello IOR, dell'IRB e di Ricerca Traslazionale dell'Ente Ospedaliero Cantonale (EOC). La crescita dello IOR e di BIOS⁺ (l'Associazione Bellinzona Institutes of Science), tuttavia, non si ferma qui ma continua, come dimostrato dall'avvio della pianificazione e del concorso pubblico per la costruzione dell'edificio

"gemello" in Via Chiesa. L'entrata in funzione del nuovo stabile, che accoglierà nuovi laboratori e nuovi spazi per la ricerca, la formazione e la divulgazione scientifica, è prevista per il 2028. Il nuovo edificio costituirà, insieme all'attuale, un'altra tappa fondamentale per il consolidamento del polo di ricerca biomedica di Bellinzona, favorendo la creazione di nuove infrastrutture per la ricerca (piattaforme tecnologiche, laboratori condivisi) e per la formazione (sale studio, aule, sala conferenze). Seguendo, inoltre, le linee tracciate in questi anni e pur conservando l'interesse fondamentale per i linfomi, il cancro alla prostata e le nuove terapie per i pazienti oncologici, si è avviato già in questi ultimi anni un processo di espansione e di rinnovamento della ricerca allo IOR. L'orizzonte si muove verso nuovi temi e linee di ricerca, grazie anche all'implementazione di metodologie d'avanguardia e alle eccellenti piattaforme tecnologiche disponibili ai ricercatori dello IOR e di BIOS⁺. Particolarmente importante, anche per i risvolti pratici, è l'impegno dello IOR per lo sviluppo di nuovi modelli sperimentali che siano meno invasivi, più affidabili ed eticamente accettabili, per lo studio delle cause del cancro, delle metastasi e delle terapie innovative prima dell'avvio di studi clinici nei pazienti. Nuove ricerche sulle cause genetiche ed epigenetiche dei tumori, sui nuovi approcci per la cura dei tumori, e sull'impatto del microambiente, del microbioma, dei processi metabolici e dell'invecchiamento nell'evoluzione dei tumori, nella formazione di metastasi e nelle risposte alle terapie, stanno già dando i loro frutti e assicurano all'Istituto una posizione di avanguardia nella ricerca biomedica per il futuro.

Voglio ancora ringraziare, insieme a tutte le collaboratrici e i collaboratori dello IOR, ed esprimere la nostra sincera gratitudine alle numerose sostenitrici e sostenitori per il loro continuo supporto.

Infine, un caro saluto e un augurio sincero ad Andrea Alimonti che dal prossimo anno guiderà lo IOR con il suo entusiasmo e spirito di innovazione verso nuovi e brillanti traguardi.

Carlo Catapano
Direttore, IOR
Bellinzona, aprile 2024

I am pleased to write this brief foreword to the Annual Report of the Institute of Oncology Research (IOR) for 2023.

First, it is a reward to note again this year the continued growth and strengthening of the IOR. In the twenty years since its inception in 2003, the Institute has made considerable progress by meeting and, in many cases, exceeding its goals and the most optimistic forecasts. The leaders of the eight research groups at the IOR summarize their research's key points and progress in the following pages. Overall, the quality and variety of the research conducted in the IOR laboratories and the Institute's positioning as a reference point for oncology research nationally and internationally are confirmed. This is also evident when examining the numbers and the content of the funded research projects, scientific publications, and collaborations with other research centers, universities, and industries. Also remarkable is the number of researchers, doctoral students, postdocs, and undergraduate students of various nationalities, disciplines, and research areas who have attended the IOR over the years, working and training professionally in our laboratories. They are the ones who, with commitment and enthusiasm, have animated the Institute's laboratories and brought to life studies and research of excellent quality and impact. It is important to reiterate that all this has been possible thanks to the work of all the collaborators and Group Leaders and, above all, of the President of the IOR Foundation, Franco Cavalli, who has guided all of us with immense dedication and commitment from the very first steps.

There is also great hope, animated by numerous certainties, for the continued consolidation and further growth of the Institute in the coming years. At the end of 2021, the scientific community in Ticino reached an important milestone in the journey that began some twenty years ago with the founding of the Institute for Research in Biomedicine (IRB) in 2000 and the IOR a few years later. I am referring to the inauguration of the new building in Via Chiesa that has brought together the laboratories of the IOR, IRB, and Translational Research of the Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) under one roof. However, the growth of the IOR and Bios* (the Bellinzona Institutes of Science Association) does not stop here. Still, it

continues, as evidenced by the start of planning and public competition for the "twin" building in Via Chiesa. The new building, which will house more laboratories and spaces for research, education, and science dissemination events, is scheduled to become operative in 2028. Together with the current building, the new one will be another milestone in consolidating Bellinzona's biomedical research hub, fostering the creation of new infrastructure for research (technology platforms, shared laboratories) and training (study rooms, classrooms, lecture hall).

Moreover, following the lines drawn in recent years and while maintaining the fundamental interest in lymphomas, prostate cancer, and new therapies for cancer patients, a process of expansion and renewal of research at the IOR has already begun in recent years. The horizon is moving toward new topics and lines of research, thanks partly to the implementation of cutting-edge methodologies and the excellent technological platforms available to researchers at the IOR and Bios*. Of particular importance is the IOR's commitment to developing new experimental models that are less invasive, more reliable, and ethically acceptable for the study of the causes of cancer and metastasis and to test innovative therapies before the initiation of clinical trials in patients. New research into the genetic and epigenetic causes of cancers, new approaches to cancer treatment, and the impact of the microenvironment, microbiome, metabolic processes, and aging on tumor evolution, metastatic colonization, and responses to therapies are already bearing fruit and securing the Institute's position at the forefront of biomedical research for the future.

I want to thank all the collaborators of the IOR and express together our sincere gratitude to the many supporters for their continued support. Finally, a warm greeting and sincere best wishes to Andrea Alimonti, who, starting next year, will lead the IOR with his enthusiasm and spirit of innovation to achieve new and brilliant goals.

Carlo Catapano
IOR Director
Bellinzona, April 2024

Ringraziamenti Acknowledgements

Il 2023 segna due decenni dalla Fondazione per l'Istituto Oncologico di Ricerca (IOR) che, sotto la guida di Carlo Catapano, è cresciuto costantemente sia in termini di dimensioni che di qualità dalla sua fondazione nel 2003. Partendo praticamente da zero, Carlo Catapano è riuscito a portare lo IOR sulla mappa globale della ricerca oncologica, entrando a pieno titolo in una rete di collaborazioni eccellenti.

La Fondazione IOR desidera estendere una sincera gratitudine a Carlo Catapano - che lascerà la guida dello IOR il 31 dicembre 2023 per raggiunti limiti di età - per il suo prezioso contributo nei primi 20 anni dell'Istituto.

Buon compleanno, IOR - Questa foto immortalata il momento in cui Carlo Catapano e Franco Cavalli, rispettivamente Direttore e Presidente della Fondazione IOR, commemorano questo significativo traguardo.

2023 marks two decades since the founding of the Institute of Oncology Research (IOR), which, under Carlo Catapano's leadership, has steadily grown in both size and quality since its establishment in 2003. Starting practically from scratch, Carlo Catapano has been able to bring the IOR on the global map of oncology research, entering with full rights into a network of excellent collaborations.

The IOR Foundation would like to extend sincere gratitude to Carlo Catapano - who left the leadership of the IOR as of December 31 2023 due the reaching retirement age - for his precious contributions during the first 20 years of the Institute.

Happy birthday, IOR - This photo, captures the moment where Carlo Catapano and Franco Cavalli, Director and President of the IOR Foundation respectively, commemorate this significant milestone.







Corsa della speranza

Il 16 giugno 2023, la "speranza" si unisce alla "ricerca" nella Corsa della speranza, che torna in Piazza Riforma a Lugano con la Conferenza internazionale sui linfomi maligni ICML. Come l'anno scorso, l'USI ha promosso questo evento per contribuire alla sensibilizzazione sulla malattia e alla raccolta di fondi per la ricerca scientifica sul cancro.

Run for Hope

On 16 June 2023, "hope" joined "research" at the Run for Hope, which returned to Piazza Riforma in Lugano with the International Conference on Malignant Lymphomas ICML. Like last year, USI promoted this event to help raise awareness of the disease and to raise funds for scientific cancer research.



Peptone e IOR, una partnership vincente per l'innovazione e il trasferimento tecnologico

Lo IOR, affiliato all'USI, ha stretto una partnership con Peptone Ltd., un'azienda biotecnologica innovativa con sede a Bellinzona e Londra, per condurre una ricerca sul cancro alla prostata.

Peptone and IOR, a winning partnership for innovation and technology transfer

The IOR, affiliated to USI, has partnered with Peptone Ltd., an innovative biotech company based in Bellinzona and London, to conduct research on prostate cancer.



Accordo tra IOR e BIMINI Biotech per lo sviluppo di nuovi farmaci

Lo IOR, affiliato all'USI, ha raggiunto un accordo di licenza con BIMINI Biotech, una startup olandese, per l'acquisizione e l'ulteriore sviluppo di un nuovo attivatore della proteina della sindrome di Wiskott Aldrich (WASp).

Agreement between IOR and BIMINI Biotech to develop new drugs

The USI-affiliated IOR has reached a licensing agreement with BIMINI Biotech, a startup from the Netherlands, to acquire and further develop a novel first-in-class Wiskott Aldrich Syndrome protein (WASp) activator.



Il professor Franco Cavalli nominato presidente di Bios⁺

Bios⁺, composto da IRB e IOR, ha ratificato la nomina del professor Franco Cavalli a presidente per il periodo 2023-25. Cavalli, che presiede la Fondazione IOR, si alterna con il presidente della Fondazione IRB, l'avvocato Gabriele Gendotti, che ha ricoperto il ruolo di presidente per il periodo 2021-23.

Professor Franco Cavalli appointed Bios⁺ president

Bios⁺, composed of the IRB and the IOR, has ratified the appointment of Prof. Franco Cavalli as president for the 2023-25 period. Cavalli, who presides the IOR Foundation, alternates with IRB Foundation president Atty. Gabriele Gendotti who served during 2021-23.



Conferenza di Castelgrande

Il relatore della Lezione di Castelgrande 2023 è stato il Prof. Alberto Mantovani. La conferenza, intitolata "Immunità e vaccini, dal cancro alla Covid-19", ha visto la partecipazione di oltre 150 persone, che hanno potuto dialogare con Mantovani durante il ricevimento che è seguito. Mantovani è un ricercatore e immunologo di fama internazionale ed è considerato uno dei più apprezzati divulgatori scientifici in Italia. Mantovani, professore emerito di Humanitas University e direttore scientifico dell'Istituto Clinico Humanitas, è anche membro dell'Advisory Board di Bios*.

Castelgrande Lecture

The speaker of the 2023 Castelgrande Lecture was Prof. Alberto Mantovani. The lecture, titled "Immunity and Vaccines, from Cancer to Covid-19" was attended by over 150 participants, who were able to dialogue with Mantovani at the reception that followed. Mantovani is an internationally renowned researcher and immunologist and is considered one of the most highly regarded science communicators in Italy. Mantovani, Professor Emeritus of Humanitas University and Scientific Director of the Humanitas Clinical Institute, is also member of the Advisory Board of Bios*.



IOR: Andrea Alimonti nominato nuovo direttore a partire dal 2024

Il Prof. Andrea Alimonti è stato nominato nuovo Direttore dello IOR, membro di Bios* e affiliato all'USI. Subentrerà al Prof. Carlo Catapano, che lascia la guida dello IOR dopo 20 anni per raggiunti limiti di età. La Fondazione IOR ha scelto il Prof. Andrea Alimonti come nuovo Direttore dello IOR a partire dal 1° gennaio 2024. La decisione è stata presa sulla base della raccomandazione formulata dal Consiglio dell'USI nella riunione di giovedì 11 maggio 2023.

IOR: Andrea Alimonti appointed as new Director starting 2024

Prof. Andrea Alimonti has been appointed the new Director of the IOR, a member of Bios* and affiliated with USI. He will take over from Prof. Carlo Catapano, who is leaving the leadership of the IOR after 20 years due to reaching retirement age. The IOR Foundation has selected Prof. Andrea Alimonti as the new Director of IOR starting from 1 January 2024. This decision was made based on the recommendation put forth by the Council of the USI during their meeting on Thursday, 11 May, 2023.



Bios* ha ospitato la Giornata della diplomazia in collaborazione con il Festival del film di Locarno

Il 10 agosto Bios*, in collaborazione con il Festival del film di Locarno e la Città di Bellinzona, ha ospitato la Giornata della diplomazia. Oltre 240 ambasciatori e diplomatici svizzeri e internazionali si sono riuniti per una giornata di incontri con gli scienziati e una visita ai moderni laboratori di ricerca di Bellinzona.

Bios* hosted Diplomacy Day in collaboration with the Locarno Film Festival

On August 10 Bios*, in collaboration with the Locarno Film Festival and the City of Bellinzona, proudly hosted Diplomacy Day. Over 240 Swiss and international ambassadors and diplomats gathered for a day of encounters with scientists and a visit to the modern research laboratories in Bellinzona.

Prof. Andrea Alimonti



Castelgrande Lecture



Giornata della Diplomazia

Il Consiglio Scientifico

The Scientific Advisory Board



**Prof.
Gerhard
Christofori**

Cattedra di Biochimica, Facoltà di Medicina, Università di Basilea. Dottorato di ricerca con Walter Keller presso il Centro tedesco di ricerca sul cancro di Heidelberg (1985-1988), studi post-dottorato con Douglas Hanahan presso l'Università della California San Francisco (1989-1994), capogruppo presso l'Istituto di ricerca di patologia molecolare (IMP) di Vienna (1994-2001). Membro EMBO dal 2000. Christofori è un leader nel campo della ricerca sulle metastasi del cancro.

Chair of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Basel. PhD training with Walter Keller at the German Cancer Research Center in Heidelberg (1985-1988), postdoctoral studies with Douglas Hanahan at University of California San Francisco (1989-1994), group leader at the Research Institute of Molecular Pathology (IMP) in Vienna (1994-2001). EMBO Member since 2000. Christofori is a leader in the field of research on cancer metastasis.



**Prof.
Esteban
Cvitkovic**

Dopo aver conseguito il dottorato di ricerca in oncologia presso l'Università di Buenos Aires, all'età di 19 anni, il Prof. Esteban Cvitkovic ha ricoperto posizioni di staff, formazione e accademiche presso il Memorial Sloan Kettering e il Columbia Presbyterian (NY), l'Istituto Mario Negri (Italia), Gustave Roussy e APHP (Francia). È oncologo praticante, consulente e imprenditore biotecnologico focalizzato sulla ricerca traslazionale, ha promosso la registrazione di 10 farmaci e presiede il consiglio scientifico della Fondazione Nelia & Amadeo Barletta.

After obtaining his MD in oncology from University of Buenos Aires, aged 19, Prof. Esteban Cvitkovic held staff, training and academic positions at Memorial Sloan Kettering and Columbia Presbyterian (NY), Istituto Mario Negri (Italy), Gustave Roussy and APHP (France). He is a practising oncologist, consultant and biotech entrepreneur focused on translational research, has championed 10 drugs to registration, and also chairs the scientific board of the Foundation Nelia & Amadeo Barletta. Christofori is a leader in the field of research on cancer metastasis.



**Prof.
Riccardo
Dalla-Favera
Presidente
Chair**

Professore di patologia e biologia cellulare e direttore dell'Istituto di genetica del cancro alla Columbia University di New York. Riccardo Dalla-Favera è noto soprattutto per i suoi studi sulle alterazioni genetiche coinvolte nella patogenesi del cancro umano, in particolare del linfoma a cellule B umano. Il suo gruppo di ricerca ha contribuito in modo significativo alla comprensione della normale funzione delle cellule B, con un impatto diretto sulla diagnostica e sulla terapia dei tumori maligni a cellule B, tra cui il linfoma di Burkitt, il linfoma diffuso a grandi cellule B e la leucemia linfocitica cronica. Il lavoro del Dr. Dalla-Favera è ampiamente riconosciuto con numerosi premi e riconoscimenti nazionali e internazionali, tra cui due NIH MERIT Award, il premio William Dameshek 2006 per il contributo eccezionale all'ematologia da parte dell'American Society of Hematology, il premio Alfred Knudson 2012 del National Cancer Institute e, nel 2014, il premio OncoLive Giants of Cancer Care. Dalla-Favera è membro eletto della National Academy of Medicine e della National Academy of Sciences, USA.

Professor of Pathology & Cell Biology, and Director of the Institute for Cancer genetics at Columbia University, New York. Riccardo Dalla-Favera is best known for his studies on the genetic alterations involved in the pathogenesis of human cancer, in particular, human B cell lymphoma. His research team has contributed significantly to the understanding of normal B cell function, directly impacting the diagnostics and therapeutic targeting of B cell malignancies including Burkitt Lymphoma, Diffuse Large B Cell Lymphoma, and Chronic Lymphocytic Leukemia. Dr. Dalla-Favera's work is widely recognized with numerous National and International prizes and awards, including two NIH MERIT Awards, the 2006 William Dameshek Prize for Outstanding Contribution to Hematology from The American Society of Hematology, the 2012 Alfred Knudson Award from the National Cancer Institute, and in 2014, the OncoLive Giants of Cancer Care Award. Dr. Dalla-Favera is an elected member of the National Academy of Medicine and the National Academy of Sciences, USA.



**Prof.
Michael
Hallek**

Il professor Michael Hallek è direttore della Clinica I di Medicina Interna e ricercatore principale associato presso l'Ospedale Universitario di Colonia, Colonia, DE, e direttore del Centro di Oncologia Integrata (CIO) di Aquisgrana, Bonn, Colonia e Düsseldorf, DE. Il Prof. Hallek ha conseguito la laurea in medicina presso la Ludwig-Maximilians-Universität München, DE, nel 1985 ed è stato ricercatore associato presso il Dana Farber Cancer Institute e la Harvard Medical School, Boston, USA, dal 1990 al 1992. È diventato consulente senior presso la Ludwig-Maximilians-Universität München, DE, tra il 1995 e il 2003. Il suo principale obiettivo di ricerca è la leucemia linfocitica cronica.

Professor Michael Hallek is the Director of Clinic I for Internal Medicine and Associated Principle Investigator at the University Hospital Cologne, Cologne, DE, and the Director of the Center of Integrated Oncology (CIO) in Aachen, Bonn, Cologne, and Düsseldorf, DE. Prof. Hallek obtained his medical degree from the Ludwig-Maximilians-Universität München, DE, in 1985 and was a Research Associate at the Dana Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, US, from 1990–1992. He became a senior consultant at the Ludwig-Maximilians-Universität München, DE, between 1995–2003. His main research focus is chronic lymphocytic leukemia.



**Prof.
Nancy E.
Hynes**

Professoressa all'Università di Basilea, scienziata emerita presso l'Istituto Friedrich Miescher per la ricerca biomedica di Basilea e presidente del comitato scientifico della Fondazione svizzera per la ricerca sul cancro. Ha lavorato nel settore della ricerca traslazionale sul cancro al seno presso l'Istituto Ludwig di Berna prima di trasferirsi all'Istituto Friedrich Miescher. Il suo laboratorio ha fatto importanti scoperte nel campo delle tirosin-chinasi recettoriali, in particolare svelando la complessità della segnalazione di ErbB2/Her2 che ha contribuito alla comprensione del targeting terapeutico di questo recettore.

Professor at Basel University, Senior Scientist Emeritus at the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research in Basel and President of the Scientific Committee of the Swiss Cancer Research Foundation. She worked in the translational breast cancer research area at the Ludwig Institute in Bern before moving to the Friedrich Miescher Institute. Her lab made important discoveries in the receptor tyrosine kinase field, in particular unraveling the complexity of ErbB2/Her2 signaling which has contributed to our understanding of therapeutic targeting of this receptor.



**Prof.
George N.
Thalmann**

Professore e Presidente del Dipartimento di Urologia dell'Ospedale Universitario di Berna. Ha svolto una borsa di studio di ricerca presso il M.D. Anderson Cancer Center di Houston, Texas. Thalmann è membro dell'Associazione Americana dei Chirurghi Genitourinari (AAGUS), è stato segretario generale dell'Associazione degli Urologi Europei Accademici (AAEU) 2013-19 ed è attualmente vicepresidente dell'Accademia Svizzera delle Scienze Mediche. Ha ricevuto il premio Matula dell'EAU, il premio Cancro della Lega svizzera contro il cancro e il premio Michael Marberger dell'AAEU.

Professor and Chairman the Department of Urology at the University Hospital Bern. Research fellowship at the M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas. Thalmann is a member the American Association of Genitourinary Surgeons (AAGUS), was secretary general of the Association of Academic European Urologists (AAEU) 2013-19 and is currently vice-president of the Swiss Academy of Medical Sciences. Recipient of the Matula-Award of the EAU, Cancer Prize of the Swiss Cancer League, Michael Marberger Award of the AAEU.





Andrea Alimonti MD

**Oncologia
molecolare**
Molecular
Oncology



Dopo l'ottenimento della laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Roma "La Sapienza" e la specializzazione in Oncologia all'Istituto Nazionale Tumori di Roma, Andrea Alimonti ha lavorato come Postdoc a New York e alla Harvard Medical School di Boston. Dal 2011 è Direttore del Laboratorio di Oncologia molecolare allo IOR. È Professore ordinario di Oncologia presso l'USI, Professore ordinario di Farmacologia presso l'Università di Padova e Professore ordinario di Oncologia sperimentale presso l'ETH di Zurigo. Nella sua carriera ha ottenuto importanti riconoscimenti e Grants competitivi (EMBO YIP, Swiss Bridge Award, ERC Grants, J. Steiner Cancer Research Award, Prostate Cancer Foundation Award, Award from the Benioff Initiative for Prostate Cancer Research). Ha all'attivo oltre 100 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo la scoperta di un approccio terapeutico basato sull'induzione della senescenza cellulare e della risposta immunitaria contro il tumore; l'identificazione di un tipo di cellule immunitarie, le cellule mieloidi soppressorie, in grado di promuovere la progressione del tumore prostatico e la resistenza alle terapie standard; l'identificazione di un nuovo meccanismo di resistenza alle terapie nel tumore prostatico che coinvolge il microbiota intestinale.

After graduating in Medicine at the University of Rome "La Sapienza" and specializing in Oncology at the National Cancer Institute of Rome, he worked as a Postdoc in New York and at the Harvard Medical School in Boston. Since 2011 he is Director of the Laboratory of Molecular Oncology at the IOR. He is Full Professor of Oncology at USI, Full Professor of Pharmacology at the University of Padua and Full Professor of Experimental Oncology at ETH Zurich. During his career, he has obtained important awards and competitive Grants (EMBO YIP, Swiss Bridge Award, ERC Grants, J. Steiner Cancer Research Award, Prostate Cancer Foundation Award, Award from the Benioff Initiative for Prostate Cancer Research). Andrea Alimonti is the author of over 100 scientific publications and his major contributions include: the discovery of a therapeutic approach based on the induction of cellular senescence and immune response against the tumor; the identification of an immune cell type, the myeloid suppressor cells, that can promote prostate cancer progression and resistance to standard therapies; the identification of a novel mechanism of therapy resistance in prostate cancer involving the gut microbiota.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Andrea Alimonti MD**

Membri del laboratorio Members

Alvarez Arzola Rydell, Visiting Research Fellow – Attanasio Giuseppe, Lab Technician – Basilotta Rossella, PhD Student – Bermudez Ernesto, Visiting Research Fellow – Braga Daniele, Bioinformatician – Bressan Silvia, PostDoc – Brina Daniela, Research Associate – Calì Bianca, PostDoc – Colucci Manuel, PostDoc – Du Yingxi, PhD Student – Francini Edoardo, Visiting Research Fellow – Kohl Anna, PhD Student – Lai Ping, PhD Student – Li Yingrui, PhD Student – Li Yuxin, PhD Student – Liu Lei, PostDoc – Maddalena Martino, PostDoc – Maraccani Luisa, PhD Student – Merler Sara, PhD Student – Modesti Mikol, Visiting Research Fellow – Moscarda Viola, Visiting Research Fellow – Naud Sabrina, PostDoc – Pasquini Emiliano, Lab Manager – Pernigoni Nicolò, PostDoc – Qiu Shi, PhD Student – Robesti Daniele, Visiting Research Fellow – Song Pan, PhD Student – Troiani Martina, PostDoc – Valdata Aurora, PhD Student.

Tema della ricerca

Il gruppo di ricerca del Prof. Alimonti è impegnato nell'identificazione di nuove terapie sperimentali basate sull'induzione della senescenza nelle cellule tumorali, su immunoterapie mirate contro le cellule mieloidi soppressorie (MDSCs) infiltranti il tumore alla prostata e sul contributo dei batteri intestinali nella risposta alle terapie antitumorali.

Il ruolo del microbiota intestinale sullo sviluppo del cancro alla prostata e la resistenza al trattamento

In uno studio pubblicato su Science, i ricercatori hanno scoperto che il microbiota intestinale di modelli preclinici e pazienti con cancro alla prostata resistente alla castrazione (CRPC) è arricchito di specifici batteri. Queste specie batteriche sono in grado di produrre androgeni dai loro precursori metabolici, alimentando la crescita tumorale anche se i pazienti sono sotto terapia anti-androgenica (ADT). Il contributo dei batteri nella produzione di quantità significative di androgeni circolanti è una scoperta innovativa. L'eliminazione del microbiota attraverso una terapia antibiotica ad ampio spettro può ritardare la comparsa del CRPC. Al contrario il trapianto di microbiota fecale da individui resistenti alla castrazione accelera la progressione del CRPC, in quanto arricchisce le specie batteriche produttrici di androgeni.

Il ruolo della senescenza nella formazione delle metastasi e uso di senolitici per prevenire le metastasi

Il gruppo ha recentemente scoperto che l'inibitore della metalloproteinasi TIMP1 agisce come un interruttore molecolare che determina gli effetti della senescenza nel cancro alla prostata. La senescenza guidata dalla carenza di PTEN o dalla chemioterapia limita la progressione del cancro alla prostata nei topi, tuttavia nei tumori caratterizzati dalla perdita combinata di PTEN e TIMP1, la senescenza promuove le metastasi. Meccanicamente, il gruppo ha dimostrato che la perdita di TIMP1 riprogramma il fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) delle cellule tumorali senescenti attraverso l'attivazione delle metalloproteinasi di matrice (MMPs). Questo studio è pubblicato sulla rivista Cancer Cell.

Studio del microambiente del tumore alla prostata e della risposta immunitaria del tumore

Un altro obiettivo rilevante del gruppo è la caratterizzazione dell'immunofenotipo dei tumori della prostata di diversi background genetici. Questa analisi è stata condotta in parallelo all'analisi dei fattori secreti e delle proteine transmembrana. Il gruppo si è concentrato sulle cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC) e ha recentemente scoperto nuove caratteristiche e un nuovo meccanismo delle MDSC nella senescenza. Questo studio, in fase di revisione su Nature, ha una grande implicazione per la terapia del cancro e suggerisce un nuovo approccio per migliorare l'efficacia dei trattamenti.

Research Focus

Identification of new experimental therapies based on the induction of senescence in cancer cells, targeted immunotherapies against myeloid suppressor cells (MDSCs) infiltrating prostate cancer, and the contribution of gut bacteria in response to anticancer therapies.

The role of the gut microbiota on prostate cancer development and treatment resistance

In a study published in Science, researchers found that the gut microbiota of preclinical models and patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) is enriched with specific bacteria. These bacterial species are able to produce androgens from their metabolic precursors, fueling tumor growth even if patients are on anti-androgen therapy (ADT). The finding that bacteria can contribute to a significant amount of circulating androgens is groundbreaking. Eliminating the microbiota through broad-spectrum antibiotic therapy may delay the onset of CRPC. Conversely, transplantation of fecal microbiota from castration-resistant individuals accelerates the progression of CRPC, as it enriches androgen-producing bacterial species.

The role of senescence in metastasis formation and use of senolytics to prevent metastasis

The group recently discovered that the metalloproteinase inhibitor TIMP1 acts as a molecular switch that determines the effects of senescence in prostate cancer. Senescence driven by PTEN deficiency or chemotherapy limits prostate cancer progression in mice, however, in tumours characterised by the combined loss of PTEN and TIMP1, senescence promotes metastasis. Mechanistically, the group demonstrated that loss of TIMP1 reprograms the senescence-associated secretory phenotype (SASP) of senescent tumour cells through activation of matrix metalloproteinases (MMPs). This study is published in the journal Cancer Cell.

Study of the prostate tumor microenvironment and tumor immune response

Another relevant objective of the group is the characterization of the immunophenotype of prostate tumors of different genetic backgrounds. This analysis has been run in parallel to the analysis of secreted factors and transmembrane proteins. The group has focused on myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and has recently discovered new features and a novel mechanism of MDSCs in senescence. This study, under revision in Nature, has a great implication for cancer therapy and suggests a novel approach to enhance the efficacy of cancer treatments.

Arianna Baggiolini PhD

**Cellule staminali
e cancro**
Stem Cells and
Cancer



Arianna Baggiolini ha conseguito la laurea magistrale in Biologia presso l'ETH di Zurigo e il dottorato di ricerca in Neuroscienze presso l'Università di Zurigo nel laboratorio del dott. Lukas Sommer, per il quale ha ottenuto il premio per la migliore tesi di dottorato MNF. Nel 2017, Baggiolini si è trasferita a New York per lavorare come borsista post-dottorato nel laboratorio del dottor Lorenz Studer presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Baggiolini è stata selezionata come HHMI Leading Edge Fellow e MSKCC Gerry fellow, e ha ottenuto diversi riconoscimenti, tra cui l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Merit Award e il Tri-I Breakout Prize. Nel settembre 2022, Baggiolini ha avviato il proprio gruppo di ricerca indipendente presso lo IOR a Bios*. Durante questo periodo, Baggiolini ha ottenuto il Christopher J. Marshall Award della Society for Melanoma Research, il premio di ricerca COST e un SNSF Starting Grant. A novembre 2022 è stata nominata Professoressa assistente presso l'USI. Tra i suoi contributi principali figurano la definizione della competenza oncogenica nel melanoma; il ruolo svolto dai fattori cromatinici di sviluppo durante l'iniziazione del tumore; il ruolo svolto dai fattori cromatinici di sviluppo durante la maturazione cellulare.

Arianna Baggiolini completed her BSc and MSc in Biology at the ETH in Zurich and her PhD in Neuroscience at the University of Zurich in the laboratory of Dr. Lukas Sommer, for which she obtained the award for the best MNF PhD thesis. In 2017, Baggiolini moved to New York to work as a postdoctoral fellow in the laboratory of Dr. Lorenz Studer at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Baggiolini was selected as HHMI Leading Edge Fellow and MSKCC Gerry fellow, and she obtained several awards including the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Merit Award and the Tri-I Breakout Prize. In September 2022, Baggiolini started her own independent research group at the IOR at Bios*. During this time, Baggiolini obtained the Christopher J. Marshall Award from the Society for Melanoma Research, the COST research award and the SNSF Starting grant. In November 2022, she has been appointed Assistant Professor at USI. Some of her major contributions include the definition of oncogenic competence in melanoma; the role played by developmental chromatin factors during tumor initiation; the role played by developmental chromatin factors during cellular maturation.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Arianna Baggiolini, PhD**

**Membri del laboratorio
Members**

Bellafante Martina, PhD Student – Luongo Raffaele, Research Assistant – Mazza Vincenzo, Bachelor Student – Pavinato Lisa, Visiting Research Fellow – Pradeep Vasantham Neelima, PhD Student – Schneider Stefan, Stagiaire with Master – Van Lent Jonas, PostDoc – Verrillo Antonietta, PhD Student.

Tema della ricerca

Il laboratorio si propone di evidenziare i meccanismi che regolano la competenza oncogenica nel melanoma, l'iniziazione, la progressione e la formazione di metastasi del tumore.

Definizione dei programmi cromatinici di sviluppo che controllano la competenza oncogenica durante l'iniziazione e la progressione del melanoma

Baggiolini ha dimostrato che le cellule progenitrici con competenza oncogenica esprimono un profilo distinto di fattori epigenetici. Tra questi, ATAD2, una proteina contenente ATPasi e bromodominio, regola la competenza oncogenica nel melanoma, attiva una firma di sviluppo tipica della cresta neurale e regola la via della mitogeno-attivata proteina chinasi (MAPK). ATAD2 è necessario e sufficiente per l'avvio del tumore e conferisce proprietà invasive alle cellule staminali pluripotenti umane (hPSC) derivate dal melanoma. Il gruppo sta evidenziando il ruolo di ATAD2 nella regolazione epigenetica della competenza oncogenica durante l'iniziazione e la progressione del melanoma. Inoltre, definirà i meccanismi a monte che regolano l'espressione di ATAD2 e l'acquisizione di uno stato di competenza oncogenica.

Creazione di un modello di organoide cerebrale derivato da hPSC che rifletta la complessità cellulare del cervello umano

Dal 2013, quando è stato creato il primo modello di organoide cerebrale derivato da hPSC, le tecnologie delle cellule staminali hanno compiuto incredibili progressi. Tuttavia, gli organoidi cerebrali derivati da hPSC presentano ancora importanti limitazioni, come la modesta maturazione e diversità cellulare, che non riflettono la complessità cellulare del microambiente cerebrale umano. Ad esempio, gli organoidi cerebrali derivati da hPSC mancano in gran parte di una popolazione di glia radiale esterna (oRG). Le oRG, una popolazione di progenitori neurali presente soprattutto nei primati, sono in gran parte assenti nella corteccia cerebrale in via di sviluppo delle specie lissencefaliche (ad esempio, topo, ratto, coniglio), il che ha impedito notevolmente lo studio di queste cellule nel corso degli anni. Le tecnologie basate sulle PSC umane offrono una soluzione alla mancanza di un sistema modello. Il laboratorio sta sviluppando un modello di organoide cerebrale basato su hPSC che consente la produzione robusta di oRG. I dati preliminari mostrano che la presenza di oRG e la formazione di una zona subventricolare esterna strutturata determinano un aumento dell'attività neuronale e della complessità cellulare. Questo modello offre ora un sistema 3D umano complesso e funzionale per modellare il microambiente cerebrale umano nel contesto delle metastasi cerebrali.

Definizione dei meccanismi di adattamento e rimodellamento della nicchia nelle metastasi cerebrali

Il melanoma è il tumore della pelle più aggressivo a causa del suo elevato potenziale metastatico. Le metastasi cerebrali si osservano nel 10-40% dei pazienti affetti da melanoma e questo numero aumenta nei cervelli post mortem, dove le lesioni da melanoma si osservano fino al 90%. Il trattamento delle metastasi cerebrali rimane estremamente impegnativo anche a causa della limitata risposta all'immunoterapia. Il laboratorio sta sfruttando il modello di organoide cerebrale hPSC che ha sviluppato per costruire un modello di organoide 3D di metastasi cerebrali da melanoma. Questo modello permette di scoprire i meccanismi che regolano l'adattamento del melanoma al microambiente cerebrale umano, l'interazione cellulare e il rimodellamento della nicchia. Il laboratorio definirà infine nuovi approcci per promuovere una nicchia anti-metastatica.

Research Focus

The lab aims to highlight the mechanisms that regulate oncogenic competence in melanoma, tumor initiation, progression, and metastasis formation. Definition of the developmental chromatin programs controlling oncogenic competence during melanoma initiation and progression. Baggiolini showed that oncogenic competent progenitor cells express a distinct profile of epigenetic-related factors. Among those, ATAD2, an ATPase- and bromo-domain-containing protein, regulates oncogenic competence in melanoma, activates a developmental signature typical of the neural crest and regulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. ATAD2 is necessary and sufficient for tumor initiation and confers invasive properties to human pluripotent stem cells (hPSC)-derived melanoma cells. The group is highlighting the role of ATAD2 in the epigenetic regulation of oncogenic competence during melanoma initiation and progression. Furthermore, it will define the upstream mechanisms that regulate ATAD2 expression and the acquisition of an oncogenic competent state.

Establishment of a hPSC-derived brain organoid model that reflects the cellular complexity of the human brain. Since 2013, when the first hPSC-derived brain organoid model was established, stem cell technologies have made incredible progress. However, hPSC-derived brain organoids still present important limitations, such as modest cellular maturation and diversity, which do not reflect the cellular complexity of the human brain microenvironment. For instance, hPSC-derived brain organoids largely lack an outer radial glia (oRG) population. The oRG, a neural progenitor population mostly present in primates, are largely absent in the developing cerebral cortex of lissencephalic species (e.g., mouse, rat, rabbit), which has greatly prevented the study of these cells over the years. Human PSC-based technologies offer a solution to the lack of a model system. The lab is developing an hPSC-based brain organoid model that allows the robust production of oRG. Preliminary data show that the presence of oRG and the formation of a structured outer subventricular zone results in boosted neuronal activity and cellular complexity. This model is now offering a complex and functional human 3D system to model the human brain microenvironment in the context of brain metastasis.

Definition of the mechanisms of adaption and niche remodeling in brain metastasis

Melanoma is the most aggressive skin cancer because of its high metastatic potential. Brain metastases are observed in 10-40% of melanoma patients, and this number increases in post mortem brains where melanoma lesions are observed in up to 90%. The treatment of brain metastasis remains extremely challenging also because of the limited response to immunotherapy. The lab is taking advantage of the hPSC brain organoid model that it has developed, to build a 3D organoid model of melanoma brain metastasis. This model is allowing the discovery of the mechanisms that regulate melanoma adaption to the human brain microenvironment, cellular interaction, and niche remodeling. The lab will finally define novel approaches to promote an anti-metastatic niche.

Francesco Bertoni MD

**Genomica
dei linfomi
Lymphoma
Genomics**



Francesco Bertoni è Vicedirettore dello IOR e direttore del gruppo Genomica dei linfomi. Dal 2019 è Professore titolare all'USI e Medico Consulente di Ricerca presso lo IOSI dal marzo 2020. È attivo nel Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro (SAKK), nel quale è Presidente del Gruppo Linfomi e membro del gruppo Nuovi Sviluppi Terapeutici. Dal 2019 è Presidente del Comitato organizzativo locale dell'International Conference on Malignant Lymphoma (ICML). È autore di oltre 300 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo la scoperta del ruolo di una serie di geni e meccanismi coinvolti nello sviluppo di tumori linfoidei; l'identificazione di nuove molecole per la cura dei linfomi; studi sui meccanismi di resistenza a terapie mirate.

Francesco Bertoni is the Deputy Director of the IOR and the Group Leader of the Lymphoma Genomics group. From 2019, he is Full Professor at USI and since March 2020 he is Research Consultant Doctor at the IOSI. He is active in the Swiss Cancer Clinical Research Group (SAKK), where he is President of the Project Group Lymphoma and member of the New Therapeutic Developments group. Since 2019, he is President of the local organizing committee of the International Conference on Malignant Lymphoma (ICML).

He is the author of more than 300 publications and his major achievements include the discovery of the role of a number of genes and mechanisms involved in the development of lymphoid tumors; the identification of new molecules for the treatment of lymphomas; studies on mechanisms of resistance to targeted therapies.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Francesco Bertoni, MD**

Membri del laboratorio Members

Arribas Carmena Jesus Alberto, Senior Investigator – Bellerjeau Helen, Master Student – Cannas Eleonora, Research Assistant – Carone Giulia, Bachelor Student – Cascione Luciano, Senior Investigator – Civanelli Elisa, Lab Technician – Fuzio Federica, Master Student – Ghiringhelli Alessandro, Master Student – Grossule Sara, Master Student – Guidetti Francesca, PhD Student – Hoof Elian, Master Student – Licenziato Luca, Visiting Research Fellow – Mensah Afua Adjeiwaa, Senior Investigator – Munz Nicolas, PhD Student – Napoli Sara, Senior Investigator – Rosa Diego, Master Student – Sartori Giulio, PostDoc – Spriano Filippo, PostDoc – Tarantelli Chiara, Senior Investigator – Vangelista Sofia, Master Student – Zadro Alex, PhD Student – Zhang Fangwen, PhD Student.

Tema della ricerca

Le ricerche sono focalizzate sull'identificazione di nuove terapie contro i linfomi e sulla genomica, ovvero lo studio dell'informazione genetica contenuta nel DNA. Inoltre, il gruppo sta studiando alcuni tipi di RNA non codificanti nei linfomi e il loro ruolo nella risposta a molecole antitumorali.

Meccanismi di resistenza a farmaci che inibiscono PI3K

Una delle cause del fallimento della terapia antitumorale nel trattamento dei linfomi è lo sviluppo della resistenza ai farmaci, che implica una diminuzione dell'efficacia terapeutica di un determinato farmaco. È il caso del farmaco idelalisib, utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare, leucemia linfatica cronica e linfoma della zona marginale (MZL) e che ha ricevuto l'approvazione sia dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense che da SwissMedic. Tuttavia, nonostante la sua efficacia, idelalisib genera lo sviluppo di resistenza ai farmaci, limitandone l'uso. In uno studio pubblicato su *Haematologica*, abbiamo identificato un nuovo meccanismo alla base della resistenza a vari inibitori PI3K, il gruppo di farmaci a cui appartiene idelalisib. L'analisi integrativa dei dati di trascrittoma e metilazione confrontando il resistente con la sua controparte parentale ha evidenziato un arricchimento di trascritti sovraregolati e promotori a bassa metilazione in cellule resistenti, inclusi geni correlati a IL-6 / STAT3 e PDGFRA e espressione superficiale di CD19, insieme alla repressione della famiglia let-7 di miRNA e miR-125, miR-130, miR-193 e miR-20. Una serie di composti (anticorpo bloccante IL-6R, inibitore STAT3, inibitore LIN28, inibitore PDGFR, coniugato di farmaci anti-CD19) erano attivi nelle cellule resistenti come agenti singoli e/o in combinazione con l'inibizione di PI3Kδ. I risultati sono stati convalidati su ulteriori modelli di linfoma in vitro e su campioni clinici. Oltre a identificare questi primi risultati, il modello viene ora utilizzato per ampi screening farmacologici per identificare ulteriori composti che potrebbero essere applicati in pazienti che sviluppano resistenza agli inibitori PI3K.

Il profilo genetico dei linfomi canini diffusi a grandi cellule B

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è uno dei tumori più comuni sia negli esseri umani che nei cani. Tuttavia, nonostante i miglioramenti nei risultati, la risposta clinica al trattamento rimane spesso imprevedibile, specialmente nei cani dove la morte correlata al linfoma è molto frequente e il tempo di sopravvivenza è molto basso (circa un anno). In questo contesto le DLBCL umane e canine sono molto simili, infatti diverse molecole per il trattamento dei linfomi umani, ora approvate dalle agenzie regolatorie americane ed europee, sono state testate in diversi studi clinici canini con esito positivo. Tuttavia, è fondamentale studiare la patogenesi DLBCL nei cani per identificare omologie e differenze con la controparte umana. Il lavoro condotto dal Prof. Bertoni e dal Prof. Luca Aresu (Group Leader del Laboratorio di Oncologia Comparata Canina dell'Università di Torino) e pubblicato sulla rivista *Lab Animal*, ha identificato le mutazioni più frequenti che colpiscono i geni codificanti le proteine. La maggior parte delle lesioni genetiche erano simili alle lesioni ricorrenti identificate nella DLBCL umana, rivelando il potenziale di una particolare classe di farmaci, come le molecole epigenetiche, che il gruppo IOR ha sviluppato negli ultimi anni. Lo studio lo rende anche leggero nella definizione di altri potenziali bersagli da testare nei cani con DLBCL prima di tradurlo negli esseri umani, ma offre anche nuove opportunità ai cani con linfoma. Altri lavori sono ora in corso, più focalizzati sullo sfruttamento terapeutico dei risultati di questo lavoro.

Research Focus

The research of the laboratory focuses on identifying new anti-lymphoma agents or combinations and modalities to overcome resistance to therapies. In addition, the group is studying non-coding RNAs in lymphomas and their role in response to anti-tumor molecules.

Resistance to BTK and PI3K inhibitors in marginal zone lymphoma

One of the causes of the failure of anticancer therapy is the development of drug resistance, which determines a decrease in the therapeutic efficacy of a given drug. This is the case for the BTK or PI3K inhibitors with proven anti-tumor activity in B cell lymphomas, including marginal zone lymphomas. To better understand the resistance mechanisms, we developed a model, derived from marginal zone lymphomas, of secondary resistance to PI3K and BTK inhibitors, identifying the receptor ERBB4 and its ligand HBEGF as possible resistance mechanisms. Co-treatment with BTK or PI3K inhibitors with ERBB inhibitors or epigenetic agents can overcome resistance.

Novel anti-lymphoma treatment modalities

In 2023 we have reported the results of a few studies with new molecules that could improve the current portfolio of anti-lymphoma agents. While some molecules are still at a very early development stage, some are in the clinics. Among these, roginolisib (IOA-244) is a non-ATP-competitive, highly selective PI3Kδ inhibitor that has both a direct anti-tumor activity and also an indirect due to a modulation of the immunosuppressive Tregs. Roginolisib has recently shown promising early clinical activity in patients with solid tumors or follicular lymphomas, and new clinical studies are expected. Emavusertib (CA-4948) is an IRAK4 inhibitor currently in phase 1/2 trials for patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) of the central nervous system. We showed that MYD88 L265P mutation in bona fide marginal zone lymphoma cell lines confers sensitivity to compound as a single agent. Also, emavusertib-based combinations improved the sensitivity of marginal zone lymphoma cells to BTK and PI3K inhibitors, including in cells with secondary resistance to these agents. Considering the early safety data from clinical trials, our study identifies the IRAK4 inhibitor emavusertib as a novel compound to be explored in trials for patients with MYD88-mutated indolent B cell lymphomas as a single agent and in combination with BTK or PI3K inhibitors in unselected populations of patients.

Novel anti-lymphoma treatment modalities

Following our previous work on the role of transcriptional factor of the ETS family in diffuse large B cell lymphoma, in 2023, we have reported novel data on ETS1 phosphorylation at threonine 38, a marker for ETS1 activation, in DLBCL cellular models and clinical specimens. p-ETS1 is detected in activated B cell-like DLBCL (ABC), not in germinal center B-cell-like DLBCL (GCB) cell lines, and, accordingly, it is more common in ABC than GCB DLBCL diagnostic biopsies. The exposure of DLBCL cells to MEK inhibitors decreases both baseline and IgM stimulation-induced p-ETS1 levels. The genetic inhibition of phosphorylation of ETS1 at threonine 38 affects the growth and the BCR-mediated transcriptome program in DLBCL cell lines. Our data demonstrate that ETS1 phosphorylation at threonine 38 is important for the growth of DLBCL cells, and its pharmacological inhibition could be of benefit for lymphoma patients.

Arianna Calcinotto PhD

**Immunoterapia
del cancro**
Cancer
Immunotherapy



Arianna Calcinotto ha conseguito il dottorato di ricerca in Medicina Molecolare con lode presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano nel 2015. Nel corso della sua carriera ha lavorato come Postdoc presso l'Università Vita-Salute San Raffaele, la Mayo Clinic (Arizona, USA) e lo IOR, studiando le interazioni tra le cellule del sistema immunitario e le cellule tumorali nei tumori solidi ed ematologici e sviluppando nuove immunoterapie per il cancro. Dal 2019 dirige il gruppo Immunoterapia del cancro presso lo IOR. Nell'ottobre 2022 è stata nominata Professoressa assistente presso l'USI. È autrice di oltre 25 pubblicazioni scientifiche. Tra i suoi principali contributi troviamo: Identificazione di un'associazione inaspettata tra la composizione microbica della flora intestinale e una più rapida progressione tumorale nel mieloma multiplo. Scoperta della connessione tra produzione di IL23 da parte di cellule mieloidi nel microambiente tumorale, la regolazione della via androgenica e la resistenza alle terapie nei pazienti affetti da tumore prostatico. Identificazione di un nuovo meccanismo di resistenza alle terapie nel tumore prostatico che coinvolge il microbiota intestinale.

Arianna Calcinotto received her PhD in Molecular Medicine with honors from the Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, in 2015. She worked as a Postdoc at the Università Vita-Salute San Raffaele, the Mayo Clinic (Arizona, USA), and the IOR, studying the activities between immune system cells and cancer cells in solid and hematological tumors and developing new cancer immunotherapies. As of 2019, she is Group Leader of the Cancer Immunotherapy group at the IOR. In October 2022, she has been appointed Assistant Professor at USI. She is the author of more than 25 scientific publications. Her major scientific achievements are: Study of the interactions between immune system cells and tumor cells during the development and progression of solid and hematologic cancers, developing novel immunotherapies for cancer. Identification of an unexpected association between the microbial composition of gut flora and more rapid tumor progression in multiple myeloma. Discovery of the connection between IL23 production by myeloid cells in the tumor microenvironment, regulation of the androgenic pathway, and therapy resistance in prostate cancer patients.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Arianna Calcinotto, PhD**

**Membri del laboratorio
Members**

Balia Maria Teresa, Research Assistant – Barillari Alessio, Master Student – Bisang Clarissa, Bachelor Student – Boffa Letizia, PhD Student – Fasana Chiara, Research Assistant – Garda Cindy, PhD Student – Liebig Florian, Bachelor Student – Massara Matteo, Research Associate – Meogrossi Giada, PhD Student – Mukherjee Siddhartha, PhD Student – Righetti Francesca, PhD Student.

Tema della ricerca

Il principale interesse attuale del laboratorio è la comprensione del crosstalk patogenetico tra le cellule tumorali, i batteri tessuto-specifici e le cellule immunitarie infiltranti il tumore nell'iniziazione, nella progressione e nella resistenza ai trattamenti per sviluppare nuove terapie efficaci per il trattamento delle pazienti affette da tumore al seno ormono-dipendente.

Caratterizzazione del panorama immunitario delle pazienti con cancro al seno umano

Il gruppo ha sviluppato un pannello di citometria a flusso a 58 parametri e ha combinato questa tecnologia con l'algoritmo di cluster PhenoGraph per caratterizzare in profondità le popolazioni di cellule immunitarie che si infiltrano nel tumore e nel sangue periferico di pazienti affette da tumori al seno. Parallelamente, i dati ottenuti dalle pazienti sono stati abbinati a quelli raccolti dalla caratterizzazione istologica e immunologica di diversi modelli murini di tumore al seno. Questo approccio co-clinico fornisce una caratterizzazione immunitaria completa delle pazienti affette da tumore al seno e permette di identificare il modello murino migliore che rifletta l'eterogeneità delle pazienti in cui testare nuove immunoterapie con una risoluzione molto maggiore di quanto sia possibile con le conoscenze attuali.

Eterogeneità dei neutrofili nei tumori al seno ormono-dipendenti

Il gruppo di ricerca ha scoperto che un nuovo sottogruppo di neutrofili infiltranti il tumore, definiti progenitori neutrofili associati al tumore (NePs), compromettono la capacità di riparazione del DNA e favoriscono l'instabilità genomica delle cellule tumorali, con conseguente progressione del tumore e resistenza alle terapie endocrine. Per studiare il ruolo delle NePs nel carcinoma mammario ER+, sono stati utilizzati sistemi di co-cultura in vitro e modelli in vivo. Inoltre è stato sviluppato un protocollo per generare NePs in vitro da cellule mononucleari derivate dal sangue del cordone ombelicale umano (cbNeP). Le cbNeP copiano il fenotipo dei NePs associati al tumore: hanno simile profilo di espressione e simili capacità di proliferazione.

L'effetto degli inibitori di PARP sui tumori al seno infiltrati da NePs

Le NeP associate al tumore inducono una regolazione negativa della via BRCA-1. Sfruttando questo processo, il laboratorio ha testato la sensibilità degli inibitori di PARP (PARPi), farmaci usati in pazienti affetti da cancro che presentano mutazioni di BRCA germinali. I risultati ottenuti in vitro e in vivo hanno dimostrato che i NePs che inibiscono la via di ricombinazione omologa nelle cellule del tumore al seno diventano dipendenti dai meccanismi di riparazione del DNA soggetti a errori e sono sensibili al trattamento con PARPi. I nostri risultati hanno rivelato che i neutrofili possono essere mediatori cellulari della letalità sintetica. Per valutare la rilevanza terapeutica dei nostri risultati, abbiamo poi valutato se l'olaparib, un PARPi sicuro e ampiamente utilizzato, potesse sinergizzare con le terapie endocrine utilizzate nel trattamento del carcinoma mammario ER+, tra cui tamoxifene e fulvestrant. Questo lavoro preclinico dimostra che olaparib inverte la resistenza alle terapie endocrine nei tumori al seno ER+ altamente proliferativi e infiltrati da NePs, e sinergizza con tamoxifene e fulvestrant, fornendo una base per testare questa nuova combinazione terapeutica nella clinica.

Research Focus

The major current interest of the lab is to understand the pathogenic crosstalk between tumour cells, the tissue-specific bacteria and the tumour-infiltrating immune cells in breast cancer initiation, progression, and treatment-resistance to develop novel effective therapies for the treatment of hormone-dependent breast cancer patients.

Characterization of the immune landscape of human breast cancer patients

The group developed a 58-parametric flow cytometry panel and combined this technology with PhenoGraph Cluster Algorithm to deeply characterize the immune cell populations infiltrating the tumour and the peripheral blood of patients affected by breast cancers. In parallel, data obtained from the patients have been matched with the data collected from the histological and immunological characterization of different fine-tuned breast cancer mouse models. This co-clinical approach provides a comprehensive immune characterization of breast cancer patients and allows the identification of the best mouse model that reflects the patient heterogeneity in which test novel immunotherapies at much greater resolution than what is possible with the current knowledge.

Neutrophil heterogeneity in hormone-dependent breast cancers

The research group found that a novel subset of tumor-infiltrating neutrophils, defined as tumor-associated neutrophil progenitors (NePs), impair DNA repair capacity and favor the cancer genomic instability in the tumor cells resulting in tumor progression and resistance to endocrine therapies. To study the role of NePs in ER+ breast cancer, the group has employed in vitro co-culture systems and in vivo models. Additionally, the group has developed a protocol to generate NePs in vitro from human cord-blood derived mononuclear cells (cbNeP). cbNeP phenocopy the tumor-associated NePs: they have a similar expression profile and similar proliferation capacity.

The effect of PARP inhibitors on NePs-infiltrated breast cancers Tumor-associated

NePs induce negative regulation of the BRCA-1 pathway. Exploiting this process, the lab tested the sensitiveness of PARP inhibitors (PARPi). PARP inhibitors are licensed for use in cancer patients harbouring BRCA germline mutations. Results obtained in vitro and in vivo showed that NePs inhibiting the homologous recombination pathway in the breast tumour cells become dependent on error-prone DNA repair mechanisms and are sensitised to PARPi. Our results showed that neutrophils can act as cellular mediators of synthetic lethality. To evaluate the therapeutic relevance of our findings, we next assessed whether olaparib, a safe and widely used PARPi, could synergize with endocrine therapies used in the treatment of ER+ breast cancer, including tamoxifen and fulvestrant. This preclinical work shows that olaparib reverse endocrine therapy resistance in highly proliferative ER+ breast cancers which are infiltrated by NePs, and synergizes with tamoxifen and fulvestrant, providing a basis for testing this novel therapeutic drug combination in the clinic.

Giuseppina Carbone MD

**Biologia del
cancro prostatico**
Prostate Cancer
Biology



Giuseppina Carbone ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1983 e completato la scuola di specializzazione clinica nel 1987 presso l'Università di Medicina di Napoli Federico II. Dal 1988 è stata ricercatrice presso la Wake Forest University Medical Center (Winston-Salem, NC, USA). Dal 1994 è stata post-doctoral fellow e poi Research Assistant Professor presso il centro oncologico Hollings Cancer Center della Medical University of South Carolina (MUSC) a Charleston, SC, USA. Dal 2003 è Direttrice del laboratorio di Biologia del cancro alla prostata allo IOR. Ha all'attivo oltre 80 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi citiamo l'identificazione del ruolo del fattore trascrizionale ESE3/EHF quale oncosoppressore e regolatore della differenziazione delle cellule epiteliali prostatiche; lo studio dell'impatto della fusione TMPRSS2:ERG nella progressione del cancro prostatico e definizione dei meccanismi molecolari che portano all'attivazione del fattore trascrizionale ERG; il ruolo delle vescicole extracellulari o esosomi nella progressione del cancro prostatico.

Giuseppina Carbone graduated in Medicine in 1983 and completed the clinical specialization school in 1987 at the University of Medicine of Naples Federico II. Since 1988, she was a researcher at the Wake Forest University Medical Center (Winston-Salem, NC, USA). From 1994, she was Research Fellow and, from 2001, Research Assistant Professor in the Laboratory of Cancer Genomics at Hollings Cancer Center and Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, SC, USA. Since 2003, she is Group Leader of the Prostate Cancer Biology Laboratory at the IOR. She is the author of over 80 scientific publications and her major contributions include the identification of the role of the transcription factor ESE3/EHF as a tumor suppressor and regulator of prostate epithelial cell differentiation; the study of the impact of the TMPRSS2:ERG fusion in prostate cancer progression and definition of the molecular mechanisms leading to ERG oncogenic activity; the identification of microRNAs regulated by ETS factors and the role of extracellular vesicles or exosomes in prostate cancer progression.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Giuseppina Carbone,
MD**

**Membri del laboratorio
Members**

Albino Domenico, Research Associate – Cacciatore Alessia, PhD Student – Lamanna Alessia, Master Student – Musumeci Carola, Research Assistant – Portoghesi Annalisa, Master Student – Sandrini Giada, PhD Student – Storelli Elisa, Research Associate – Mosole Simone, Research Associate.

Tema della ricerca

Ruolo del fattore ESE3/EHF nel cancro alla prostata: nuovi modelli di progressione in vivo

Il gruppo è stato il primo a sottolineare il ruolo di oncosoppressore del fattore di trascrizione ESE3/EHF nel cancro alla prostata. Un recente risultato del gruppo è la produzione del primo modello murino con knockout condizionale della prostata di ESE3/EHF con e senza fusione del gene TMPRSS2:ERG. Una caratterizzazione completa di entrambi i modelli integrando approcci molecolari, funzionali e multi-omici supporta un nuovo e diretto ruolo di ESE3/EHF come regolatore dell'integrità cellulare epiteliale. Questi topi costituiscono nuovi modelli sperimentali per studiare la dedifferenziazione cellulare con l'acquisizione di fenotipi aberranti (plasticità cellulare) e per esplorare strategie per invertire questi eventi dannosi.

Progressione dei tumori della prostata ERG positivi

Il laboratorio studia l'impatto delle fusioni geniche che coinvolgono il fattore di trascrizione ERG (TMPRSS2:ERG), che sono molto frequenti nel cancro alla prostata. ERG richiede la cooperazione di altri fattori di trascrizione e regolatori epigenetici per esercitare il suo potenziale oncogenico. Abbiamo fornito prove di un nuovo meccanismo molecolare di attivazione oncogenica basato sulla metilazione della proteina ERG da parte dell'effettore epigenetico EZH2 (pubblicato su Nature Communications, 2021). Questi studi hanno ispirato lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative per antagonizzare selettivamente l'attivazione di ERG. A tal fine, nel mio laboratorio sono in corso studi preclinici in vitro ed in vivo per testare un anticorpo che colpisce selettivamente ERG metilato.

Nuovi fattori epigenetici nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione: impatto funzionale e terapeutico

Il gruppo ha recentemente identificato la metionina adenosiltransferasi 2a (MAT2A) come un bersaglio terapeutico metabolico che consente la riprogrammazione epigenetica e il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione. MAT2A catalizza la formazione di S-adenosilmetionina (SAM), il donatore universale di metile per DNA, RNA e istoni. Il gruppo ha completato uno studio in cui ha valutato il ruolo di MAT2A nella riprogrammazione dell'epigenoma e dell'epitrascrittoma e testato l'efficacia dell'inibizione farmacologica di MAT2A da solo e in combinazione in più modelli CRPC in vitro e in vivo.

Vescicole extracellulari nel cancro alla prostata

Il gruppo ha riportato che le cellule tumorali della prostata producono esosomi contenenti il microRNA oncogenico miR-424 e circolano nel sangue di pazienti con tumori prostatici aggressivi (pubblicato in Communication Biology, 2020). Attualmente, il gruppo sta eseguendo studi di proteomica negli esosomi plasmatici da pazienti con diversi sottotipi di cancro alla prostata e stadi di trattamento. I marcatori di esosomi identificati possono essere usati per la gestione della progressione della malattia e la risposta alla terapia. Questi studi sono condotti in collaborazione con Istituti Sudafricani in Cape Town e stanno portando alla scoperta di biomarcatori etnici specifici per sottotipi di cancro prostatici particolarmente aggressivi.

Research Focus

Role of ESE3/EHF factor in prostate cancer: novel in vivo models of prostate cancer evolution

The group was the first to point out the tumor suppressor role of the transcription factor ESE3/EHF in prostate cancer. A recent accomplishment of the group is the production of the first mouse model with prostate conditional knockout of ESE3/EHF with and without TMPRSS2:ERG gene fusion, which is highly frequent in prostate cancer. A full characterization of both models integrating molecular, functional and multi-omics approaches supports a novel role of ESE3/EHF as a regulator of epithelial cell lineage integrity. These mice constitute novel experimental models to study dedifferentiation with the acquisition of aberrant features such as amphicrine phenotype and to explore strategies to reverse these harmful events.

Progression of ERG fusion-positive prostate cancers

The laboratory studies the impact of gene fusions involving the transcription factor ERG (TMPRSS2:ERG), which is very frequent in prostate cancer. ERG requires the cooperation of other transcription factors and epigenetic regulators to exert its oncogenic potential. We provided evidence for a novel molecular mechanism of oncogenic activation based on methylation of the ERG protein by the epigenetic effector EZH2 (Nature Comm. 2021). These studies inspired the development of innovative therapeutic strategies to selectively target ERG activation. To this end, my laboratory is currently implementing an antibody-based strategy to selectively target ERG oncogenic activation. Preclinical testing of this strategy in appropriate ERG positive models are ongoing.

Novel epigenetic players in castration-resistant prostate cancer: functional and therapeutic impact

The group has recently identified methionine adenosyltransferase 2a (MAT2A) as an actionable metabolic target enabling epigenetic reprogramming and treatment of castration-resistant prostate cancer. MAT2A catalyzes the formation of S-adenosylmethionine (SAM), the universal methyl donor for the methylation of DNA, RNA, and histones. The group evaluated the impact of MAT2A on the tumor cell epigenome and epi transcriptome and tested the efficacy of pharmacological inhibition of MAT2A, alone and in combination with other anticancer therapies, in CRPC models in vitro and in vivo.

Extracellular vesicles as mediators and biomarkers in prostate cancer

The team reported that prostate cancer cells produce exosomes containing the oncogenic miR-424 and circulate in the blood of patients with advanced and aggressive tumors (Comm. Biology 2020). Currently, the group is performing proteomic studies on plasma exosomes from normal and prostate cancer patients at different stages of the disease. Biomarkers identified in exosomes could be implemented for monitoring disease progression and response to therapy. Notably, these studies are carried-out in collaboration with South-African Institutes and may lead to the discovery of ethnic-related biomarkers for aggressive PCa.

Carlo Catapano MD, PhD

**Terapie
sperimentali**
Experimental
Therapeutics



Dopo la laurea in Medicina e Chirurgia summa cum laude nel 1983, Carlo Catapano si è specializzato in Oncologia presso l'Università di Napoli (Napoli, IT). Durante la sua carriera ha lavorato presso l'Istituto per la Ricerca Farmacologica Mario Negri (IRFMN, Milano, IT), la Bowman Gray Medical School della Wake Forest University (Winston-Salem, NC, USA), dove ha conseguito il Ph.D. in Biochimica. Dal 1993 è stato Professore di Oncologia Sperimentale, Biochimica, e Medicina presso la Medical University of South Carolina (MUSC) e membro dell'Hollings Cancer Center in Charleston, SC, USA. Dal 2003 è Direttore dei Laboratori di Oncologia Sperimentale dello IOSI e poi dello IOR. Dirige inoltre il Laboratorio di Terapie sperimentali ed è responsabile del Programma di Biologia dei tumori e terapie sperimentali dello IOR. Ha all'attivo numerose pubblicazioni scientifiche e tra le principali linee di ricerca del suo gruppo troviamo: i fattori trascrizionali ed epigenetici implicati nello sviluppo dei tumori e il loro potenziale terapeutico; RNA non-codificanti coinvolti nella regolazione epigenetica nei tumori; e le cellule staminali tumorali e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

After graduating in Medicine summa cum laude in 1983, Carlo Catapano specialized in Oncology at the University of Naples (Naples, IT). During his training and career, he worked at the Mario Negri Institute for Pharmacological Research (IRFMN, Milan, IT) and the Bowman Gray Medical School of Wake Forest University (Winston-Salem, NC, USA), where he received his Ph.D. in Biochemistry. From 1993, he was a Professor of Experimental Oncology, Biochemistry, and Medicine at the Medical University of South Carolina (MUSC) and a member of the Hollings Cancer Center in Charleston, SC, USA. Since 2003, he has been Director of the Laboratory of Experimental Oncology at the IOSI and then Director of the IOR. He is Head of the Laboratory of Experimental Therapeutics and is responsible for the Tumor Biology and Experimental Therapeutics Program of the IOR. He is the author of several scientific publications, and his major scientific interests include transcription and epigenetic regulators involved in tumor progression and potential cancer therapeutic targets; non-coding regulatory RNAs in cancer epigenetics; and cancer stem cells and the development of novel anticancer therapeutic strategies.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:**
**Carlo Catapano, MD,
PhD**

**Membri del laboratorio
Members**

Balla Atik, Research Assistant – Bassi Manuela, Master Student – Cecchetto Thomas, Master Student – Civenni Gianluca, Research Associate – Dongilli Cristina, Research Assistant – El Mayel Sirine, Master Student – Federici Elisa, PhD Student – Giamogante Flavia, PostDoc – Impellizzieri Daniela, Research Associate – Interligi Marta, Master Student – Jarrossay Lucien, Civil Service – Lotti Megan, Master Student – Merulla Jessica, Research Associate – Michelini Leonardo, Master Student – Mosole Simone, Research Associate – Storelli Elisa, Research Associate – Uboldi Valeria, PhD Student.

Tema della ricerca

L'obiettivo del nostro lavoro è di sviluppare strategie innovative per il trattamento del cancro sulla base della migliore comprensione delle complesse interazioni tra i processi epigenetici, trascrizionali e metabolici determinanti l'evoluzione dei tumori, il comportamento delle cellule staminali tumorali, l'insorgenza di metastasi e la resistenza alle terapie.

Ruolo dei regolatori epigenetici e potenziale delle terapie epigenetiche

I processi epigenetici contribuiscono all'evoluzione e alla progressione delle malattie neoplastiche determinando le alterazioni fenotipiche delle cellule tumorali, modulando le interazioni con il microambiente tumorale, e favorendo la formazione di metastasi e l'insorgenza di resistenza alle terapie antitumorali. Il gruppo studia la riorganizzazione dei sistemi epigenetici che controllano l'attività trascrizionale e lo stato della cromatina a livello nucleare durante l'evoluzione dei tumori focalizzandosi sui meccanismi molecolari e potenziali bersagli terapeutici. Integrando multipli modelli sperimentali e approcci metodologici abbiamo identificato importanti fattori epigenetici e nuovi inibitori per il trattamento del cancro. Inoltre, stiamo integrando l'uso di farmaci epigenetici e altri agenti antitumorali per sviluppare combinazioni con maggiore efficacia terapeutica e tollerabilità.

Cellule staminali tumorali e nuovi approcci terapeutici

Le cellule tumorali con proprietà staminali sono ritenute le principali responsabili dell'evoluzione dei tumori verso forme più aggressive e invasive. Inoltre, limitano l'efficacia delle terapie, determinano la formazione di metastasi e favoriscono le recidive. Nuovi farmaci in grado di eliminare le cellule staminali tumorali o che ne limitino la continua espansione possono rappresentare un nuovo paradigma per il trattamento dei pazienti oncologici. I nostri modelli sperimentali permettono lo studio delle cellule staminali tumorali con metodiche genetiche e interventi farmacologici in vari tipi di tumori e di scoprire le vulnerabilità specifiche a tali cellule. Integrando questi sistemi sperimentali e dati clinici, abbiamo scoperto una stretta relazione tra la proliferazione incontrollata e la capacità di self-renewal (auto-riproduzione) illimitata delle cellule staminali tumorali e specifici processi metabolici e mitocondriali.

Nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle metastasi tumorali

La diffusione metastatica delle cellule tumorali verso organi distanti è la principale causa di mortalità correlata al cancro. Ad oggi, sono emerse poche strategie terapeutiche di successo per il trattamento specifico della malattia metastatica. Il gruppo studia le cause della diffusione metastatica e della colonizzazione delle cellule di tumori della prostata in organi distanti, come ossa, linfonodi, polmone e fegato. Le proprietà intrinseche delle cellule tumorali e del microambiente dell'organo ospite favoriscono la colonizzazione e l'espansione delle cellule metastatiche. I nostri studi mirano a identificare i processi biologici rilevanti e i bersagli molecolari specifici da affrontare con nuove terapie. In questo contesto, stiamo studiando vari approcci, tra cui inibitori mirati, terapie a base di RNA/DNA, anticorpi e strategie basate sulla nanomedicina per la somministrazione mirata al tumore e migliorare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento.

Research Focus

Our objective is to discover innovative approaches for the treatment of cancer based on the improved understanding of the complex interplay between the epigenetic, transcriptional, and metabolic processes underpinning cancer development and evolution, cancer stem cell biology, metastasis, and therapy resistance.

The role of epigenetic regulators and the potential of epigenetic therapies

Epigenetic mechanisms make a fundamental contribution to the initiation and progression of cancer, determining the intrinsic phenotypic alterations of tumor cells, modulating the tumor interactions with the microenvironment, and favoring metastatic colonization to distant organs and the emergence of treatment resistance. We study the rewiring of the epigenetic landscape at the transcriptional and nuclear chromatin levels during tumor evolution and disease progression focusing on the underlying mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. The integration of several experimental models and methodological approaches has led to the discovery of critical epigenetic nodes and novel drugs for cancer treatment. Along this line, we are testing combinations of epigenetic drugs with other anticancer therapies to increase treatment efficacy. Cancer stem cells and novel therapeutic approaches. Tumor cells with stem-like properties, called cancer stem cells, are the major culprits of the evolution toward more aggressive and invasive cancers. Cancer stem cells dampen the treatment efficacy, drive metastasis, and favor disease recurrence. New drugs capable of eliminating cancer stem cells or blocking their unlimited expansion could represent a paradigm shift in cancer treatment. We use ad hoc developed experimental models to study cancer stem cells by genetic and pharmacological tools and identify specific vulnerabilities exploitable for new drug development. Integrating experimental and clinical data, we have unveiled a tight connection between the unlimited proliferative potential and self-renewal capability of cancer stem cells and specific metabolic and mitochondrial processes. Compounds interfering with these pathways block the continuous expansion and tumor-initiating potential of cancer stem cells by dampening their self-renewal capability.

New therapeutic strategies for treating cancer metastasis

The metastatic dissemination of cancer cells to distant organs is the major cause of cancer-related mortality. To date, few successful therapeutic strategies have emerged for specifically treating metastatic disease. Our group studies in various experimental models the causes of metastatic spread and colonization of prostate cancer cells to distant organs, like bone, lymph nodes, lung, and liver. Intrinsic properties of tumor cells and the host organ microenvironment favor the colonization and expansion of the metastatic cells. Our studies aim to identify the relevant biological processes and specific molecular targets to address with novel therapeutics. In this context, we are investigating various approaches, including small-molecule targeted inhibitors, RNA/DNA therapeutics, antibody-based drugs, and nanomedicine-based strategies for tumor-targeted delivery to improve treatment efficacy and tolerability.

Davide Rossi MD, PhD

Ematologia
sperimentale
Experimental
Hematology



Davide Rossi ha ottenuto la specializzazione in Medicina Interna e il Dottorato in Medicina clinica e sperimentale presso l'Università del Piemonte Orientale, dove è stato professore di Ematologia, e la specializzazione in Ematologia presso lo IOSI. È professore all'USI e dal 2015 è Direttore del gruppo di ricerca di Ematologia sperimentale presso lo IOR, Viceprimario della Divisione di Ematologia e responsabile del Programma di ricerca clinica sui tumori linfoidi presso lo IOSI. È coordinatore di studi clinici nazionali e internazionali nel campo della leucemia linfatica cronica e coautore della Classificazione WHO delle neoplasie ematologiche. Ha all'attivo oltre 340 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo genetica, biomarcatori e terapia dei linfomi e della leucemia linfatica cronica.

Davide Rossi obtained the specialization in Internal Medicine and the PhD in Clinical and Experimental Medicine at the University of Eastern Piedmont, where he was Professor of Hematology. He obtained the specialization in Hematology at the IOSI. Since 2015, he is Group Leader of the Experimental Hematology research program at the IOR, Deputy Head of the Division of Hematology and chair of the Clinical Lymphoid Tumors Investigation Program at the IOSI. He is the principal investigator of national and international clinical trials in the field of chronic lymphocytic leukemia and co-author of the WHO Classification of Hematologic Malignancies. He is the author of more than 340 scientific publications, and his major scientific achievements are in the fields of genetics, biomarkers and treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Davide Rossi, MD, PhD**

Membri del laboratorio Members

Bocchetta Simone, Research Associate – Bruscaggin Alessio, PostDoc – Camus Vincent, Visiting Research Fellow – Forestieri Gabriela, Lab Technician – Galimberti Georgia Alice, Research Assistant – Ghiringhelli Alessandro, Lab Technician – Jauk Federico, PhD Student – Piffaretti Deborah, PostDoc – Pini Katia, Lab Technician – Piroso Maria, PhD Student – Romano Ilaria, PhD Student – Rossi Davide, Group Leader – Salehi Seyede Matin, PhD Student – Terzi di Bergamo Lodovico, PhD Student.

Tema della ricerca

Il tema della ricerca è la patogenesi dei linfomi e della leucemia linfocitica cronica a livello molecolare, con l'obiettivo di identificare nuove categorie diagnostiche biologicamente definite e nuovi approcci terapeutici guidati da biomarcatori predittivi.

Classificazione dei linfomi della zona marginale

I linfomi della zona marginale che insorgono al di fuori dei tessuti linfoidi associati alla mucosa (linfomi della zona marginale nodale e splenica) sono tumori ematologici rari e orfani che incidono significativamente sull'aspettativa di vita dei pazienti. Tra i tumori a cellule B, gli MZL rimangono l'ultima entità scarsamente compresa e l'unica priva di terapie dedicate. La diagnosi di MZL è complicata, richiede tempo e non è facilmente riproducibile perché i suoi aspetti imitano quelli di altri linfomi più comuni. La rarità e la scarsa classificazione hanno limitato le nostre conoscenze sulla biologia e sulle vulnerabilità delle MZL, che a loro volta hanno ostacolato lo sviluppo di trattamenti dedicati. L'identificazione di biomarcatori diagnostici delle MZL potrebbe rendere la loro classificazione più precisa e riproducibile. Risolvere l'eterogeneità della MZL in sottogruppi può trasformare la nostra attuale diagnostica e fornire una piattaforma per un trattamento guidato da biomarcatori, che in ultima analisi può colmare il divario tra la sopravvivenza attesa e quella osservata dei soggetti affetti da MZL.

Studio della biologia della malattia minima residua nella leucemia linfatica cronica

Il responsabile della ricaduta clinica nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) trattati con venetoclax è la persistenza di malattia minima residua misurabile (mMRD). Questi pazienti hanno cellule che persistono tolleranti al farmaco, la cui biologia è attualmente sconosciuta, e che pregiudicano il raggiungimento della cura (funzionale) della leucemia. Il progetto si avvale di campioni longitudinali di mMRD raccolti nell'ambito degli studi clinici. La scarsità di cellule mMRD persistenti nel sangue ha finora ostacolato i progetti incentrati sulla MRD. Utilizziamo tecnologie innovative a cellula singola e bioinformatiche che possono: i) profilare simultaneamente l'espressione genica, la cromatina aperta e le lesioni genetiche della stessa cellula; ii) quantificare il contributo individuale di ciascun meccanismo coesistente in un pool di cellule MRD; e iii) esaminare i potenziali bias di lignaggio nei campioni longitudinali.

Research Focus

The research theme is the pathogenesis of lymphomas and chronic lymphocytic leukemia at the molecular level, aiming to identify new biologically defined diagnostic categories and novel therapeutic approaches guided by predictive biomarkers.

Classification of marginal zone lymphoma

Marginal zone lymphomas arising outside the mucosal associated lymphoid tissues (i.e., nodal and splenic marginal zone lymphomas) are rare and orphan hematologic cancers that significantly affects the life expectancy of patients. Among B-cell tumors, MZLs remains the last poorly understood entity and the sole lacking dedicated therapies. The diagnosis of MZLs is complicated, time-consuming, and not readily reproducible because its aspects mimic that of other more common lymphomas. Rarity and poor classification have limited our knowledge about the biology and vulnerabilities of MZLs, which in turn has hampered the development of dedicated treatments. The identification of diagnostic biomarkers of MZL may make its classification more precise and reproducible. Resolving the heterogeneity of MZL into subgroups may transform our current diagnostics and provide a platform for biomarker-driven treatment, which ultimately can close the gap between the expected and observed survival of subjects suffering from MZL.

Studying the biology of minimal residual disease of chronic lymphocytic leukemia

The culprit of clinical relapse in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with venetoclax is the persistence of measurable minimal residual disease (mMRD). Those patients have drug tolerant persister cells whose biology is currently unknown, and that prejudice the achievement of (functional) cure of the leukemia. The project leverages longitudinal mMRD samples collected within the clinical trials. The scarcity of mMRD cells persisting in blood has so far hampered MRD-centric projects. We use innovative single-cell technologies and bioinformatics which can: i) simultaneously profile gene expression, open chromatin and genetic lesions from the same cell; ii) quantify the individual contribution of each co-existing mechanism in a pool of MRD cells; and iii) examine potential lineage biases in longitudinal samples.

Uncovering the genetics and clinical heterogeneity of lymphoma by using circulating tumor DNA

Circulating tumor DNA (ctDNA) is a tumor-derived portion of total cell-free DNA circulating in blood. The experimental hematology group tests the clinical validity of ctDNA for baseline mutation profiling, residual tumor load quantification, and acquisition of resistance mutations in patients with lymphoma enrolled in clinical trials. Collectively, the results are providing the proof of concept that ctDNA is useful for noninvasive classification and monitoring of patients with lymphoma.

Jean-Philippe Theurillat MD

**Genomica funzionale
del cancro**
Functional Cancer
Genomics



Jean-Philippe Theurillat ha studiato Medicina all'Università di Zurigo, dove nel 1999 ha conseguito il diploma federale in medicina umana. Specializzatosi dapprima in Medicina interna e in seguito in Patologia chirurgica presso l'ospedale universitario di Zurigo e il CHUV di Losanna, ha ottenuto poi il certificato di specializzazione in patologia nel 2007. Dopo un periodo come postdoc all'ETH e a Boston, nel 2014 ha ottenuto un finanziamento come professore boursier dal Fondo SNF, che gli ha permesso di sviluppare i suoi interessi di ricerca presso lo IOR. Il suo lavoro è stato riconosciuto da vari premi, compreso il Premio Pfizer per la ricerca oncologica nel 2012 e il Premio Astellas nel 2017. Dal 2019 il Prof. Theurillat è anche professore di ruolo presso la Facoltà di scienze biomediche dell'USI. È autore di oltre 30 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo l'identificazione di TRIM24 come regolatore della trascrizione implicato nei tumori avanzati resistenti alla castrazione; l'identificazione di mutazioni ricorrenti nel gene SPOP nel cancro della prostata e dell'endometrioma; sviluppo di un atlante molecolare del cancro della prostata con dati derivati dai campioni primari e metastatici (pcaprofiler.com) che permetterà di scoprire percorsi molecolari di progressione tumorale e di sviluppare nuove terapie.

Jean-Philippe Theurillat studied Medicine at the University of Zurich, where he received his Federal Diploma in Human Medicine in 1999. Specializing first in Internal Medicine and then in Surgical Pathology at the University Hospital in Zurich and CHUV in Lausanne, he then obtained his certificate in pathology in 2007. After a period as a PostDoc at ETH and in Boston, he received funding as a boursier professor from the SNF in 2014, which allowed him to develop his research interests at the IOR. His work has been recognized by several awards, including the Pfizer Prize for Oncology Research in 2012 and the Astellas Prize in 2017. Since 2019, Prof. Theurillat is a tenured professor at the Faculty of Biomedical Sciences at USI. He is the author of more than 30 scientific publications and his major contributions include the identification of TRIM24 as a transcriptional regulator implicated in advanced castration-resistant cancers; the identifications of recurrent mutations in the SPOP gene in prostate cancer and endometrial cancer; the development of a prostate cancer molecular atlas with data derived from primary and metastatic specimens (pcaprofiler.com) that will allow the discovery of molecular pathways of tumor progression and development of new therapies.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Jean-Philippe
Theurillat, MD**

**Membri del laboratorio
Members**

Bossi Daniela, PostDoc – Ceserani Valentina, Lab Technician – Coazzoli Marco, Research Assistant – Corpetti Matteo, PhD Student – Costanzo Federico, Research Associate – Formaggio Nicolò, PhD Student – Lorenzi Claudio, Bioinformatician – Nicastrì Simone, Bioinformatician – Salfi Giuseppe, Visiting Research Fellow – Vallergera Arianna, PhD Student – Zhang Jichang, Bioinformatician – Gianfanti Federico, PostDoc.

Tema della ricerca

Lo scopo della ricerca è l'identificazione di nuovi oncogeni ed eventi epigenetici responsabili dell'insorgere e dello sviluppo del carcinoma prostatico e lo sviluppo di nuove modalità terapeutiche contro il carcinoma prostatico.

Letalità sintetica tra mutazioni tronche in SPOP e ERG nel cancro alla prostata

Il gruppo ha pubblicato uno studio che suggerisce che le alterazioni guida del cancro alla prostata, mutuamente esclusive e tronche, che coinvolgono il fattore di trascrizione ERG e l'adattatore ubiquitina ligasi SPOP, sono geni guida antagonisti. A livello molecolare, queste vie incompatibili del cancro sono guidate da funzioni opposte in SPOP. ERG regola positivamente SPOP di tipo canonico per smorzare la segnalazione del recettore degli androgeni (AR) e sostenere l'attività di ERG attraverso la degradazione di ZMYND11. Al contrario, i tumori SPOP-mutanti stabilizzano ZMYND11 per reprimere la funzione ERG e consentire la segnalazione oncogena del recettore degli androgeni. Questa dicotomia regola la risposta agli interventi terapeutici nella via del AR. Mentre SPOP mutante rende le cellule tumorali suscettibili alle terapie di privazione degli androgeni, ERG promuove la sensibilità alla terapia ad alte dosi di androgeni e all'inibizione farmacologica di SPOP di tipo canonico.

L'analisi del trascrittoma del cancro prostatico rivela un percorso comune verso la progressione della malattia

In uno studio pubblicato su Nature Communications, il gruppo ha descritto la traiettoria legata alla progressione della malattia in un modo quantitativo e qualitativo senza precedenti. Utilizzando modelli xenotrapianti derivati da pazienti, il gruppo ha convalidato funzionalmente queste osservazioni e ha aggiunto la risoluzione della singola cellula, mostrando che la progressione del tumore si verifica attraverso l'adattamento trascrizionale piuttosto che una selezione di cluster di cellule tumorali preesistenti. Questo studio ha permesso di determinare a livello di singola cellula come l'inibizione di EZH2 - il gene maggiormente sovraespresso lungo la via - inverte la progressione tumorale e la polarizzazione dei macrofagi. Infine, è stata generata una risorsa web facile da usare, che permette l'indagine dei cambiamenti trascrizionali dinamici legati alla progressione della malattia (pcaprofiler.com). Fino ad oggi, questo è il più grande atlante trascrizionale per il cancro prostatico che include set di dati di tumore umano primario e metastatico.

Geni guida antagonisti nel cancro alla prostata in modelli genomici

In una recensione pubblicata su Trends in Cancer, il gruppo ha esposto le scoperte sui geni driver antagonisti nel cancro alla prostata in un contesto più generale, discutendo modelli genomici e la loro biologia di base in diversi tipi di tumore. Mentre i geni driver concomitanti attivano tipicamente vie oncogeniche diverse ma collaboranti nel promuovere lo sviluppo tumorale, i geni guida mutualmente esclusivi attivano vie divergenti o incompatibili con la tumorigenesi. Il gruppo ha identificato due distinte categorie biologiche di incompatibilità tra i geni guida mutuamente esclusivi, a seconda che questi attivino le stesse o differenti vie tumorali. Infine, sono state discusse possibili strategie terapeutiche basate sulle mutazioni dei geni guida mutualmente esclusivi.

Research Focus

The aim of the research is the identification of new oncogenes and epigenetic events responsible for the onset and development of prostate cancer and the development of new therapeutic modalities against prostate cancer.

Synthetic lethality between truncal mutations in SPOP and ERG in prostate cancer

The group has published a study suggesting that mutually exclusive, truncal prostate cancer driver alterations involving the ERG transcription factor and the ubiquitin ligase adaptor SPOP are antagonizing driver genes. At the molecular level, these incompatible cancer pathways are driven by opposing functions in SPOP. ERG up-regulates wild type SPOP to dampen androgen receptor (AR) signaling and sustain ERG activity through degradation of ZMYND11. Conversely, SPOP-mutant tumors stabilize ZMYND11 to repress ERG-function and enable oncogenic androgen receptor signaling. This dichotomy regulates the response to therapeutic interventions in the AR pathway. While mutant SPOP renders tumor cells susceptible to androgen deprivation therapies, ERG promotes sensitivity to high-dose androgen therapy and pharmacological inhibition of wild type SPOP.

Prostate cancer transcriptome analysis reveals common path towards disease progression

In a study published in Nature Communications, the group described the trajectory related to disease progression in an unprecedented quantitative and qualitative manner. Using patient-derived xenograft models, the group functionally validated these observations and added single-cell resolution, showing that tumor progression occurs through transcriptional adaptation rather than a selection of pre-existing cancer cell clusters. This study allowed to determine at the single-cell level how inhibition of EZH2 – the top upregulated gene along the trajectory – reverts tumor progression and macrophage polarization. Finally, a user-friendly web-resource was generated, enabling the investigation of dynamic transcriptional perturbations linked to disease progression (pcaprofiler.com). Thus far, this is the largest transcriptional atlas for prostate cancer that includes data sets of human primary and metastatic tumors.

Antagonistic driver genes in prostate cancer in genomic models

In a review published in Trends in Cancer, the group displayed findings on antagonistic driver genes in prostate cancer in a more general context, discussing genomic patterns and their underlying biology across various tumor types. While co-occurring driver genes typically activate different but cooperating oncogenic pathways in promoting tumor development, mutually exclusive driver genes activate pathways that are divergent or incompatible with tumorigenesis. The group identified two distinct biological categories of incompatibility among mutually exclusive driver genes, depending on whether they activate the same or different tumorigenic pathways. Finally, possible therapeutic strategies based on mutations in mutually exclusive driver genes were discussed.

Emanuele Zucca MD

**Gruppo di ricerca
internazionale sui
linfomi extranodali
(IELSG)**
International
Extranodal Lymphoma
Study Group (IELSG)



Dal 1989 Emanuele Zucca lavora presso lo IOSI, dove ha ricoperto la carica di Vice primario della Clinica di Oncologia Medica e dove è ora consulente dell'Unità Linfomi della Clinica di Ematologia. È inoltre co-fondatore, CEO e Direttore scientifico dell'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) che gestisce diversi studi clinici e patologici cooperativi. Ha all'attivo oltre 240 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi scientifici troviamo: lo sviluppo di metodi molecolari per individuare la malattia residua minima nei linfomi, per chiarire l'effetto della terapia antibiotica nei linfomi della zona marginale (MALT) e per studiare i meccanismi antigene-dipendenti nello sviluppo di questo tipo di linfoma (prima dimostrazione molecolare della derivazione del linfoma MALT gastrico da una cellula B originariamente coinvolta nella gastrite cronica associata a H. pylori). Ha inoltre contribuito alla definizione degli attuali standard terapeutici per i linfomi MALT, per il linfoma primario del sistema nervoso centrale, per il linfoma diffuso a grandi cellule B del testicolo, così come all'elaborazione di specifici indici prognostici per diverse entità di linfoma extranodale. Un ulteriore campo dell'attività scientifica riguarda la definizione della modalità di uso di parametri volumetrici della PET per il "management" dei linfomi primitivi del mediastino e di altri sottotipi.

Since 1989, Emanuele Zucca has been working at the IOSI, where he was Vice Head of the Medical Oncology Clinic, and now is a consultant at the Lymphoma Unit of the IOSI Hematology Clinic. He is also co-founder, CEO, and Scientific Director of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) which manages several cooperative clinical and pathological studies. He has published over 240 scientific papers, and his main scientific contributions include the development of molecular methods to detect minimal residual disease in lymphomas, to elucidate the effect of antibiotic therapy in marginal zone lymphoma (MALT), and to study antigen-dependent mechanisms during MALT lymphoma development (first molecular demonstration of the derivation of gastric MALT lymphoma from a B cell originally involved in H. pylori-associated chronic gastritis). He has also contributed to the definition of the current therapeutic standards for MALT lymphoma, primary CNS lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma of the testis, as well as the development of specific prognostic indices for different extranodal lymphoma entities. One more area of his scientific activity concerns the definition of how to use volumetric PET parameters for the "management" of primary mediastinal lymphomas and other subtypes.

**Gruppo
di ricerca
Team**

**Direttore di laboratorio
Group Leader:
Emanuele Zucca, MD**

**Membri del laboratorio
Members**

Bonomini Luisella, Clinical Operations Manager – Ielmini Nicoletta, Clinical Project Manager – Gastaldi Elisabetta, Clinical Project Manager – Gianascio Gianocca Rita, Executive Assistant – La Fiura Anna, Regulatory Affairs Manager – Lüönd Ayda, Regulatory Affairs Officer – Veronesi Simona, Data Archival Specialist

Tema della ricerca

Le aree di ricerca sono lo sviluppo e la conduzione di protocolli di studio per individuare nuovi trattamenti e modalità per la cura dei linfomi.

Conduzione di protocolli di studio dei linfomi extranodali
IELSG è un gruppo collaborativo internazionale focalizzato sullo studio dei linfomi extranodali. Dalla sua fondazione nel 1998 ha condotto oltre 50 studi clinici e patologici. Nel corso degli anni è stata formalizzata una consistente e solida partecipazione dello IELSG alle attività di ricerca dei laboratori IOR, in particolare con il Laboratorio di ematologia sperimentale e quello di genomica dei linfomi. Questa collaborazione è dedicata a migliorare le conoscenze sulla genomica dei diversi tipi di linfoma e a sviluppare nuovi composti anti-linfoma. Un esempio della sinergia tra la ricerca clinica e di laboratorio è lo studio IELSG46 finalizzato allo sviluppo di un profilo molecolare e clinico integrato per ottimizzare la previsione dei risultati nel linfoma splenico della zona marginale (LSZM). Questo progetto ha permesso di identificare diversi sottotipi molecolari di LSZM con distinte caratteristiche citogenetiche, immunogenesi, profilo mutazionale e decorso clinico. Questi risultati potranno fornire la base per una nuova classificazione nel LSZM e pongono la base per l'uso di farmaci a bersaglio molecolare.

Conduzione e completamento di studi clinici

Nel 2023 è proseguito l'arruolamento di pazienti nello studio IELSG50 che valuta l'efficacia di pembrolizumab e radioterapia in pazienti con linfoma NK a cellule T (vista la particolarità della malattia, lo studio è aperto solamente in Cina). Prosegue l'arruolamento negli studi IELSG45 per pazienti anziani con linfoma cerebrale (aperto anche in Belgio, Danimarca, Finlandia, Italia, Israele e Svizzera). Hanno completato l'arruolamento gli studi IELSG47 che valuta rituximab e ibrutinib nei linfomi della zona marginale (attivo in Francia, Italia e Svizzera, in collaborazione con SAKK) e IELSG49 (aperto in Austria, Italia e Svizzera) che indaga terapie specifiche per pazienti precedentemente trattati con linfoma della zona marginale). Continuano la fase di follow-up gli studi: IELSG30 sul linfoma primario del testicolo, IELSG38, IELSG39 e IELSG40 sul linfoma della zona marginale; IELSG42 e IELSG43 sui linfomi cerebrali e IELSG37 sul linfoma primitivo del mediastino. Degna di nota la presentazione concomitante dei risultati finali di questo studio (che dimostra definitivamente la possibile omissione della radioterapia nei pazienti in remissione dopo immunochemioterapia) ai meeting ASCO ed EHA e a ICML nel giugno 2023.

Apertura di nuovi studi clinici

Nel 2023 è iniziata la sottomissione alle commissioni etiche e alle autorità sanitarie del primo studio randomizzato nel linfoma della zona marginale splenico (IELSG48) e uno studio osservazionale (IELSG52) che mira a decifrare la biologia del linfoma nodale della zona marginale.

Research Focus

The research areas focus on developing and conducting study protocols to identify new treatments and modalities for the treatment of lymphomas.

Conducting study protocols for extranodal lymphomas
IELSG is an international collaborative group focused on studying extranodal lymphomas. Since its foundation in 1998, it has conducted over 50 clinical and pathological studies. Over the years, consistent and solid participation of the IELSG in the research activities of the IOR laboratories has been formalized, particularly with the Laboratory of Experimental Hematology and the Laboratory of Lymphoma Genomics. This collaboration aims to improve the knowledge of the genomics of different lymphoma types and develop new anti-lymphoma compounds. An example of the synergy between clinical and basic research is the IELSG46 study, aimed at developing an integrated molecular and clinical profile to optimize outcome prediction in splenic marginal zone lymphoma (LSZM). This project identified several LSZM molecular subtypes that are characterized by distinct cytogenetic features, immunogenesis, mutational profile, and clinical course. These results may provide the basis for a new classification in LSZM and lay the foundation for the use of molecularly targeted drugs.

Conducting and completing clinical trials

The IELSG50 study that investigates the effectiveness of pembrolizumab and radiotherapy in patients with T-cell NK lymphoma (due to the particularity of the disease the study takes place only in some Chinese centers) is continuing its recruitment. In addition, the group kept on enrolling patients in the study IELSG45 for elderly patients with cerebral lymphoma (also open in Belgium, Denmark, Finland, Italy, Israel, and Switzerland), while the accrual was completed in the IELSG47 study that evaluated rituximab and ibrutinib in marginal zone lymphoma (active in France, Italy, and Switzerland), in collaboration with the SAKK, and IELSG49 study (active in Austria, Italy, and Switzerland) that investigated specific therapies for previously treated patients with MALT lymphoma. Additionally, these studies with completed enrolment continued their follow-up phase: IELSG30 on primary testicular lymphoma; IELSG38, IELSG39, and IELSG40 on MALT lymphoma; IELSG42 and IELSG43 on brain lymphoma; and IELSG37 on primary mediastinal lymphoma. It is worth noting the simultaneous presentation of the final results of this study (which definitively demonstrates the possible omission of radiotherapy in patients in remission after immunochemotherapy) at the ASCO and EHA meetings and at ICML in June 2023.

Opening of new clinical studies

In 2023, the group initiated the submission to ethics committees and health authorities for the first randomized trial in splenic marginal zone lymphoma (IELSG48) and for an observational study (IELSG52) that aims to decipher the biology of nodal marginal zone lymphoma.





(31.12.2023)

Prof. Franco Cavalli

Presidente, Consiglio Direttivo

President, Member of the Executive Committee

Prof. Giorgio Nosedà

Vicepresidente, Consiglio Direttivo

Vice-President, Member of the Executive Committee

Prof. Michele Ghielmini

Segretario, Consiglio Direttivo

Secretary, Member of the Executive Committee

Avv. Florian Marxer

Consiglio Direttivo

Member of the Executive Committee

Giovanni Zürcher

Cassiere, Consiglio Direttivo

Cashier, Member of the Executive Committee

Avv. Mario Branda

Prof. Thomas Cerny

Prof. Silke Gillesen Sommer

Olga Jackson

Prof. Pietro E. Majno

Ing. Glauco Martinetti

Alba Masullo

Dr. Elena Maria Pandolfi

Consiglio Scientifico

Scientific Advisory Board

Prof. Riccardo Dalla Favera

Columbia University, New York

Prof. Gerhard Christofori

Institute of Biochemistry and Genetics, Basel

Prof. Esteban Cvitkovic

Contract Research Organization (CRO), Paris

Prof. Michael Hallek

University of Cologne, Cologne

Prof. Nancy E. Hynes

Friedrich Miescher Institute, Basel

Prof. George N. Thalmann

Inselspital, Bern

Amministrazione

Administration

Carlo Catapano

Direttore

Director

Francesco Bertoni

Vicedirettore

Deputy Director

Guido Turati

Responsabile amministrazione, Fidinam

Administrative Manager, Fidinam

Cristina Bordoli Poggi

Specialista in risorse umane

HR specialist

Myurre Ariyaratnam

Assistente risorse umane

HR Assistant

Federica Cariglia

Responsabile della comunicazione

Communication manager

Sarah Jane Ortelli Giannakis

Assistente esecutiva del Presidente

Executive Assistant to the President

Assistenti amministrative

Administrative Assistants

Barbara Golay

Anna Redaelli

Christine Valentin

Ufficio Progetti Ricerca

Grant Office

Elisa Randi

Ufficio Trasferimento Tecnologico

Technology Transfer Office

Andrea Foglia

Gruppo di ricerca internazionale sui linfomi extranodali (IELSG)

International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)

Emanuele Zucca

Direttore

Director

Bonomini Luisella

Gastaldi Elisabetta

Gianascio Gianocca Rita

Granziero Luisa

Ielmini Nicoletta

La Fiura Anna

Lüönd Ayda

Veronesi Simona

Direttori di laboratorio

Group Leaders

Andrea Alimonti

Arianna Baggolini

Francesco Bertoni

Arianna Calcinotto

Giuseppina Carbone

Carlo Catapano

Davide Rossi

Jean-Philippe Theurillat

Ricercatori

Researchers

Daniela Bossi

Silvia Bressan

Alessio Brusca

Bianca Cali

Manuel Colucci

Flavia Giamogante

Federico Gianfanti

Lei Liu

Martino Maddalena

Sabrina Naud

Nicolò Pernigoni

Deborah Piffaretti

Giulio Sartori

Filippo Spriano

Martina Troiani

Jonas Van Lent

Maria Teresa Balia

Atik Balla

Eleonora Cannas

Marco Coazzoli

Cristina Dongilli

Chiara Fasana

Georgia Alice Galimberti

Raffaele Luongo

Carola Musumeci

Domenico Albino

Simone Bocchetta

Daniela Brina

Gianluca Civenni

Federico Costanzo

Daniela Impellizzieri

Matteo Massara

Jessica Merulla

Simone Mosole

Elisa Storelli

Jesus Alberto Arribas Carmena

Marco Bolis
Luciano Cascione
Afua Adjeiwaa Mensah
Sara Napoli
Chiara Tarantelli
Stefan Schneider
Rydell Alvarez Arzola
Fabio Bergamini
Ernesto Bermudez
Vincent Camus
Vanessa Cristaldi
Edoardo Francini
Luca Licenziato
Mikol Modesti
Viola Moscarda
Lisa Pavinato
Daniele Robesti
Giuseppe Salfi
Donatella Talotta

Giada Meogrossi
Sara Merler
Siddhartha Mukherjee
Nicolas Munz
Maria Piroso
Neelima Pradeep Vasantham
Shi Qiu
Francesca Righetti
Ilaria Romano
Matin Salehi Seyede
Giada Sandrini
Pan Song
Lodovico Terzi di Bergamo
Valeria Uboldi
Aurora Valdata
Arianna Vallergera
Antonietta Verrillo
Alex Zadro
Fangwen Zhang

Tecnici di laboratorio

Research Assistants

Giuseppe Attanasio
Arianna Cerana
Valentina Ceserani
Elisa Civanelli
Gabriela Forestieri
Emiliano Pasquini
Katia Pini

Piattaforma Genomica

Genomics Facility

Andrea Rinaldi
Arianna Cerana

Piattaforma Istopatologia

Histopatholgy Facility

Simone Mosole

Unità Bioinformatica

Bioinformatics Unit

Luciano Cascione
Alberto Jesus Arribas Carmena

Bioinformatici

Bioinformaticians

Daniele Braga
Claudio Lorenzi
Simone Nicastrì
Jichang Zhang

Animal Welfare Office

Melania Osto

Dottorandi

PhD Students

Rossella Basilotta
Martina Bellafante
Letizia Boffa
Alessia Cacciatore
Matteo Corpetti
Yingxi Du
Elisa Federici
Nicolò Formaggio
Cindy Garda
Francesca Guidetti
Federico Jauk
Anna Kohl
Ping Lai
Yingrui Li
Yuxin Li
Luisa Maraccani
Joyce Marques de Almeida

Studenti di Master

Master Students

Clémence Aellen
Alessio Barillari
Manuela Bassi
Helen Bellerjeau
Thomas Cecchetto
Sirine El Mayel
Federica Fuzio
Alessandro Ghiringhelli
Sara Grossule
Elian Hoof
Marta Interligi
Alessia Lamanna
Megan Lotti
Leonardo Michelini
Annalisa Portoghesi
Diego Rosa
Sofia Vangelista

Studenti di Bachelor

Bachelor Students

Clarissa Bisang
Giulia Carone
Chiara Detta
Florian Liebig
Vincenzo Mazza

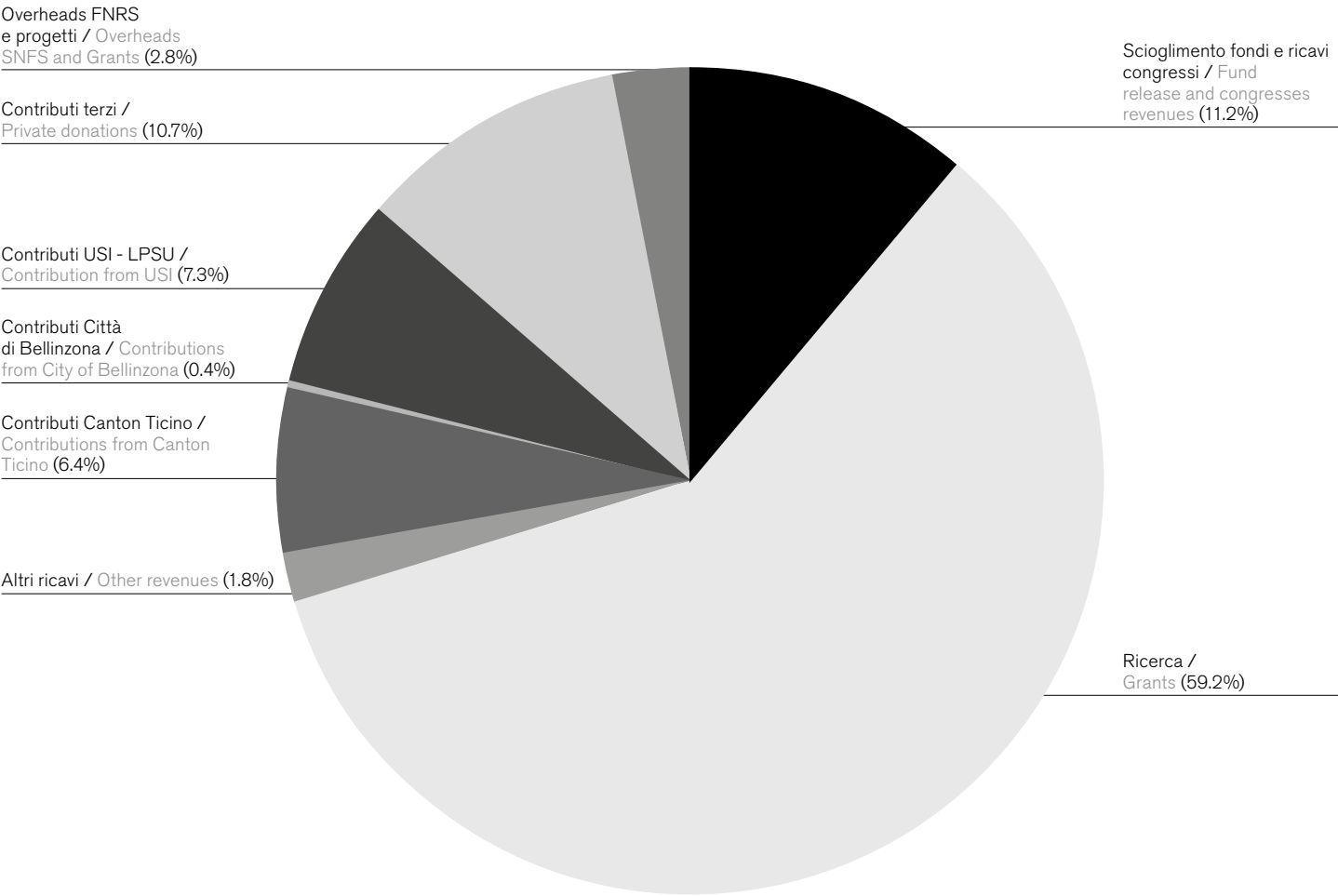
Civilisti

Civil service

Lucien Jarrossay







Attivo / Assets	31.12.2023	31.12.2022
Liquidità / Liquidity	7'884'435	6'633'698
Crediti diversi / Receivables	475'886	795'633
Ratei e risconti attivi / Temporary receivables	5'823'276	3'916'710
Attivo circolante / Current assets	14'183'597	11'346'041
Immobilizzi finanziari / Financial assets	50	50
Attrezzature nuovo stabile / Equipment new building	4'774'775	4'757'399
Fondo ammortamento attrezzature / Equipment accumulated depreciation	(4'774'774)	(4'757'398)
Progetto nuovo stabile / New building project	25'721	0
Altri immobilizzi / Other fixed assets	1	1
Attivo fisso / Fixed assets	25'773	52
Totale attivo / Total assets	14'209'370	11'346'093
Passivo / Liabilities	31.12.2023	31.12.2022
Debiti a breve termine / Short-term liabilities	1'482'320	2'732'202
Fondi progetti di ricerca / Funds for research projects	3'376'113	2'684'771
Ratei e risconti passivi / Temporary payables	1'053'292	663'714
Accantonamenti a breve termine / Accruals	10'340	12'100
Capitale di terzi a breve termine / Current liabilities	5'922'065	6'092'787
Fondo nuovo stabile / Fund for new building	480'000	405'000
Capitale di terzi a lungo termine / Long term liabilities	480'000	405'000
Capitale della Fondazione / Capital resources	800'000	800'000
Fondo sviluppo laboratori / Fund for laboratories development	4'950'000	2'550'000
Fondo supporto IELSG / Support fund for IELSG	900'000	900'000
Avanzo esercizi precedenti / Retained earnings	598'307	332'054
Risultato d'esercizio / Annual result	558'998	266'253
Capitale Proprio / Equity of the Foundation	7'807'305	4'848'307
Totale passivo / Total liabilities	14'209'370	11'346'093

**Conto economico
esercizio 2023
(e confronto con conto
economico esercizio
2022, in Franchi Svizzeri)**

**Profit and Loss Account
for the year 2023
(compared to Profit and
Loss Account for the year
2022, in Swiss Francs)**

Revenues / Ricavi	2023	2022
Contributi Confederazione / Contributions from Swiss Confederation	0	398'800
Contributi Canton Ticino / Contributions from Canton Ticino	1'107'000	1'037'969
Contributi Città di Bellinzona / Contributions from City of Bellinzona	75'000	75'000
Contributi USI / Contributions from USI	1'261'790	1'275'977
Contribui terzi / Private donations	1'836'058	4'665'304
Progetti di ricerca / Grants	10'186'253	8'067'842
Overheads projects	16'705	60'887
Overheads FNRS	471'877	561'991
Scioglimento fondi e ricavi congressi / Fund release and congresses revenues	1'926'422	1'887'500
Altri ricavi / Other revenues	314'715	324'169
Totale ricavi d'esercizio / Total revenues	17'195'820	18'355'440

Costs / Costi	2023	2022
Costi del personale / Personnel costs	8'451'736	7'308'234
Materiale di consumo / Consumables	4'307'981	3'358'583
Costi gestione infrastruttura / Rent and related costs	1'022'510	948'133
Manutenzione immobili e attrezzature / Maintenance of buildings and equipments	254'806	172'879
Investimenti in attrezzature e mobilio / Investments in equipments and buildings	419'015	155'780
Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / Travels, congresses and guests	314'392	254'057
Costi generali amministrativi e diversi / Administrative costs and various	1'102'876	989'396
Altri costi di ricerca / Various costs for research	984'148	1'133'269
Totale costi d'esercizio / Total operational costs	16'857'464	14'320'330
Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / Margin before depreciation, amortisation and non operational items	338'357	4'035'110
Ammortamenti / Depreciation	17'375	3'757'398
Risultato d'esercizio prima del risultato accessorio / Margin before non operational items	320'981	277'711
Risultato accessorio e straordinario / Total non operational and financial items	(238'017)	11'459
Risultato d'esercizio / Annual result	558'998	266'253





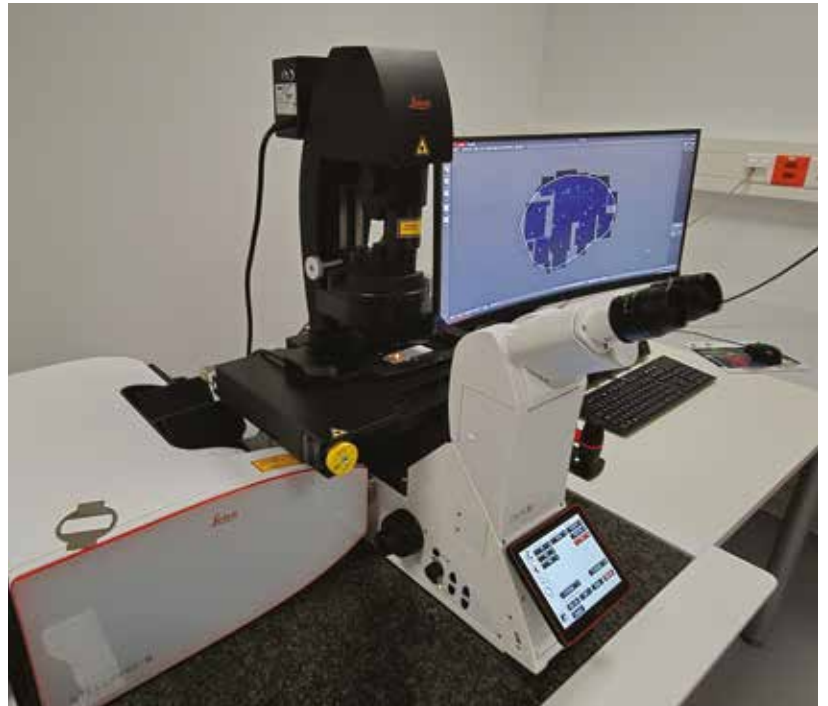


Nuove tecnologie nelle nostre facility scientifiche	Nel corso del 2023 sono state aggiunte importanti apparecchiature alle nostre facility. La loro acquisizione si è resa necessaria per soddisfare il continuo aumento della domanda derivante dall'aumento del carico di lavoro e allo stesso tempo per continuare a fornire accesso alle tecnologie più avanzate.
Microscopia	Il Leica Stellaris 5 appartiene all'ultima generazione di microscopi confocali. Questa configurazione prevede un laser a luce bianca regolabile e 5 rilevatori ibridi ad alte prestazioni. Questa configurazione fornisce la stessa qualità di immagine e flessibilità degli strumenti più complessi, pur mantenendo una facilità d'uso che lo rende ideale per la ricerca microscopica quotidiana di alta qualità.
Citofluorimetria	Nel corso del 2023 sono stati acquisiti due nuovi strumenti per la citofluorimetria a flusso. Un analizzatore FACS Symphony A3, dotato di 5 laser (lunghezze d'onda di eccitazione 488, 561, 640, 355 e 405 nm) e 28 canali fluorescenti, nonché della possibilità di acquisire campioni da piastre da 96 o 384 pozzetti. Un secondo citofluorimetro, dotato di 4 laser (lunghezza d'onda di eccitazione 405, 488, 562 e 640 nm), Imagestream MkII, progettato con 12 canali, permette di acquisire contemporaneamente anche immagini in campo chiaro e fluorescenti di cellule in sospensione.
Spettrometria di massa	Nel luglio 2023 abbiamo inoltre acquisito uno spettrometro di massa Bruker timsTOF HT. Grazie alla sua innovativa tecnologia TIMS (Trapped Ion Mobility Spectrometry), fornisce risoluzione, sensibilità e velocità rivoluzionarie, consentendo la caratterizzazione rapida e precisa delle proteine cellulari o tissutali, anche da quantità di campione estremamente basse. Primo strumento di questo tipo nella Svizzera italiana, permette di esplorare i meccanismi alla base delle malattie in un modo senza precedenti.
New technologies at our scientific core facilities	During 2023 the following major pieces of equipment were added to the scientific core facilities. Their acquisition was necessary to meet the demand resulting from increased workload while continuing to provide access to the latest technologies.
Microscopy Facility	The Leica Stellaris 5 belongs to the latest generation of confocal microscopes. This configuration features a tunable white light laser and 5 high-performance hybrid detectors. In confocal modality, this provides the same image quality and flexibility as more complex instruments, while still retaining an easy-to-use approach. As such, it is ideal for high-quality, day-to-day microscopy research.
Flow Cytometry Facility	Two new instruments for flow cytometry were acquired. A benchtop analyzer FACS Symphony A3, equipped with 5 lasers (488, 561, 640, 355, and 405 nm excitation wavelengths) and 28 fluorescent channels as well as high-throughput capability to acquire samples from 96 or 384 well plates. An Imagestream MkII System imaging flow cytometer, designed for the acquisition of 12 channels of cellular imagery. It is equipped with 4 lasers (405, 488, 562 and 640 nm excitation wavelength) as well as an autosampler to acquire 96 well plates. It allows the acquisition of bright field and fluorescent images of cells in suspension.
Mass Spectrometry Facility	Furthermore, in July 2023, we acquired a Bruker timsTOF HT mass spectrometer. With its innovative Trapped Ion Mobility Spectrometry (TIMS) technology, it provides ground-breaking resolution, sensitivity, and speed, allowing for the rapid and precise characterization of proteins in cells or tissues, even from extremely low sample amounts. The first instrument of its kind in Southern Switzerland, it enables us to explore the mechanisms underlying disease in an unprecedented manner.

Bruker timsTOF HT



Leica Stellaris 5



Benchtop
analyzer FACS
Symphony A3









**Amyloidosis
Symposium**

April 20

The Symposium dedicated to Amyloidosis was held in the Aula polivalente of the USI East Campus, sponsored by the Ente Ospedaliero Cantonale, Istituto Cardiocentro Ticino and IOR, affiliated with USI.

More information:
<https://tinyurl.com/8fruxa7d>



**Cancer Nanomedicine:
from bench to bedside**

March 13-14

The 2-day Training School, organized by WG3 and WG4 of the Nano2Clinic COST Action CA17140, featured presentations and practical sessions on the methodological approaches and technologies available for advanced preclinical and clinical studies of cancer nanomedicines and an overview of the stakeholders in the field at academic and industrial levels.

More information:
<https://tinyurl.com/3nkexsuh>



**International
Conference on
Malignant Lymphoma
(ICML)**

June 13-17

The ICML is the most important international medical congress on lymphomas, which regularly takes place in Lugano. About 4000 physicians and researchers from nearly 100 countries attended the 17th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) in Lugano, where the latest results on diagnosis and treatment for all variants of tumors of the lymphatic system (malignant lymphomas, which represent about 5% of all malignant tumors) have been presented. The ICML is an initiative of the IOR, affiliated to USI.

More information:
<https://tinyurl.com/hpuujt7p>



**Forum: New Frontiers in
biological and
environmental
determinants of aging**

August 31

Given the relevance of aging in Swiss society – with the Ticino Region having the highest longevity in Europe – the Forum aimed to promote awareness about aging in both the scientific community and the population. The Forum entitled "New Frontiers in the biological and environmental determinants of aging" brought together international experts from various disciplines (Biology, Psychology, and Epidemiology) to discuss aging from their perspectives. The Forum emphasized the need for interdisciplinary collaboration between healthcare practitioners, researchers and experts from other fields to establish aging-longevity medicine as a strong clinical and academic specialty. By working together, professionals from various disciplines can bring their unique perspectives and expertise to the table, leading to better approaches and solutions to aging-related issues.

The event was organized by Bios⁺ – IRB and IOR – in collaboration with IBSA Foundation for scientific research.

More information:
<https://tinyurl.com/9987sf6j>



Forum: New Frontiers in biological and environmental determinants of aging

International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)



Forum: New Frontiers in biological and environmental determinants of aging





Svolgere il dottorato di ricerca presso lo IOR significa immergersi in una comunità dinamica, stimolante e intellettuale di studenti provenienti da diversi paesi. Lo IOR offre una formazione scientifica di alto livello sia per gli studenti universitari, sia per i tesisti sperimentali, sia per i laureati. Il programma di dottorato, che comprende seminari, conferenze, lezioni e un ritiro annuale, è svolto in collaborazione con l'USI (partner principale) e altre università svizzere. Il lavoro sperimentale è organizzato presso lo IOR sotto la diretta supervisione di un capo gruppo. Parte del programma internazionale di dottorato in biologia e oncologia dello IOR prevede una serie di conferenze internazionali, con interventi di scienziati riconosciuti a livello internazionale. Per informazioni: <https://ior.usi.ch/education/phd-program>

**The PhD Program
at the IOR**

Doing the PhD at the IOR means getting immersed into a dynamic, challenging, and intellectual community of students from different countries. The IOR provides high-level scientific education for undergraduate students, experimental diploma thesis students, and graduate students. The PhD program, which includes seminars, lectures, classes, and an annual retreat, is carried out in collaboration with USI (main partner) and other Swiss universities. The experimental work is organized at the IOR under the direct supervision of a Group Leader. The PhD program in cancer biology and oncology entails an international lecture series, with internationally recognized leading scientists giving presentations. For more details: <https://ior.usi.ch/education/phd-program>

**Dottorati iniziati allo IOR
nel 2023
PhD's started at IOR in
2023**

Du Yingxi (Alimonti)
Li Yuxin (Alimonti)
Pradeep Vasantham Neelima (Baggiolini)
Romano Ilaria (Rossi)

**Dottorati conseguiti
allo IOR nel 2023
PhD's earned at IOR in
2023**

Nicolò Bancaro (Alimonti)
Bressan Silvia (Alimonti)
Manuel Colucci (Alimonti)
Federico Gianfanti (Alimonti)
Martina Troiani (Alimonti)
Siddhartha Mukherjee (Calcinotto)
Arianna Vallergera (Theurillat)
Sandrini Giada (Catapano)

**Peter Johnson
27.01.2023**

"Development of therapy trials based on molecular phenotyping"
School of Cancer Sciences, University of Southampton, UK

**Angela Nieto
24.02.2023**

"Understanding cell plasticity in development and homeostasis to fight disease."
Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH), Alicante, ES

**Andres Hidalgo
31.03.2023**

"Neutrophils beyond inflammation"
Yale University, New Haven, US
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, (CNIC), Madrid, ES

**Christian Jobin
28.04.2023**

"Microbial-derived small molecules in cancer progression and treatment"
University of Florida College of Medicine, US

**Luca Santarelli
26.05.2023**

Inspirational section: from academia to industry
VectivBio AG, Basel, CH

**Margaret A. Shipp
09.06.2023**

"Genetics, Immunobiology and Targeted Therapy of Hodgkin Lymphoma"
Dana-Farber Cancer Institute, Boston, US

**Ping-Chih Ho
23.06.2023**

"Immunometabolic editing orchestrates tumor metabolic reprogramming and immune evasion."
Université de Lausanne, CH

**Judy Garber
07.09.2023**

"Current Challenges in Germline Cancer Genetics"
Dana-Farber Cancer Institute, Boston, US

**Steve Pascolo
24.10.2023**

"Synthetic mRNA in medicine"
University Hospital Zurich, CH

**Jessica Okosun
17.11.2023**

"Charting the tumour-immune evolution and heterogeneity in lymphoma via multi-omics"
Barts Cancer Institute, London, UK

**Prisca Liberali
18.12.2023**

"Design principles of tissue organization"
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, CH

Special Seminars

Johan Auwerx

23.01.2023

"Cross-species genetic mapping of targets in mitochondria and aging"

Full Professor, Laboratory of Integrative Systems Physiology, EPFL, Lausanne, CH

Ferdinando Pucci

27.02.2023

"Cancer, Extracellular Vesicles and B cells"

Oregon Health and Science University, Portland-Oregon, US

Gianfranco Pasut

09.03.2023

"Nanotherapeutic Approaches for HER2+ Carcinomas: A Critical Assessment of antibody-Drug Conjugates and Immunoliposomes"

Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padua, IT

Ito Keisuke

11.09.2023

"Mitochondrial contributions to hematopoietic homeostasis and the pathogenesis of hematological disorders"

Director of Scientific Resources of the Stem Cell Institute, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, US

Tania Crombet

27.09.2023

"Treatment of cancer and other chronic diseases: the Center of Molecular Immunology approach"

Medical director, Center of Molecular Immunology, Havana, CU

Qiqun Zeng (Sophia)

23.11.2023

"Neural signaling/ protein in cancer progression"

Associate Director/Senior Scientist and Head of Lab at Opna Bio SA, Lausanne, CH

Workshops

Lymphoma Forum of Excellence (LyFE)

26-29.01.2023

"Practical workshop on pre-clinical research in lymphoma"

Maryse Letiembre & Elisa Randi

Grant Officer at IOR and IRB, Bellinzona, CH

25.05.2023

"Grant Writing Workshop: DOs and DON'Ts"

USI Startup Centre and Research and Transfer Service

30.05.2023

"Workshop: From Research to Startup"

Work & Career Lectures

Heidrun Flaadt Cervini

24.04.2023

"Life sciences entrepreneurship as a third career path"

Center of Advanced Studies on Entrepreneurship in BioMedicine (CASE BioMed), USI

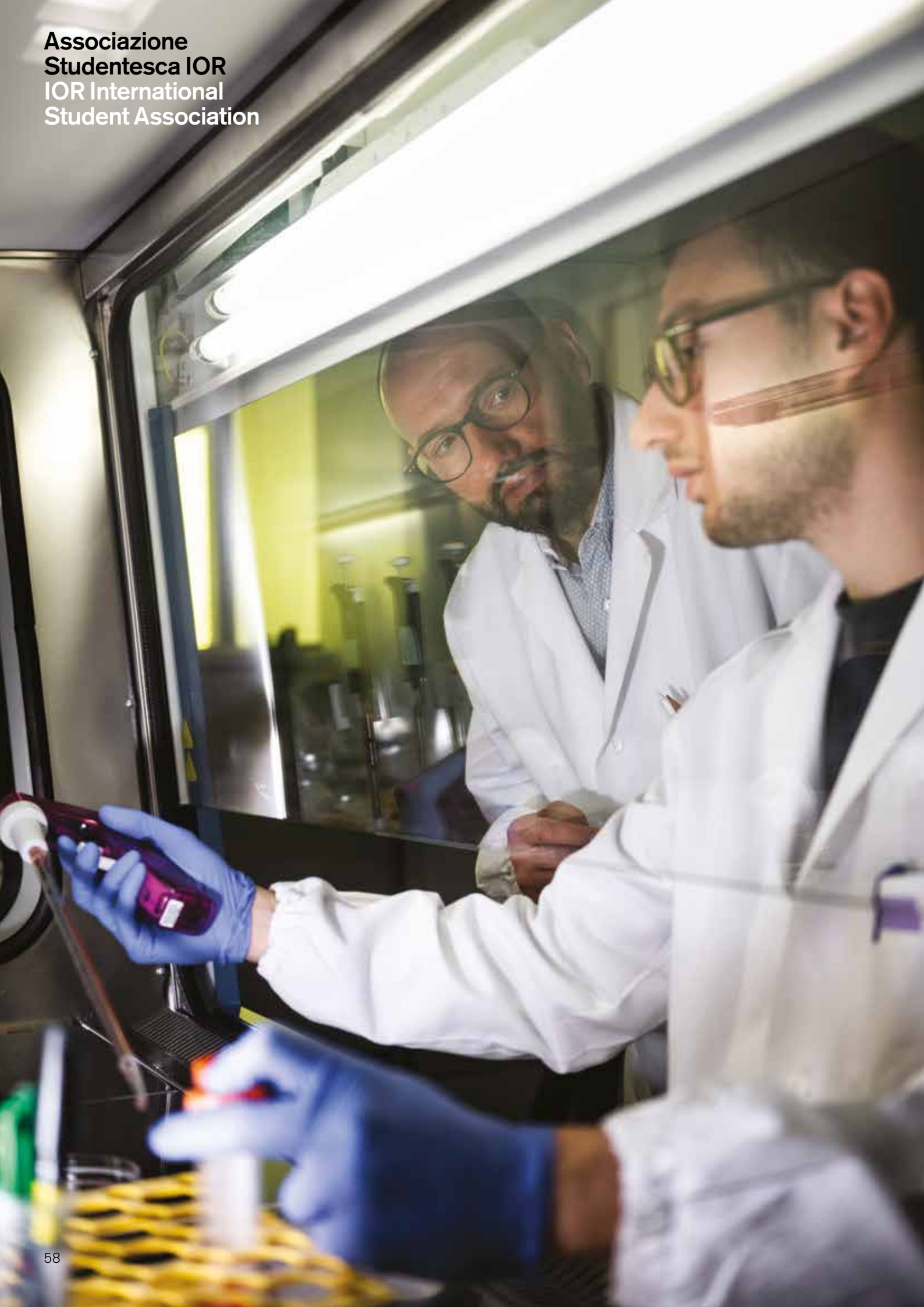
Stefania Mastrillo

22.05.2023

"Act concretely to promote and guarantee a healthy and respectful working environment within your company/ organization"

Occupational Psychologist





L'associazione studentesca "IOR International Students Union" (IISU) nasce per facilitare la vita quotidiana delle studentesse e degli studenti allo IOR. Il suo scopo è di incentivare la crescita degli studenti promuovendo le loro interazioni e costruendo un ambiente collaborativo e sereno all'interno dell'istituto. L'IISU ha l'obiettivo di coordinare e riunire gli studenti organizzando varie attività sociali come partite di beach volley, torneo di calcio balilla, escursionismo, lezioni di scii e feste per favorire le interazioni personali tra tutti i dipendenti del Bios*. Al momento l'associazione comprende solo studentesse e studenti dello IOR, ma è aperta a tutte le collaboratrici e i collaboratori IOR. Quest'anno l'associazione IISU ha dato il benvenuto al nuovo presidente e alla commissione organizzativa.

Obiettivi raggiunti nel corso dell'anno

- Maggiore collaborazione tra IOR e EOC: l'associazione IISU ha favorito l'inclusione degli studenti dell'EOC durante le riunioni di ritrovo, i Journal Club e tutti gli eventi sociali.
- Progetto "Buddy" istituito negli anni precedenti è stato portato avanti e prosegue con successo.
- Sostegno nell'organizzazione di visite giornaliere per orientamento al lavoro per studenti liceali.
- Sconti su varie attività sportive e corsi di lingue gratuiti.
- PhD Journal Club e programmazione di incontri con ospiti esterni tra cui pranzo con l'ospite e sessione di career development.
- Organizzazione e contributo alla pianificazione di eventi BIOS* (party di inaugurazione del nuovo anno accademico, party di Halloween, cena internazionale, celebrazione del Capodanno lunare, Diplomacy Day).

Progetti futuri

- Mentorship program; Assegnazione di un senior PhD student (secondo/terzo anno) in qualità di figura di riferimento per ogni nuovo studente con lo scopo di offrire sostegno durante il percorso (Master/PhD) e su questioni burocratiche.
- Alumni seminar; entrare in contatto con gli ex collaboratori e studenti per avere una visione d'insieme delle prospettive sulle future carriere.
- Istituzione commissione tra studenti di IRB, IOR e EOC con lo scopo di favorire il confronto tra gli enti del Bios* e coordinazione di eventi e progetti riguardanti l'istituto.
- Continua sensibilizzazione sulla parità di genere e minoranze etniche/sociali.
- Istituzione della "Medicina del lavoro" e consulenza per l'assistenza sanitaria dei dipendenti.

The student association "IOR International Students Union" (IISU) was established to facilitate students' daily life at IOR. Its purpose is to foster students' growth by promoting their interactions and building a collaborative and peaceful environment within the institution.

IISU aims to coordinate and unite students by organizing various social activities such as beach volleyball games, table soccer tournaments, hiking, ski lessons, and parties to foster personal interactions among all BIOS* employees.

The association currently includes only female IOR students but is open to all IOR employees. This year, the IISU association welcomed its new president and organizational committee.

Goals achieved during the year

- Increased collaboration between IOR and EOC: The IISU association has encouraged including EOC students at reunion meetings, Journal Clubs, and all social events.
- The "Buddy" project established in previous years was continued and continues successfully.
- Support in organizing day visits for job orientation for high school students.
- Discounts on various sports activities and free language courses.
- Ph.D. Journal Club and scheduling meetings with outside guests, including lunch with guest speakers and career development sessions.
- Organizing and helping plan BIOS* events (new academic year opening party, Halloween party, international dinner, Lunar New Year celebration, Diplomacy Day).

Plans

- Mentorship program: Assignment of a senior PhD student (second/third year) as a figurehead for each new student to offer support during the course (Master/PhD) and on bureaucratic issues.
- Alumni seminar: get in touch with former staff and students to get an overview of perspectives on future careers.
- Establishment of a committee among students from IRB, IOR, and EOC to foster discussion among Bios* institutions and coordinate events and projects regarding the institution.
- Continued awareness raising on gender equality and ethnic/social minorities.
- Establishment of "Occupational Medicine" and counseling for employee health care.





Mi chiamo Rydell Alvarez Arzola e provengo da Cuba. Sono un ricercatore del Centro di immunologia molecolare dell'Avana. Il mio lavoro si concentra sulla relazione tra il sistema immunitario, in particolare le cellule immunitarie innate, e i tumori. Il gruppo di cui faccio parte sta sviluppando una nanoparticella in grado di modificare le proprietà protumorali delle cellule mieloidi nel microambiente tumorale.

Ho avuto l'opportunità di visitare il laboratorio del professor Alimonti e di studiare l'effetto delle nanoparticelle sulle cellule immunitarie che infiltrano il microambiente del cancro alla prostata. Durante il mio soggiorno di 4 mesi, ho avuto l'opportunità di lavorare con scienziati molto appassionati e di talento. Ho eseguito diversi esperimenti che hanno ampliato le mie conoscenze sul prodotto che stiamo sviluppando e sulle sue prospettive come immunoterapia nel cancro alla prostata.

Ho avuto accesso a tecnologie non disponibili nel mio istituto di provenienza, a supporto scientifico e a critiche costruttive. Ho partecipato a diverse riunioni di gruppo, dove ho appreso altre prospettive che hanno contribuito alla mia opinione personale.

Per la mia carriera, questa opportunità mi ha dato tre contributi principali: la possibilità di creare reti con altri scienziati, esperienze in campi che non mi appartengono e nuovi ed entusiasmanti dati scientifici che utilizzerò senza dubbio per i miei progetti futuri. Grazie, IOR, per avermi accolto. Spero che questa iniziativa venga mantenuta e incrementata in futuro.

My name is Rydell Alvarez Arzola, and I come from Cuba. I am a researcher from the Center of Molecular Immunology in Havana. My work focuses on the relationship between the immune system, particularly innate immune cells, and tumors. My group is developing a nanoparticle that can modify the protumoral properties of the myeloid cells in the tumor microenvironment.

I had the opportunity to visit Professor Alimonti's laboratory and study the nanoparticle's effect on the immune cells infiltrating the prostate cancer microenvironment. During my 4-month stay, I had the opportunity to work with very passionate and talented scientists. I performed several experiments that expanded my knowledge about the product we are developing and its perspectives on immunotherapy in prostate cancer.

I had access to technologies unavailable in my home institution, scientific support, and constructive criticism. I participated in several group meetings, learning other perspectives and contributing to my opinion.

For my career, this opportunity gave me three main contributions: the possibility to build networks with other scientists, experiences in fields that are not my own, and new and exciting scientific data that I will undoubtedly use for my future projects. Thanks, IOR, for receiving me. I hope this initiative is maintained and increased soon.

"L'istruzione è una compagna che nessun futuro può deprimerne, nessun crimine può distruggere, nessun nemico può alienare e nessun nepotismo può asservire". Questa massima dello scrittore americano Ropo Oguntimehin mi ha spinto a pensare e aspirare sempre più in alto. La scienza mi ha affascinato e fatto sognare fin dall'infanzia, soprattutto la chimica e la biologia. Ho completato il mio Master in Biologia con specializzazione in Genetica Molecolare e Biotecnologie presso l'Università di Leiden, nei Paesi Bassi, nell'agosto 2019. Durante il mio master ho sviluppato un forte interesse per la biologia del cancro e la ricerca traslazionale. Per raggiungere il mio obiettivo e portare avanti la mia passione per la scienza, il mio primo passo è stato quello di spingermi a conseguire un dottorato di ricerca presso un istituto che offrisse le migliori opportunità e formazione. Così, dopo lunghe ricerche e analisi per trovare un programma di dottorato che corrispondesse perfettamente ai miei interessi di ricerca, nell'ottobre 2019 ho scelto il gruppo di Immunoterapia del Cancro, sotto la supervisione della professoressa Arianna Calcinotto, presso lo IOR di Bellinzona, Svizzera. Lì ho studiato l'interazione tra cellule immunitarie e tumorali nel microambiente del tumore al seno e il suo effetto sullo sviluppo del tumore accumulando instabilità genomica attraverso l'inibizione del macchinario di riparazione omologa del DNA, che alla fine ci ha portato a trovare una nuova direzione per trattare le pazienti affette da cancro al seno. Durante il mio dottorato allo IOR, ho acquisito esperienze e competenze di ricerca approfondite sul ruolo della rottura del doppio filamento del DNA e dei suoi meccanismi di riparazione nella progressione dei tumori, che hanno acceso in me la voglia di portare avanti la mia passione per la scienza e di contribuire al meglio delle mie capacità nel campo della ricerca sul cancro. Dopo aver completato il mio dottorato, nell'ottobre 2023 sono entrato a far parte del gruppo del professor Kristijan Ramadan presso il Dipartimento di Oncologia dell'Università di Oxford come scienziato post-dottorato. Qui sto studiando l'area inesplorata del ruolo del sistema della proteasi ubiquitina nel cancro al seno triplo negativo utilizzando il metodo di screening CRISPR-library. Grazie alla mia rilevante e solida esperienza nel campo del danno e riparazione del DNA e della ricerca sul cancro, sono ottimista di poter dare un contributo significativo all'obiettivo collettivo di trovare nuovi approcci terapeutici per trattare i pazienti affetti da cancro. Il completamento con successo del mio dottorato allo IOR non sarebbe stato possibile se non avessi ricevuto un immenso sostegno dal mio supervisore, la professoressa Arianna Calcinotto, dai miei colleghi e dal dipartimento risorse umane, in particolare la signora Cristina Bordoli, che è stata al mio fianco durante tutto il percorso.

"Education is a companion which no future can depress, no crime can destroy, no enemy can alienate, and no nepotism can enslave." This maxim from the American writer Ropo Oguntimehin always prompted me to think and aspire higher and higher. Science has been a fascination and a miracle to me since childhood, especially in chemistry and biology. I completed my Master's in Biology with a specialization in Molecular Genetics and Biotechnology from Leiden University, The Netherlands, in August 2019. During my master's, I developed a keen interest in cancer biology and translational research. To achieve my goal and move forward with my passion for science, my first step was to pursue a PhD from an institute that offers the best of opportunities and education. Thus, after prolonged research and analysis to find a PhD program that would perfectly match and align with my research interests, in October 2019 I chose the Cancer Immunotherapy group, supervised by Prof. Arianna Calcinotto at the IOR, Bellinzona, Switzerland. There I learned the crosstalk between immune and cancer cells in the breast tumor microenvironment and its effect on tumor development by accumulating genomic instability through the inhibition of homology-directed repair machinery that eventually led us to find a new direction to treat breast cancer patients. During my PhD at the IOR, I gained extensive research experiences and skills regarding the role of DNA double-strand break and its repair mechanisms in the progression of cancer, which ignited an urge in me to move forward with my passion for science and contribute to the best of my abilities in the field of cancer research. After completing my PhD, I joined the group of Professor Kristijan Ramadan at the Department of Oncology at the University of Oxford as a postdoctoral scientist in October 2023. Here, I am investigating the unexplored area of the ubiquitin protease system in triple-negative breast cancer using the CRISPR-library screening method. With my relevant and strong expertise in the field of DNA damage and repair as well as cancer research, I am optimistic about making a significant contribution to the collective aim of finding novel therapeutic approaches to treat cancer patients. The successful completion of my PhD at the IOR would not have been possible if I had not received immense support from my supervisor Prof. Arianna Calcinotto, my colleagues, and the HR department, especially Mrs. Cristina Bordoli, who stood by my side throughout the journey.

Nihao! Sono Qiu Shi del dipartimento di urologia del West China Hospital dell'Università di Sichuan. Come aspirante urologo cinese, sono stato attratto dallo IOR di Bellinzona per la sua eccellente reputazione e per l'impegno nella collaborazione interdisciplinare. In particolare, ho scelto il Laboratorio di Oncologia Molecolare, guidato dal Prof. Andrea Alimonti, per il suo lavoro pionieristico nello svelare i complessi meccanismi che guidano la progressione del cancro, in particolare nella tumorigenesi guidata dalla senescenza. Riconoscendo l'approccio innovativo e le metodologie multidisciplinari del laboratorio, ho intravisto un'opportunità preziosa per ampliare le mie competenze e contribuire alla ricerca d'avanguardia in oncologia. Immergendomi nell'ambiente collaborativo del laboratorio e sfruttando le sue tecnologie all'avanguardia, come il sequenziamento di nuova generazione e la biologia computazionale, intendo approfondire la mia comprensione della biologia e della terapia del cancro alla prostata.

Dopo la borsa di studio post-dottorato di 2 anni, desidero riportare in Cina le preziose esperienze e intuizioni acquisite durante il mio soggiorno nel Laboratorio di Oncologia Molecolare. Attraverso collaborazioni con colleghi e istituzioni in Cina, aspiro ad applicare le conoscenze e le competenze acquisite qui per far progredire la ricerca sul cancro e migliorare i risultati per i pazienti nel mio Paese, promuovendo partnership internazionali e guidando l'innovazione nel campo dell'oncologia.

Nihao! I am Qiu Shi from the department of urology, West China Hospital, Sichuan University. As an aspiring urologist, I was drawn to the Bellinzona at the IOR by its reputation for excellence and its commitment to interdisciplinary collaboration. In particular, I chose the Molecular Oncology Lab, led by Prof. Andrea Alimonti, for his pioneering work in unraveling the complex mechanisms driving cancer progression, particularly in senescence-driven tumorigenesis.

Recognizing the lab's innovative approach and multidisciplinary methodologies, I saw an invaluable opportunity to expand my expertise and contribute to cutting-edge research in oncology. By immersing myself in the lab's collaborative environment and leveraging its state-of-the-art technologies, such as next-generation sequencing and computational biology, I aim to deepen my understanding of prostate cancer biology and therapy. After the 2 year-visiting post-doc fellowship, I am eager to bring back to China the invaluable experiences and insights gained from my time in the Molecular Oncology Lab. Through collaborations with colleagues and institutions in China, I aspire to apply the knowledge and skills acquired here to advance cancer research and improve patient outcomes in my home country, fostering international partnerships and driving innovation in the field of oncology.







Distinct Hodgkin lymphoma subtypes defined by noninvasive genomic profiling. Alig SK, Esfahani MS, Garofalo A, Li MY, Rossi C, Flerlage T, Flerlage JE, Adams R, Binkley MS, Shukla N, Jin MC, Olsen M, Telenius A, Mutter JA, Schroers-Martin JG, Sworder BJ, Rai S, King DA, Schultz A, Bögeholz J, Su S, Kathuria KR, Liu CL, Kang X, Strohband MJ, Langfitt D, Pobre-Piza KF, Surman S, Tian F, Spina V, Tousseyn T, Buedts L, Hoppe R, Natkunam Y, Fornecker LM, Castellino SM, Advani R, Rossi D, Lynch R, Ghesquière H, Casasnovas O, Kurtz DM, Marks LJ, Link MP, André M, Vandenberghe P, Steidl C, Diehn M and Alizadeh AA. *Nature* (2023).

Overcoming immune evasion in advanced prostate cancer. Alimonti A. *Clin Adv Hematol Oncol* (2023) 21, 533-535.

VSSP-activated macrophages mediate senescence and tumor inhibition in a preclinical model of advanced prostate cancer. Alvarez-Arzola R, Bancaro N, Lai P, Attanasio G, Pellegrini L, Troiani M, Colucci M, Mosole S, Pasquini E, Alimonti A and Mesa C. *Cell Commun Signal* (2023) 21, 76.

The immunomodulatory molecule TIGIT is expressed by chronic lymphocytic leukemia cells and contributes to energy. Arruga F, Rubin M, Papazoglou D, Iannello A, Ioannou N, Moia R, Rossi D, Gaidano G, Coscia M, Laurenti L, D'Arena G, Allan JN, Furman RR, Vaisitti T, Ramsay AG and Deaglio S. *Haematologica* (2023).

Minor intron splicing is critical for survival of lethal prostate cancer. Augspach A, Drake KD, Roma L, Qian E, Lee SR, Clarke D, Kumar S, Jaquet M, Gallon J, Bolis M, Triscott J, Galván JA, Chen Y, Thalmann GN, Kruithof-de Julio M, Theurillat JP, Wuchty S, Gerstein M, Piscuoglio S, Kanadia RN and Rubin MA. *Mol Cell* (2023) 83, 1983-2002.e1911.

Apolipoprotein E induces pathogenic senescent-like myeloid cells in prostate cancer. Bancaro N, Cali B, Troiani M, Elia AR, Arzola RA, Attanasio G, Lai P, Crespo M, Gurel B, Pereira R, Guo C, Mosole S, Brina D, D'Ambrosio M, Pasquini E, Spataro C, Zagato E, Rinaldi A, Pedotti M, Di Lascio S, Meani F, Montopoli M, Ferrari M, Gallina A, Varani L, Pereira Mestre R, Bolis M, Gillesen Sommer S, de Bono J, Calcinotto A and Alimonti A. *Cancer Cell* (2023) 41, 602-619.e611.

Identification of pyrrolo[3',4':3,4]cyclohepta[1,2-d][1,2]oxazoles as promising new candidates for the treatment of lymphomas. Barreca M, Spano V, Rocca R, Bivacqua R, Gualtieri G, Raimondi MV, Gaudio E, Bortolozzi R, Manfreda L, Bai R, Montalbano A, Alcaro S, Hamel E, Bertoni F, Viola G and Barraja P. *Eur J Med Chem* (2023) 254, 115372.

TP53 Mutations and Clinical Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia: Is a Threshold Still Needed? Bomben R, Zucchetto A, Pozzo F, Tassinio E, Bittolo T, Olivieri J, Chiarenza A, Zaja F, Del Principe MI, Rossi D and Gattei V. *Hemasphere* (2023) 7, e855.

Early Complete Response as Validated Surrogate Marker in Extranodal Marginal Zone Lymphoma Systemic Therapy. Bomnier C, Zucca E, Chevret S, Conconi A, Nowakowski GS, Maurer MJ, Cerhan JR, Thieblemont C and Lambert J. *Blood* (2023).

The Akt/mTOR and MNK/eIF4E pathways rewire the prostate cancer translome to secrete HGF, SPP1 and BGN and recruit suppressive myeloid cells. Brina D, Ponzoni A, Troiani M, Cali B, Pasquini E, Attanasio G, Mosole S, Mirenda M, D'Ambrosio M, Colucci M, Guccini I, Revandkar A, Alajati A, Tebaldi T, Donzel D, Lauria F, Parhizgari N, Valdata A, Maddalena M, Calcinotto A, Bolis M, Rinaldi A, Barry S, Rüschhoff JH, Sabbadin M, Sumanasuriya S, Crespo M, Sharp A, Yuan W, Grinu M, Boyle A, Miller C, Trotman L, Delaleu N, Fassan M, Moch H, Viero G, de Bono J and Alimonti A. *Nat Cancer* (2023) 4, 1102-1121.

Preclinical Models of Neuroendocrine Prostate Cancer. Cacciatore A, Albino D, Catapano CV and Carbone GM. *Curr Protoc* (2023) 3, e742.

Baseline circulating tumour DNA and interim PET predict response in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Calabretta E, di Trani M, Corrado F, Sollini M, Cristaldi V, Marino F, Terzi di Bergamo L, Bruscazzin A, Piroso MC, Bramanti S, Chiti A, Rossi D and Carlo-Stella C. *Br J Haematol* (2023).

Cancer-specific association between Tau (MAPT) and cellular pathways, clinical outcome, and drug response. Callari M, Sola M, Magrin C, Rinaldi A, Bolis M, Paganetti P, Colnaghi L and Papin S. *Sci Data* (2023) 10, 637.

Proteomics of immune cells from liver tumors reveals

immunotherapy targets. Canale FP, Neumann J, von Renesse J, Loggi E, Pecoraro M, Vogel I, Zoppi G, Antonini G, Wolf T, Jin W, Zheng X, La Barba G, Birgin E, Forkel M, Nilsson T, Marone R, Mueller H, Pelletier N, Jeker LT, Civenni G, Schlapbach C, Catapano CV, Seifert L, Seifert AM, Gillesen S, De Dosso S, Cristaudi A, Rahbari NN, Ercolani G and Geiger R. *Cell Genom* (2023) 3, 100331.

ETS1 phosphorylation at threonine 38 is associated with the cell of origin of diffuse large B cell lymphoma and sustains the growth of tumour cells. Chung EYL, Sartori G, Ponzoni M, Cascione L, Priebe V, Xu-Monette ZY, Fang X, Zhang M, Visco C, Tzankov A, Rinaldi A, Sgrignani J, Zucca E, Rossi D, Cavalli A, Inghirami G, Scott DW, Young KH and Bertoni F. *Br J Haematol* (2023).

Special issue on circulating tumor DNA: Introductory editorial. Condoluci A and Rossi D. *Semin Hematol* (2023) 60, 125-131.

Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Therapies for Prostate Cancer: Towards Improving Therapeutic Outcomes. Corpetti M, Muller C, Beltran H, de Bono J and Theurillat JP. *Eur Urol* (2023).

Investigation of morpholine isosters for the development of a potent, selective and metabolically stable mTOR kinase inhibitor. De Pascale M, Bissegger L, Tarantelli C, Beaufils F, Prescimone A, Mohamed Seid Hedad H, Kayali O, Orbeogo C, Raguz L, Schaefer T, Hebeisen P, Bertoni F, Wymann MP and Borsari C. *Eur J Med Chem* (2023) 248, 115038.

How to integrate CD19 specific chimeric antigen receptor T cells with other CD19 targeting agents in diffuse large B-cell lymphoma? de Ramon Ortiz C, Wang S, Stathis A, Bertoni F, Zenz T, Novak U and Simonetta F. *Hematol Oncol* (2023).

Systems analyses of the Fabry kidney transcriptome and its response to enzyme replacement therapy identified and cross-validated enzyme replacement therapy-resistant targets amenable to drug repurposing. Delaleu N, Marti HP, Strauss P, Sekulic M, Osman T, Tondel C, Skrunes R, Leh S, Svarstad E, Nowak A, Gaspert A, Rusu E, Kwee I, Rinaldi A, Flatberg A and Eikrem O. *Kidney Int* (2023) 104, 803-819.

Testosterone treatment: who will benefit the most? Deng L and Shi Q. *Lancet Healthy Longev* (2023) 4, e524-e525.

First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Furstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindstrom V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schottker B, Nosslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jager U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Bruggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M, Gellsg th, Nordic CLL Study Groups tStCLLA and Cancer Trials I. *N Engl J Med* (2023) 388, 1739-1754.

Esmethadone-HCl (REL-1017): a promising rapid antidepressant. Fava M, Stahl SM, De Martin S, Mattarelli A, Bettini E, Comai S, Alimonti A, Bifari F, Pani L, Folli F, Guidetti C, Furlan A, Sgrignani J, Locatelli P, Cavalli A, O'Gorman C, Traversa S, Inturrisi CE, Pappagallo M and Manfredi PL. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2023).

Low neutrophil-to-lymphocyte ratio and pan-immune-inflammation-value predict nodal pathologic complete response in 1274 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter analysis. Gasparri ML, Albasini S, Truffi M, Favilla K, Tagliaferri B, Piccotti F, Bossi D, Armatura G, Calcinotto A, Chiappa C, Combi F, Curcio A, Della Valle A, Ferrari G, Folli S, Ghilli M, Listorti C, Mancini S, Marinello P, Mele S, Pertusati A, Roncella M, Rossi L, Rovera F, Segattini S, Sgarella A, Tognali D and Corsi F. *Ther Adv Med Oncol* (2023) 15, 17588359231193732.

Contribution of Mitochondrial Activity to Doxorubicin-Resistance in Osteosarcoma Cells. Giacomini I, Cortini M, Tinazzi M, Baldini N, Cocetta V, Ragazzi E, Avnet S and Montopoli M. *Cancers (Basel)* (2023) 15.

Anti-tumor activity of all-trans retinoic acid in gastric-cancer: gene-networks and molecular mechanisms. Guarrera L, Kurosaki M, Garattini SK, Gianni M, Fasola G, Rossit L, Prisciandaro M, Di Bartolomeo M, Bolis M, Rizzo P, Nastasi C, Foglia M, Zanetti A, Paroni G, Terao M and Garattini E. *J Exp Clin Cancer Res* (2023) 42, 298.

Genetic ablation of ketohexokinase C isoform impairs pancreatic cancer development. Guccini I, Tang G, To TT, Di Rito L, Le Blanc S, Strobel O, D'Ambrosio M, Pasquini E, Bolis M, Silva P, Kabakci HA, Godbersen S, Alimonti A, Schwank G and Stoffel M. *iScience* (2023), 107368.

Targeting IRAK4 with Emavusertib in Lymphoma Models with Secondary Resistance to PI3K and BTK Inhibitors. Guidetti F, Aribas AJ, Sartori G, Spriano F, Barnabei L, Tarantelli C, Von Roemeling R, Martinez E, Zucca E and Bertoni F. *J Clin Med* (2023) 12.

B7-H3 as a Therapeutic Target in Advanced Prostate Cancer. Guo C, Figueiredo I, Gurel B, Neeb A, Seed G, Crespo M, Carreira S, Rekowski J, Buroni L, Welti J, Bogdan D, Gallagher L, Sharp A, Fenor de la Maza MD, Rescigno P, Westaby D, Chandran K, Riisnaes R, Ferreira A, Miranda S, Cali B, Alimonti A, Bressan S, Nguyen AHT, Shen MM, Hawley JE, Obradovic A, Drake CG, Bertan C, Baker C, Tunariu N, Yuan W and de Bono JS. *Eur Urol* (2023) 83, 224-238.

Targeting myeloid chemotaxis to reverse prostate cancer therapy resistance. Guo C, Sharp A, Gurel B, Crespo M, Figueiredo I, Jain S, Vogl U, Rekowski J, Rouhifard M, Gallagher L, Yuan W, Carreira S, Chandran K, Paschalis A, Colombo I, Stathis A, Bertan C, Seed G, Goodall J, Raynaud F, Ruddle R, Swales KE, Malia J, Bogdan D, Tiu C, Caldwell R, Aversa C, Ferreira A, Neeb A, Tunariu N, Westaby D, Carmichael J, Fenor de la Maza MLD, Yap C, Matthews R, Badham H, Prout T, Turner A, Parmar M, Tovey H, Riisnaes R, Flohr P, Gil J, Waugh D, Decordova S, Schlag A, Cali B, Alimonti A and de Bono JS. *Nature* (2023).

IOA-244 is a Non-ATP-competitive, Highly Selective, Tolerable PI3K Delta Inhibitor That Targets Solid Tumors and Breaks Immune Tolerance. Johnson Z, Tarantelli C, Civanelli E, Cascione L, Spriano F, Fraser A, Shah P, Nomanbhoy T, Napoli S, Rinaldi A, Niewola-Staszewska K, Lahn M, Perrin D, Wenes M, Migliorini D, Bertoni F, van der Veen L and Di Conza G. *Cancer Res Commun* (2023) 3, 576-591.

Efficacy of front-line ibrutinib versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: A retrospective multicenter "Real-World" study. Levi S, Bronstein Y, Goldschmidt N, Morabito F, Ziv-Baran T, Del Poeta G, Bairey O, Del Principe ML, Fineman R, Mauro FR, Gutwein O, Reda G, Ruchlemer R, Sportoletti P, Laurenti L, Shvidel L, Coscia M, Tadmor T, Varettoni M, Aviv A, Murru R, Braester A, Chiarenza A, Visentin A, Pietrasanta D, Loseto G, Zucchetto A, Bomben R, Olivieri J, Neri A, Rossi D, Gaidano G, Trentin L, Foa R, Cuneo A, Perry C, Gattei V, Gentile M and Herishanu Y. *Am J Hematol* (2023) 98, E24-E27.

Extracellular matrix-derived mechanical force governs breast cancer cell stemness and quiescence transition through integrin-DDR signaling. Li C, Qiu S, Liu X, Guo F, Zhai J, Li Z, Deng L, Ge L, Qian H, Yang L and Xu B. *Signal Transduct Target Ther* (2023) 8, 247.

Predicting outcome in dogs with diffuse large B-cell lymphoma with a novel immune landscape signature. Licenziato L, Minoli L, Ala U, Marconato L, Fanelli A, Giannuzzi D, De Maria R, Iussich S, Orlando G, Bertoni F and Aresu L. *Vet Pathol* (2023) 60, 308-315.

Tau protein modulates an epigenetic mechanism of cellular senescence in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. Magrin C, Bellafante M, Sola M, Piovesana E, Bolis M, Cascione L, Napoli S, Rinaldi A, Papin S and Paganetti P. *Front Cell Dev Biol* (2023) 11, 1232963.

Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMO-NY. Mansouri L, Thorvaldsdottir B, Sutton LA, Karakatsoulis G, Meggendorfer M, Parker H, Nadeu F, Brieghel C, Laidou S, Moia R, Rossi D, Catherwood M, Kotaskova J, Delgado J, Rodriguez-Vicente AE, Benito R, Rigolin GM, Bonfiglio S, Scarfo L, Mattsson M, Davis Z, Gogia A, Rani L, Baliakas P, Foroughi-Asl H, Jylha C, Skafthason A, Rapado I, Miras F, Martinez-Lopez J, de la Serna J, Rivas JMH, Thornton P, Larrayoz MJ, Calasanz MJ, Fesus V, Matrai Z, Bodor C, Smedby KE, Espinet B, Puiggros A, Gupta R, Bullinger L, Bosch F, Tazon-Vega B, Baran-Marszak F, Oscier D, Nguyen-Khac F, Zenz T, Terol MJ, Cuneo A, Hernandez-Sanchez M, Pospisilova S, Mills K, Gaidano G, Niemann CU, Campo E, Strefford JC, Ghia P, Stamatopoulos K and Rosenquist R. *Leukemia* (2023) 37, 339-347.

Prevalence of amyloid in ligamentum flavum of patients with lumbar spinal stenosis. Marchi F, Kessler C, Distefano D, Terzi di Bergamo L, Fumagalli L, Averaimo M, Crupi E, Bergamini

F, Melli G, Stussi G, Rossi D, Gobbi C, Ripellino P, Pravata E, Kuhlen DE, Rocken C, Scarone P, Gerber B and Condoluci A. *Amyloid* (2023), 1-8.

Actionable Genetic Screens Unveil Targeting of AURKA, MEK, and Fatty Acid Metabolism as an Alternative Therapeutic Approach for Advanced Melanoma. Marocchi F, Palluzzi F, Nicoli P, Melixetian M, Lovati G, Bertalot G, Pece S, Ferrucci PF, Bossi D and Lanfrancone L. *J Invest Dermatol* (2023) 143, 1993-2006 e1910.

Cosmetic Results and Side Effects of Accelerated Partial-Breast Irradiation Versus Whole-Breast Irradiation for Low-Risk Invasive Carcinoma of the Breast: The Randomized Phase III IRMA Trial. Meduri B, Baldissera A, Iotti C, Scheijmans L, Stam MR, Parisi S, Boersma LJ, Ammendolia I, Koiter E, Valli M, Scandolaro L, Busz D, Stenfert Kroese MC, Ciabatti S, Giacobazzi P, Ruggieri MP, Engelen A, Munafò T, Westenberg AH, Verhoeven K, Vicini R, D'Amico R, Lohr F, Bertoni F, Poortmans P and Frezza GP. *J Clin Oncol* (2023) 41, 2201-2210.

XPO1 mutations identify early-stage CLL characterized by shorter time to first treatment and enhanced BCR signalling. Moia R, di Terzi Bergamo L, Talotta D, Bomben R, Forestieri G, Spina V, Brusca G, Cosentino C, Almasri M, Dondolin R, Bittolo T, Zucchetto A, Baldoni S, Del Giudice I, Mauro FR, Maffei R, Chiarenza A, Tafuri A, Laureana R, Del Principe ML, Zaja F, D'Arena G, Olivieri J, Rasi S, Mahmoud A, Al Essa W, Awikeh B, Kogila S, Bellia M, Mouhssine S, Sportoletti P, Marasca R, Scarfo L, Ghia P, Gattei V, Foa R, Rossi D and Gaidano G. *Br J Haematol* (2023).

Long-term benefit of IGHV mutated patients in a real-life multicenter cohort of FCR-treated chronic lymphocytic leukemia. Moia R, Dondolin R, De Propriis MS, Talotta D, Mouhssine S, Perutelli F, Reda G, Mattiello V, Rigolin GM, Motta M, Olivieri J, Fanin R, Perbellini O, Ferrarini I, Mauro FR, Del Giudice I, Laurenti L, Tomasso A, Gentile M, Frustaci AM, Tedeschi A, Gozzetti A, Stelitano C, Visco C, Moreno C, Forconi F, Marasca R, Coscia M, Rossi D, Foà R and Gaidano G. *Hematol Oncol* (2023) 41, 567-570.

The time to first treatment is an independent predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. Morabito F, Tripepi G, Mauro FR, Laurenti L, Reda G, Moia R, Condoluci A, Vincelli I, Chiarenza A, Vigna E, Martino EA, Bruzzese A, Mezzatesta S, Laureana R, Cutrona G, Di Raimondo F, Fronza G, Zucchetto A, Bomben R, Rossi FM, Olivieri J, Zaja F, Rossi D, Gaidano G, Del Principe ML, Ilariucci F, Del Poeta G, Ferrarini M, Neri A, Gattei V and Gentile M. *Am J Hematol* (2023).

Cockayne syndrome group A protein localizes at centrosomes during mitosis and regulates Cyclin B1 ubiquitination. Paccosi E, Artemi G, Filippi S, Balzerano A, Costanzo F, Laghezza-Masci V, Proietti S and Proietti-De-Santis L. *Eur J Cell Biol* (2023) 102, 151325.

Genetics and epigenetics of CLL. Paul P, Stussi G, Brusca G, A and Rossi D. *Leuk Lymphoma* (2023) 64, 551-563.

Missense variants in RPH3A cause defects in excitatory synaptic function and are associated with a clinically variable neurodevelopmental disorder. Pavinato L, Stanic J, Barzasi M, Gurgone A, Chiantia G, Cipriani V, Eberini I, Palazzolo L, Di Luca M, Costa A, Marcantoni A, Biamino E, Spada M, Hiatt SM, Kelley WV, Vestito L, Sisodiya SM, Genomics England Research C, Efthymiou S, Chand P, Kairzhanov R, Bruselles A, Cardaropoli S, Tartaglia M, De Rubeis S, Buxbaum JD, Smedley D, Ferrero GB, Giustetto M, Gardoni F and Brusco A. *Genet Med* (2023) 25, 100922.

The potential role of the microbiota in prostate cancer pathogenesis and treatment. Pernigoni N, Guo C, Gallagher L, Yuan W, Colucci M, Troiani M, Liu L, Maraccani L, Guccini I, Migliorini D, de Bono J and Alimonti A. *Nat Rev Urol* (2023).

A DNA biosensors-based microfluidic platform for attomolar real-time detection of unamplified SARS-CoV-2 virus. Robin P, Barnabei L, Marocco S, Pagnoncelli J, Nicolis D, Tarantelli C, Tavilla AC, Robortella R, Cascione L, Mayoraz L, Journot CMA, Mensi M, Bertoni F, Stefanini I and Gerber-Lemaire S. *Biosens Bioelectron* X (2023) 13, 100302.

SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Treatment of Richter's Transformation. Romano I, Condoluci A and Rossi D. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* (2023) 23, 786-799.

Acquired haemophilia A in southern Switzerland from 2013 to 2019: a case series. Ruberti A, Kremer Hovinga JA, Nappi F, Vettese A, Bianchi E, Fernandes E, Galfetti E, Monotti R, Paul P,

CDCP1 expression is frequently increased in aggressive urothelial carcinoma and promotes urothelial tumor progression. Saponaro M, Flottmann S, Eckstein M, Hommerding O, Klumper N, Corvino D, Hosni S, Schmidt A, Monig N, Schmidt D, Ellinger J, Toma M, Kristiansen G, Bald T, Alimonti A, Ritter M, Holzel M and Alajati A. Sci Rep (2023) 13, 73.

The ATR inhibitor elimusertib exhibits anti-lymphoma activity and synergizes with the PI3K inhibitor copanlisib. Sartori G, Tarantelli C, Spriano F, Gaudio E, Cascione L, Mascia M, Barreca M, Arribas AJ, Licenziato L, Golino G, Ferragamo A, Pileri S, Damia G, Zucca E, Stathis A, Politz O, Wengner AM and Bertoni F. Br J Haematol (2023).

RS6077 induces mitotic arrest and selectively activates cell death in human cancer cell lines and in a lymphoma tumor in vivo. Sebastiani J, Puxeddu M, Nalli M, Bai R, Altieri L, Rovella P, Gaudio E, Triscioglio D, Spriano F, Lavia P, Fionda C, Masci D, Urbani A, Bigogno C, Dondio G, Hamel E, Bertoni F, Silvestri R and La Regina G. Eur J Med Chem (2023) 246, 114997.

The microtubule-targeted agent lisavanbulin (BAL101553) shows anti-tumor activity in lymphoma models. Spriano F, Aresu L, Cascione L, Risi G, Arribas AJ, Napoli S, Forster-Gross N, Bachmann F, Engelhardt M, Lane H and Bertoni F. Am J Cancer Res (2023) 13, 2076-2086.

In vitro anti-lymphoma activity of the first-in-class pan-NOTCH transcription inhibitor CB-103. Spriano F, Tarantelli C, Arribas AJ, Gaudio E, Cascione L, Aresu L, Rinaldi A, Zucca E, Rossi D, Stathis A, Murone M, Radtke F, Lehal R and Bertoni F. Br J Haematol (2023) 200, 669-672.

Metabolomics in oncology. Suri GS, Kaur G, Carbone GM and Shinde D. Cancer Rep (Hoboken) (2023) 6, e1795.

Potential of miRNAs in Plasma Extracellular Vesicle for the Stratification of Prostate Cancer in a South African Population. Temilola DO, Wium M, Paccez J, Salukazana AS, Otu HH, Carbone GM, Kaestner L, Cacciatore S and Zerbini LF. Cancers (Basel) (2023) 15.

Detection of Cancer-Associated Gene Mutations in Urinary Cell-Free DNA among Prostate Cancer Patients in South Africa. Temilola DO, Wium M, Paccez J, Salukazana AS, Rotimi SO, Otu HH, Carbone GM, Kaestner L, Cacciatore S and Zerbini LF. Genes (Basel) (2023) 14.

Marginal zone lymphomas. Zucca E, Rossi D and Bertoni F. Hematol Oncol (2023) 41 Suppl 1, 88-91.

Combined therapy with ibrutinib and bortezomib followed by ibrutinib maintenance in relapsed or refractory mantle cell lymphoma and high-risk features: a phase 1/2 trial of the European MCL network (SAKK 36/13). Novak U, Fehr M, Schär S, Dreyling M, Schmidt C, Derenzini E, Zander T, Hess G, Mey U, Ferrero S, Mach N, Boccomini C, Böttcher S, Voegeli M, Cairoli A, Ivanova VS, Menter T, Dirnhofer S, Scheibe B, Gadiant S, Eckhardt K, Zucca E, Driessen C and Renner C. EclinicalMedicine (2023) 64, 102221.

CT-based body composition in diffuse large B cell lymphoma patients: changes after treatment and association with survival. Piroso MC, Esposito F, Raia G, Chianca V, Cozzi A, Ruinelli L, Ceriani L, Zucca E, Del Grande F and Rizzo S. Radiol Med (2023).

IELSG40/CLEO phase II trial of clarithromycin and lenalidomide in relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma. Piroso MC, Sassone M, Kiesewetter B, Guillermo AL, Devizzi L, Domenech ED, Tucci A, Mannina D, Merli M, Salar A, Visco C, Esposito F, Bonomini L, Zucca E, Ferreri AJM and Raderer M. Haematologica (2023) 108, 1671-1675.

Myc controls NK cell development, IL-15-driven expansion, and translational machinery. Khameneh HJ, Fonta N, Zenobi A, Niogret C, Ventura P, Guerra C, Kwee I, Rinaldi A, Pecoraro M, Geiger R, Cavalli A, Bertoni F, Vivier E, Trumpp A and Guarda G. Life Sci Alliance (2023) 6.

Baseline PET radiomics outperforms the IPI risk score for prediction of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Eertink JJ, Zwezerijnen GJC, Heymans MW, Pieplenbosch S, Wieggers SE, Dührsen U, Hüttmann A, Kurch L, Hanoun C, Lugtenburg PJ, Barrington SF, Mikhaeel NG, Ceriani L, Zucca E, Czibor S, Györke T, Chamuleau MED, Hoekstra OS, de Vet HCW, Boellaard R and Zijlstra JM. Blood (2023) 141, 3055-3064.



Impressum
Istituto oncologico di ricerca
Institute of Oncology Research

Via Chiesa 5
6500 Bellinzona
tel + 41 58 666 7011
e-mail info@ior.usi.ch
web www.ior.usi.ch

Progetto grafico
Graphic design
Servizio comunicazione istituzionale USI

Fotografie
Photos
Enrico Cano
Ti-Press, Alessandro Crinari
Wanda Perrone Capano
© IBSA Foundation | Alessandro Ummarino

Stampa e confezione
Printing and binding
Tipografia Cavalli, Tenero

© 2024
Istituto
oncologico
di
ricerca

Il Rapporto annuale IOR può essere scaricato al seguente link
The annual report can be downloaded at following link
<https://ior.usi.ch/research/annual-reports>



**Sono le persone
a fare la differenza,
e ogni persona può
donare la speranza**
People can make
the difference,
and each person
can give hope



Donazioni / Donations
www.ior.usi.ch/institute/support-us

info@ior.usi.ch
+41 58 666 7011



**Istituto
oncologico
di
ricerca**

Istituto Oncologico
di Ricerca (IOR),
affiliato all'USI, retto
da una fondazione
indipendente con
lo stesso nome