

Università  
della  
Svizzera  
italiana

Istituto  
oncologico  
di  
ricerca

Rapporto  
scientifico  
IOR  
IOR  
Scientific  
Report

2018





**Sommario**  
**Content**

|    |                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------|
| 2  | <b>Prefazione</b><br><b>Foreword</b>                      |
| 12 | <b>Gruppi di ricerca</b><br><b>Research Groups</b>        |
| 26 | <b>Persone</b><br><b>People</b>                           |
| 30 | <b>Dati finanziari 2018</b><br><b>Financial Data 2018</b> |
| 36 | <b>Pubblicazioni 2018</b><br><b>Publications 2018</b>     |

Prefazione  
Foreword  
Franco Cavalli



Per l'Istituto oncologico di ricerca (IOR) il 2018 è stato un anno di ulteriore sviluppo e di nuovi successi, anche in assenza di fatti un po' straordinari, come quelli che avevano segnato gli anni precedenti. Da un certo punto di vista possiamo quindi dire che cominciamo a svilupparci ad un'andatura di crociera, e non più con sobbalzi, non sempre facilmente digeribili. Naturalmente tutti stiamo aspettando l'ulteriore passaggio, che sarà rappresentato dal nuovo edificio di ricerca IRB-IOR-EOC, nel quale dovremmo entrare al più tardi all'inizio del 2021. Perciò stiamo già pianificando nel dettaglio l'occupazione degli spazi, ma anche un potenziamento delle tecnologie di ricerca a nostra disposizione. Rispetto ai cinque gruppi di ricerca del 2018, è intenzione della Fondazione arrivare a otto gruppi entro il 2023.

In questo senso abbiamo già alla fine dell'anno scorso scelto la Dott.ssa Arianna Calcinotto, PhD, tra oltre 65 candidati annunciatisi da tutto il mondo, quale nuovo Group Leader, che a partire dal 1 luglio 2019 comincerà a sviluppare una sua équipe di ricerca nel campo dell'immunologia tumorale, particolarmente in relazione con il carcinoma del seno.

Durante tutto l'anno abbiamo avuto, dopo l'inaugurazione che era avvenuta nel dicembre 2017, le conferenze mensili organizzate nell'ambito del nostro PhD program in Cancer Biology and Oncology, che sta avendo molto successo.

Per questo ringrazio particolarmente i due ispiratori, il Prof. A. Alimonti e il Dr. JP Theurillat, che durante questo 2018 è stato nominato dalla Facoltà di scienze biomediche dell'USI quale nuovo Professore associato, anche se per ragioni interne questa nomina è entrata in funzione solo il 1.1.2019.

Come si può rilevare dai rapporti dei singoli gruppi di ricerca, anche quest'anno i nostri ricercatori sono riusciti a realizzare pubblicazioni importanti in diversi giornali ad alto impact factor ed inoltre ad ottenere importanti grants competitivi a livello nazionale (Fondo Nazionale di Ricerca, Oncosuisse, eccetera) ed internazionali (Unione Europea in particolare).

Sottolineo inoltre che per il secondo anno consecutivo l'ambito Pfizer è stato conferito ad un ricercatore dello IOR, questa volta al Dr. Davide Rossi. Lo sviluppo importante e qualitativamente elevato delle nostre ricerche ha nel frattempo convinto la Segreteria federale alla ricerca (SEFRI) ad attribuirci, contrariamente ad una prima decisione del 2017, anche per il periodo 2021-2024 un finanziamento in base all'articolo 15 della Legge federale sulla ricerca, ciò che completerà quanto riceviamo già in base alla legge federale di sostegno alle ricerche delle università.

Nel 2018 non abbiamo avuto una site-visit del nostro Advisory Board, evento che ha luogo ogni due anni e che quindi sarà

programmata per il novembre 2019. Il Presidente del nostro Advisory Board, il Prof. Riccardo Dalla Favera della Columbia University di New York ha però continuato a renderci visita semestralmente. Oltre a darci importanti consigli per quanto riguarda le ricerche nel settore dei linfomi, egli ha potuto in entrambe le occasioni constatare e certificare un ulteriore miglioramento quantitativo e soprattutto qualitativo dei nostri lavori di ricerca.

Sottolineo anche che sia da parte del gruppo del Prof. Andrea Alimonti che quello del Dr. Francesco Bertoni, in particolare con il suo collaboratore Dr. Gaudio, sono in corso delle registrazioni di brevetti per delle scoperte da loro fatte, ciò che potrebbe in futuro rappresentare una buona fonte di finanziamenti per le nostre ricerche.

A questo punto vorrei ringraziare il Dr. Carlo Catapano per il lavoro come Direttore dello IOR e tutti i membri del Consiglio di Fondazione per il loro costante sostegno. Anche a nome loro e di tutti i ricercatori dello IOR rinnovo la nostra gratitudine a diversi sponsors, in particolare alla Signora Flora Gruner, che al di là del suo sostegno regolare, quest'anno ci ha garantito con una generosissima donazione la copertura delle spese dell'attività del nuovo gruppo di ricerca della Dott.ssa Calcinotto per i prossimi tre anni.

Ringrazio anche tutti gli altri donatori privati che permettono al nostro istituto di continuare a svolgere le sue ricerche nelle migliori condizioni, valorizzando giovani ricercatori e creando i presupposti per l'acquisizione di nuovo sapere. Un grazie particolare vada alla Fondazione IBSA, alla sua coordinatrice Dott.ssa Silvia Misiti e all'Ingegnere Licenziati, CEO di IBSA, per il finanziamento concessoci a favore dell'International PhD program in Cancer Biology and Oncology.

For the Institute of Oncology Research (IOR) 2018 was a year of further development and new successes, even in the absence of somewhat extraordinary facts, such as those that had marked previous years. From a certain point of view, we can therefore say that we are beginning to develop at a cruising pace, and no longer with jolts, which are not always easily digestible. Of course, we are all waiting for the next step, which will be represented by the new research building IRB-IOR-EOC, which should be ready no later than early 2021. In this sense, we are already planning in detail the occupation of the new spaces, but also a strengthening of the research technologies at our disposal. Compared to the five research groups in 2018, the Foundation's intention is to reach eight groups by 2023.

At the end of last year, we chose Dr. Arianna Calcinotto, PhD, from among more than 65 candidates from all over the world, as our new Group Leader, who from 1 July 2019 will begin to develop her own research team in the field of tumor immunology, particularly in relation to breast cancer.

Throughout the year we have had, after the inauguration that took place in December 2017, a monthly conference organized as part of our PhD program in Cancer Biology and Oncology, which is having great success. For this reason, I would particularly like to thank the two inspirers, Prof. A. Alimonti and Dr. JP Theurillat, who during 2018 was appointed by the Faculty of Biomedical Sciences of USI as Associate Professor, even if for internal reasons this appointment was effective only on 1.1.2019.

As can be seen from the reports of the individual research groups, also this year our researchers have managed to produce important publications in several newspapers with high impact factor. They have also acquired important competitive grants at national level (National Research Fund, Oncosuisse, etc.) and international level (European Union in particular).

I would also like to underline that for the second consecutive year the coveted Pfizer was awarded to a IOR researcher, this time to Dr. Davide Rossi. In the meantime, the important and high quality development of our research has convinced the State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI) to grant us, contrary to an initial decision in 2017, also for the period 2021-2024 a funding on the basis of Article 15 of the Federal Law on Research, which will complement what we already receive under the federal law supporting university research.

In 2018, a visit from our Advisory Board, which occurs every two years, did not take place: the next site-visit is scheduled for



November 2019. However, the Chairman of our Advisory Board, Prof. Riccardo Dalla Favera of the Columbia University in New York, has continued to visit us every six months. In addition to giving us important advice regarding research in the field of lymphomas, on both occasions he was able to ascertain and certify a further quantitative and, above all, qualitative improvement in our research work.

I would also like to underline that both Prof. Andrea Alimonti's group and Dr. Francesco Bertoni's group, in particular with his collaborator Dr. Gaudio, are registering patents for their discoveries, which could represent a good source of funding for our research in the future.

At this point, I would like to thank Dr. Carlo Catapano for his work as Director of the IOR and all the members of the Foundation Board for their constant support. Also on their behalf and on behalf of all the researchers of the IOR, I renew our gratitude to several sponsors, in particular to Mrs. Flora Gruner, who beyond her regular support, has guaranteed us with a very generous donation to cover the costs of the activity of the new research group of Dr. Calcinotto for the next three years.

I also thank all the other private donors who allow our institute to continue to carry out its research in the best conditions, enhancing young researchers and creating the conditions for the acquisition of new knowledge. Special thanks goes to the IBSA Foundation for Scientific Research, its coordinator Dr. Silvia Misiti and the Eng. Licenziati, CEO of IBSA, for the funding granted to us in favour of the International PhD program in Cancer Biology and Oncology.





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



**L'Istituto oncologico di ricerca (IOR) ha continuato nel suo percorso di crescita costante, espandendo e rafforzando le sue attività programmatiche nella ricerca, istruzione e formazione. Oggi l'Istituto ospita circa 70 ricercatori, post-dottorandi e studenti che lavorano su diversi argomenti, dalla biologia del cancro alla genomica funzionale, genetica, oncologia molecolare, farmacologia e terapie sperimentali. I ricercatori dell'Istituto possono contare su attrezzature all'avanguardia e una serie di servizi, tra cui quelli per la genomica, la bioinformatica, sperimentazione su modelli murini, l'istopatologia, e l'imaging cellulare e in vivo. Dal 2017, lo IOR è gestito amministrativamente dalla Fondazione IOR ed è affiliato come istituto accademico all'Università della Svizzera italiana (USI) e parte della Facoltà di scienze biomediche. Nel 2018, circa il 50% del budget dell'Istituto proveniva da finanziamenti dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica (SNSF), dal Consiglio Europeo della Ricerca (ERC), dalla Lega Svizzera per la Ricerca sul Cancro (KLS) e da progetti di ricerca sponsorizzati. Fondazioni, come la Fondazione Ticinese per la Ricerca sul Cancro e la Fondazione IBSA, insieme a sponsor privati, sono state essenziali per i programmi di ricerca e di formazione dell'Istituto. Il programma internazionale di dottorato in Biologia del cancro, avviato nel 2017 con l'USI grazie anche a una sovvenzione della Fondazione IBSA, completa l'offerta dell'Istituto per la formazione di alto livello in ricerca biomedica e oncologia in Ticino. La ricerca allo IOR comprende due aree principali. La prima area programmatica riguarda i linfomi e le neoplasie ematologiche. Il secondo programma riunisce gruppi di ricerca che lavorano su tumori solidi e terapie sperimentali. Entrambi i programmi intendono integrare la ricerca di base con studi preclinici e traslazionali per migliorare la diagnosi e il monitoraggio della malattia e identificare nuovi approcci terapeutici.**

**The Institute of Oncology Research (IOR) has progressed along its course of steadily growth, expanding and strengthening its programmatic activities in research, education and training. Today, the Institute hosts about 70 researchers, postdoctoral fellows and students working on different research topics, from cancer biology to functional genomics, genetics, molecular oncology, pharmacology and experimental therapy. The Institute's researchers can rely on state-of-the-art equipment and a number of facilities, including those for genomics, bioinformatics, mouse modeling, histopathology, cellular and in vivo imaging. From 2017, the IOR is managed administratively by the IOR Foundation and is affiliated as academic institute to the Università della Svizzera italiana (USI) as part of the Faculty of Biomedical Sciences. In 2018, about 50% of the Institute budget came from competitive grants from the Swiss National Science Foundation (SNSF), European Research Council (ERC), Swiss Cancer League (KLS) and sponsored research projects. Foundations, such as the Fondazione Ticinese per la Ricerca sul Cancro and the IBSA Foundation, along with private sponsors, have been essential for the Institute research and training programs. The International PhD Program in Cancer Biology and Oncology, which started in 2017 with the USI thanks in part to a grant from the IBSA Foundation, completes the educational offer of the Institute for high-level training in biomedical research and oncology in Ticino. Research at the IOR encompasses two major areas. The first programmatic area deals with lymphomas and hematological malignancies. The second program unites research teams working on solid tumors and experimental therapies. Both programs intend to integrate basic research to preclinical and translational studies to improve diagnosis and monitoring of the disease and identify novel treatment approaches.**











Il Prof. Andrea Alimonti, direttore del laboratorio di Oncologia molecolare, è uno scienziato attivo nel campo della ricerca di base e clinica. Il Prof. Alimonti ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Roma "La Sapienza" e la Specializzazione in Oncologia all'Istituto Nazionale Tumori di Roma. Ha completato il suo post doc in biologia, prima al Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) e poi presso l'Harvard Medical School (Boston). Nel 2011 è diventato direttore del laboratorio di Oncologia molecolare a IOR. Nello stesso anno ha vinto due prestigiosi riconoscimenti: Lo Swiss Bridge Award e l'ERC starting grant. Autore di molte pubblicazioni nell'ambito della ricerca di base e clinica nelle maggiori riviste scientifiche internazionali (Nature, Cell, NatureGenetics), il suo maggiore contributo scientifico è stata l'identificazione del ruolo della senescenza cellulare nel cancro e la scoperta di un approccio terapeutico basato sull'induzione della senescenza cellulare e della risposta immunitaria contro il tumore. Recentemente ha identificato un tipo di cellula immunitaria, le cellule mieloidi soppressorie, in grado di promuovere la progressione del tumore prostatico e la resistenza alle terapie standard. Nel 2015 il Prof. Alimonti ha ricevuto il J. Steiner Cancer Research Award e conseguito un secondo ERC grant (ERCcog). Nel 2018 ha vinto il Pfizer Award in Oncology. Dal 2017 è Professore ordinario di Oncologia presso l'USI e Professore ordinario di Farmacologia presso l'Università di Padova.

Prof. Andrea Alimonti, Group Leader of Molecular Oncology at IOR, is an awarded clinical and research scientist. Prof. Alimonti received his MD degree from the University of Rome "La Sapienza" and his medical and surgical training in Oncology from the National Cancer Institute of Rome. He completed a postdoctoral fellowship in cancer biology in the laboratory of Prof. Pier Paolo Pandolfi, first at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) and then at the Harvard Medical School (Boston). In 2011 he joined IOR as head of the Molecular Oncology group. In the same year, he was awarded with two prestigious awards: Swiss Bridge Award and ERC starting grant. Author of several clinical and basic research publications in major scientific journals (e.g. Nature, Cell, Nature Genetics etc), his major scientific contribution has been the identification of the role played by cellular senescence in cancer and the discovery of a therapeutic approach based on the enhancement of cellular senescence and tumour immune response. Recently he has also identified a type of immune cell, named myeloid-derived suppressor cells, as cause of tumour progression and treatment resistance. In 2015 Prof. Alimonti received the J. Steiner Cancer Research Award, one of the most significant awards in the world for cancer research. In 2015 he also won a second ERC grant (ERCcog). In 2018 he was awarded with the Pfizer Award in Oncology. From 2017, he is Full Professor of Oncology at USI and Full Professor of Pharmacology at the University of Padova.



### Tema della ricerca

Il laboratorio è impegnato nell'identificazione di nuove terapie sperimentali, in particolare contro il cancro alla prostata, basate sull'attivazione della senescenza nelle cellule tumorali e su nuove immunoterapie mirate contro le cellule mieloidi infiltranti i tumori della prostata. In uno studio pubblicato su Nature, il team ha trovato che le cellule MDSCs granulocitiche, un sottotipo di cellule mieloidi Gr1+, possono promuovere la resistenza alla castrazione in diversi modelli murini e su linee cellulari umane. Le ricerche hanno evidenziato che le cellule MDSCs producono nel microambiente tumorale IL23, che funziona come un regolatore del pathway androgenico. Il team di ricerca ha trovato che IL23 è l'interleuchina più abbondante nel sangue dei pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) e che le cellule MDSCs si accumulano nelle metastasi di pazienti affetti da CRPC. I nostri dati dimostrano che trattamenti con composti che bloccano il reclutamento di MDSCs o antagonizzano IL23 promuovono una forte inibizione della crescita tumorale, specialmente quando combinati con enzalutamide, uno dei farmaci più comunemente usati dai pazienti affetti da CRPC. Dal momento che anticorpi che bloccano IL23 sono già presenti in clinica per il trattamento di alcune malattie autoimmuni, i nostri dati aprono alla possibilità di usare questi composti per il trattamento dei pazienti resistenti alle terapie ormonali convenzionali. Questa nuova scoperta ci ha permesso di implementare la nostra collaborazione con il team del Prof. J. De Bono a (ICR) e iniziare due studi clinici che valutano la tollerabilità e efficacia di composti che bloccano le MDSCs in pazienti affetti da carcinoma della prostata (CCR4500 e IOSI-IOR-001). Questi studi sono stati finanziati da diversi grants nazionali e internazionali. Infine abbiamo iniziato uno studio prospettico per valutare se le MDSCs circolanti possono essere usate come biomarcatori per predire la sopravvivenza e la risposta alle terapie di pazienti affetti da CRPC (IOSI-IOR-002). Il gruppo ha inoltre completato gli screenings per l'identificazione di composti pro-senescenti e senolitici e la Core Facility per le fasi precliniche di studio di modelli murini transgenici di tumore alla prostata. Grazie a questi modelli è stato completato l'immunofenotipo dei tumori prostatici in diversi background genetici, in parallelo alle analisi dei profili polisomiali per l'identificazione di fattori secreti, recettori e checkpoints in grado di promuovere il reclutamento nei tumori delle MDSCs o attivarne la funzione. I modelli murini geneticamente modificati finora generati includono sia modelli transgenici specifici sia condizionali per la prostata, fra cui: Ptenpc<sup>-/-</sup>, Trp53pc<sup>-/-</sup>, ERG<sup>+</sup>, NOTCH-1<sup>-/-</sup>, TIMP-1<sup>-/-</sup>, CXCR2ko, TNFaR<sup>-/-</sup>, PDH1<sup>-/-</sup>, DUSP16, CDCP1<sup>+</sup>, P16-luc, LMNA e i loro rispettivi incroci con Ptenpc<sup>-/-</sup>. Il vantaggio di usare questi modelli scaturisce dalla possibilità di studiare i geni coinvolti nel metabolismo dei tumori alla prostata, nel processo di metastatizzazione (TIMP-1, CDCP1) e il contributo della risposta immunitaria tumorale nello sviluppo e nella terapia del cancro della prostata.

### Research Focus

The research group focuses on the identification of novel experimental therapies based on senescence enhancement and a novel type of immunotherapy that target tumour infiltrating myeloid cells. In a recent study published in Nature, the research team found that granulocytic MDSCs, a subtype of Gr1<sup>+</sup> myeloid cells, can promote castration-resistance in different mouse models of prostate cancer by secreting in the tumour microenvironment IL23 a regulator of the androgen receptor pathway. Importantly we found that IL23 is the most abundant interleukins in the blood of patients affected by castration-resistant prostate cancer and that MDSCs accumulate in the metastasis of CRPC patients. Treatment with compounds that block the recruitment of MDSCs or antagonise IL23 was associated to a strong anti-tumour response and enhanced the efficacy of enzalutamide a standard of therapy for CRPC patients. Since antibodies that block IL23 are approved for clinical use to treat autoimmune conditions, our finding opens the possibility to treat castration-resistant prostate cancer patients with these antibodies. This new research, together with our previous finding that MDSCs can antagonise senescence in tumours treated with chemotherapy, has led to the establishment of a long-lasting collaboration with the team of Prof. J. De Bono at ICR and to the beginning of three clinical studies assessing the tolerability, efficacy of compounds that block MDSCs (CCR4500 and IOSI-IOR-001). Finally, the team has set up and approved a clinical protocol to prospectively assess whether MDSCs determination in patients' blood and tumours can be used as a biomarker to predict the clinical outcome of prostate cancer patients (IOSI-IOR-002). The team has also recently completed the immunophenotype of prostate tumours of different genetic backgrounds, in parallel to the polysome profile analysis of these tumours in order to identify novel secreted factors, receptors and checkpoints that can modulate the tumour immune response. The objective is to identify factors that contribute to the intra-tumour recruitment and function of myeloid cells. The genetically modified models generated so far include different prostate conditional and prostate specific transgenic models including: Ptenpc<sup>-/-</sup>, ERG<sup>+</sup>, Trp53pc<sup>-/-</sup>, NOTCH-1<sup>-/-</sup>, TIMP-1<sup>-/-</sup>, CXCR2ko, TNFaR<sup>-/-</sup>, PDH1<sup>-/-</sup>, DUSP16, CDCP1<sup>+</sup>, P16-luc and LMNA and their respective crosses with the Ptenpc<sup>-/-</sup>. The advantage of using these models is to study the genes involved in the metabolism of prostate tumour, the process of metastatization (TIMP-1, CDCP1) and the contribution of the tumour immune response to prostate cancer development and therapy.

Il Dr. Francesco Bertoni è Group Leader del laboratorio di Genomica dei linfomi presso l'Istituto di ricerca oncologica (IOR) e Vice-direttore dell'Istituto.

Il Dr. Bertoni si è formato presso l'Università degli Studi di Milano dove ha ottenuto la laurea in Medicina nel 1994 e la specializzazione in Oncologia Medica nel 1998. Durante la sua formazione e carriera ha lavorato a Milano (Ospedale Maggiore Policlinico e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri), Londra (Institute of Child Health e The Barts and The London) e Ticino (Servizio Oncologico Cantonale). Dal 2003 il Dr. Bertoni è il responsabile del gruppo Genomica dei linfomi allo IOR (Laboratorio di oncologia sperimentale dello IOSI fino al 2011). Dal 2007, il Dr. Bertoni è il vice-direttore dell'Istituto del quale è stato anche responsabile della Unità di genomica fino al giugno 2017.

Il Dr. Bertoni partecipa attivamente al Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro (SAKK), nel quale è Vice-presidente del Gruppo Linfomi e membro del gruppo Nuovi Farmaci Anti-Cancro.

Il Dr. Bertoni è autore o co-autore di oltre 190 articoli originali, oltre 50 editoriali o reviews, 20 capitoli di libri, e numerosi abstracts a conferenze nazionali o internazionali. Inoltre, è editore di Hematological Oncology.

Dr. Francesco Bertoni is Group Leader of Lymphoma Genomics at the Institute of Oncology Research (IOR), where he is also Deputy director.

Dr. Bertoni obtained a Medical Degree magna cum laude (1994) and the Medical Oncology Specialty (1998) from the State University of Milan. During his career he has worked in Milan (Ospedale Maggiore Policlinico and "Mario Negri" Institute of Pharmacological Research), London (Institute of Child Health and The Barts and The London) and in Ticino (Servizio Oncologico Cantonale). Since April 2003 Dr. Bertoni is the head of the Lymphoma Genomics group at IOR (IOSI Laboratory of Experimental Oncology until 2011). Since 2007, he is the Deputy director of the Institute of which he was also responsible for the Genomics Unit until June 2017.

Dr. Bertoni actively participates to Swiss Cancer Research Group (SAKK), in which he is Vice-president of the Project Group Lymphoma and member of the Project Group New Anticancer Treatment.

Dr. Bertoni is the author or co-author of over 190 original papers, over 50 editorials or invited reviews, 20 book sections, one edited book and several abstracts at national and international meetings. Since January 2009 he is also the Editor-in-Chief of Hematological Oncology.



## Tema della ricerca

Il report dell'anno scorso presentava due lavori pubblicati ad inizio 2018. Tarantelli, Gaudio et al (Clinical Cancer Research) hanno caratterizzato l'attività ed il meccanismo d'azione del nuovo doppio inibitore PI3K / mTOR bimiralisib (PQR309) in modelli di linfomi. Bertoni, assieme al collega dello IOSI Dr. Stathis, ha rivisto tutta la letteratura sugli inibitori delle proteine BET (Cancer Discovery), un argomento caro ad entrambi. Sempre sull'argomento degli inibitori di BET, Mensah, Cascione et al (Haematologica) hanno dimostrato come l'effetto antitumorale di queste molecole in linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) avviene anche mediante la regolazione di piccoli RNA, i microRNA, e non solo direttamente su geni che codificano per proteine. Tra i microRNA regolati ne compaiono diversi ben noti per la loro attività oncogenica, quali il miR-92a-1-5p, miR-21-3p, miR-155-5p, ma anche uno, il miR-96-5p, con attività soppressiva. Gli inibitori di BET permettono la riespressione di questo RNA sopprimendo l'espressione di PRMT5, una proteina altrimenti in grado di silenziare il miR-96-5p. Tarantelli et al (ESMO Open) hanno invece proseguito il lavoro sull'inibitore di BET birabresib (OTX015), studiandolo nei linfomi mantellari per il suo meccanismo d'azione e soprattutto identificando una serie di combinazioni attive con altri farmaci, quali inibitori di BTK o ATR e la pomalidomide.

Purtroppo, soprattutto nel caso di linfomi aggressivi, le terapie mirate non sono sempre sufficienti e la chemioterapia è ancora spesso necessaria. Spriano, Chung et al (British Journal of Haematology) hanno studiato il meccanismo d'azione della trabectedina, mentre Tarantelli et al (British Journal of Haematology) hanno soprattutto guardato quali tipi di linfomi potrebbero beneficiare dal pixantrone, identificando una serie di combinazioni attive con terapie mirate.

Il team ha anche continuato a lavorare su altre molecole, comprese alcuni first-in-class compounds (p.e., un inibitore di Notch, un anti-CD205 antibody drug conjugate, un inibitore di fattori trascrizionali ETS), e nuove combinazioni (p.e., copanlisib/venetoclax). Studi di fase I, basati sui dati presentati a congressi, sono già stati aperti anche allo IOSI, o sono in preparazione.

Aresu, un collega veterinario da noi per un anno, e collaboratori (Haematologica) hanno prodotto una serie di dati genomici per capire meglio il DLBCL che insorge spontaneo nei cani, un argomento importante essendo questo animale uno dei modelli comparativi migliori per studiare l'equivalente umano. Abbiamo dimostrato l'attivazione di diversi meccanismi biologici comuni all'uomo, mostrando l'importanza del sistema immunitario anche nel cane, che quindi si presenta come un modello per nuovi approcci di immunoterapia, quale terapia dei linfomi di cui soffrono questi animali.

## Research Focus

Last year's report presented two manuscripts published in January 2018. In one, Tarantelli, Gaudio et al (Clinical Cancer Research) characterized the anti-tumour activity and the mechanism of action of bimiralisib (PQR309), a novel dual PI3K/mTOR inhibitor. In the second one, Bertoni together with his IOSI colleague Dr. Stathis reviewed all the literature on BET Bromodomain inhibitors (Cancer Discovery), one of their main research topics of the last years. Following this topic, Mensah, Cascione et al (Haematologica) provided the first evidence that the anti-tumour activity of BET inhibitors in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) occurs also regulating small RNA, the miRNAs, and not only protein coding genes. Among the miRNAs affected by BET inhibitors there are important oncomirs such as miR-92a-1-5p, miR-21-3p, miR-155-5p, but also miR-96-5p, which has tumour suppressive activity. BET inhibitors lead to the re-expression of miR-96-5p, inhibiting the expression of PRMT5, a protein that otherwise would silence the miRNA. Tarantelli et al (ESMO Open) continued our work with the BET inhibitor birabresib (OTX015), studying its mechanism of action in mantle cell lymphoma and, especially, identifying novel active combinations with BTK or ATR inhibitors and with pomalidomide.

Unfortunately, and this is the case especially for aggressive lymphomas, targeted agents are not enough to cure patients with lymphomas, and some chemotherapy is still necessary.

Spriano, Chung et al (British Journal of Haematology) studied the mechanism of action of trabectedine while Tarantelli et al (British Journal of Haematology) focused on the identification of subtypes of lymphoma, which might more benefit from pixantrone and identified a series of active combinations with targeted agents.

Besides these published papers, the team has been working on other compounds, including some first-in-class molecules (such as a Notch inhibitor, an anti-CD205 antibody drug conjugate, a ETS transcription factors inhibitor), and novel combinations (for example, copanlisib/venetoclax). Phase I studies, based on our data presented at meetings, have already been opened, also at IOSI, or others will be activated soon.

Aresu, a veterinarian working with us for a year, and collaborators (Haematologica) have produced a set of genomic data to better understand the DLBCL that arises spontaneously in dogs, an important topic being this animal one of the best comparative models to study the human equivalent. We have demonstrated the activation of different biological mechanisms common to humans, showing the importance of the immune system also in dogs, which therefore presents itself as a model for new approaches to immunotherapy, such as therapy of lymphomas from which these animals suffer.



Il Dr. Catapano, MD PhD, è Direttore dell'Istituto oncologico di ricerca e responsabile del Gruppo di Terapie sperimentali e biologia del cancro e del Programma di biologia dei tumori e terapie sperimentali. Il Dr. Catapano ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1983 e la specializzazione in Oncologia medica nel 1986 presso l'Università di Napoli (Napoli, IT). Dal 1985 al 1988 ha proseguito la sua formazione post-laurea in Farmacologia presso l'Istituto per la Ricerca Farmacologica Mario Negri (Milano). Nel 1988 si è trasferito presso la Wake Forest University (WFU) a Winston-Salem NC (USA), dove ha lavorato come ricercatore presso il Dipartimento di Biochimica e il Comprehensive Cancer Center della WFU Medical School. Nel 1993 ha conseguito il dottorato (PhD) in Biochimica presso la WFU. Dal 1993 ha lavorato come Professore nei Dipartimenti di oncologia sperimentale, biochimica e biologia molecolare, e Medicina (Divisione di oncologia e ematologia) presso la Medical University of South Carolina (MUSC) in Charleston SC (US, occupandosi di ricerca di base e traslazionale in oncologia con particolare interesse a sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Presso la MUSC è stato anche membro dell'Hollings Cancer Center, del Center for Molecular and Structural Biology, e del Cancer Genomics Laboratory. Il Dr. Catapano si è trasferito all'Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI) nel 2003 come Direttore del Laboratorio di oncologia sperimentale, che è divenuto sotto la sua direzione l'Istituto oncologico di ricerca nel 2011.

Dr. Catapano, MD PhD, is the Director of the Institute of Oncology Research and Head of the Experimental Therapeutics and Cancer Biology group and of the Tumour Biology and Experimental Therapeutics Program. He received the degree in Medicine in 1983 and completed the residency in Oncology in 1986 in the Division of Medical Oncology at the University of Naples. From 1985 to 1988, he trained in Pharmacology at the Mario Negri Institute for Pharmacological Research in Milan, working on molecular pharmacology of anticancer drugs. In 1988, he moved to the Wake Forest University (USA), where he worked as research fellow in the WFU Comprehensive Cancer Center and in the Department of Biochemistry focusing on DNA replication, RNA transcription and molecular and biochemical mechanisms of action of novel anticancer drugs. He obtained the PhD in Biochemistry from WFU in 1993. He then worked as Professor in the Department of Experimental Oncology, Biochemistry and Molecular Biology, and Medicine at the Medical University of South Carolina (MUSC) in Charleston (USA). His research team focused on basic and translational research in oncology with specific interest on new therapeutic strategies. During these years, he held faculty appointments in the MUSC Hollings Cancer Center, the Center for Molecular and Structural Biology, and the Cancer Genomics Laboratory. Dr. Catapano joined the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) in 2003 as Director of the Laboratory of Experimental Oncology, which in 2011 became the Institute of Oncology Research.

### **Tema della ricerca**

#### *Terapie sperimentali e biologia del cancro*

(Responsabile: Carlo Catapano, MD, PhD)

Gli obiettivi principali delle attività di ricerca del gruppo di Terapie sperimentali includono la caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base della riprogrammazione fenotipica in atto durante la progressione tumorale e l'identificazione di nuovi target terapeutici. Processi trascrizionali, epigenetici e metabolici sono fondamentali per l'acquisizione di proprietà metastatiche, staminali e di farmaco-resistenza. In questo anno il gruppo ha fatto progressi notevoli nel definire i processi metabolici essenziali per lo sviluppo e il mantenimento di cellule staminali tumorali e nel validare in modelli preclinici nuovi approcci terapeutici. Il riconoscimento di vari fattori epigenetici e trascrizionali con un ruolo chiave nelle cellule staminali tumorali ha permesso di valutare in modelli preclinici l'efficacia di combinazioni di farmaci che potranno essere testate in seguito in studi clinici. Il gruppo ha anche completato un importante studio su una nuova classe di effettori epigenetici, RNA noncodificanti o promoter-proximal noncoding RNA. Analisi integrate del trascrittoma, fattori trascrizionali e epigenetici, stati di attivazione e organizzazione della cromatina hanno generato il primo catalogo esteso di questi trascritti nel genoma umano e fornito importanti informazioni sulle loro funzioni e sul potenziale coinvolgimento in alcuni tipi di tumori.

#### *Biologia del cancro prostatico*

(Responsabile: Giuseppina Carbone, MD)

Il gruppo di biologia del cancro prostatico studia il ruolo di fattori di trascrizione nella differenziazione cellulare e nello sviluppo del tumore prostatico. Proteine della famiglia ETS, quali ERG e ESE3/EHF, sono tra i fattori trascrizionali più frequentemente alterati in tumori della prostata. Il gruppo ha scoperto una nuova modifica post-traslazionale della proteina ERG che è determinata dall'enzima EZH2 ed è associata a resistenza al trattamento e progressione metastatica in pazienti con tumori prostatici ERG-positivi. Questi studi hanno fornito nuove informazioni sulla struttura della proteina ERG e avviato la ricerca di nuovi farmaci che ne possano antagonizzare l'attività. Nuovi modelli sperimentali sono stati messi a punto per studiare in dettaglio il ruolo e il potenziale terapeutico dei fattori ERG e ESE3/EHF. Sulla base di questi modelli, il gruppo sta studiando la produzione e la secrezione di esosomi in modelli murini e pazienti con cancro prostatico e il loro impatto sul microambiente tumorale e capacità metastatica. Questi studi hanno implicazioni importanti anche in termini di applicazioni cliniche per migliorare diagnosi, predizione di prognosi e trattamento di pazienti con cancro prostatico.

### **Research Focus**

#### *Experimental Therapeutics and Cancer Biology*

(Head: Carlo Catapano, MD, PhD)

The overall objectives of the team are to characterize the molecular mechanisms underlying the phenotypic reprogramming occurring during tumour progression and development of treatment resistance and to identify novel therapeutic targets. Transcriptional, epigenetic and metabolic processes are instrumental for the acquisition of metastatic, stem-like and drug-resistant phenotypes. This year the group has made considerable progress in defining key metabolic processes involved in the maintenance of tumour-initiating and self-renewal potential of cancer stem cells (CSC). These studies have led to the preclinical validation of novel CSC-directed therapeutic approaches. The recognition of the epigenetic and transcriptional regulators of CSC reprogramming has led to preclinical studies of highly effective drug combinations for treatment of advanced prostate cancer to be tested in future clinical trials. The team has also completed an important study on a novel class of epigenetic effectors, noncoding promoter-proximal transcripts, which might have relevant implications in tumour initiation and progression. Integrated bioinformatics analyses of the human transcriptome, transcription factor binding, chromatin states and genomic architecture have provided the first comprehensive catalogue and novel insights in the wide-ranging regulatory functions of these noncoding RNAs.

#### *Biology of prostate cancer*

(Head: Giuseppina Carbone, MD)

The prostate cancer biology group studies the role of transcription factors in epithelial cell differentiation and prostate cancer progression. ETS family transcription factors, such as ERG and ESE3/EHF, are among the most frequently deregulated transcriptional regulators in human prostate cancers. The group has uncovered a novel post-translational modification of ERG catalyzed by the protein methyltransferase EZH2, which is associated with disease progression and treatment resistance in ERG positive tumours. These findings have provided new insights for developing molecular-targeted therapeutics to antagonize ERG oncogenic activity. New experimental models have been developed to study the role and therapeutic potential of ERG and ESE3/EHF in prostate cancer. Using these models, the group has been investigating the production and secretion of circulating exosomes in murine models and patient samples and the impact of their RNA and protein cargos on tumour microenvironment. These studies have important implications in terms of translation into clinical applications for diagnosis, prognosis and patient management.



Il Dr. Davide Rossi ha conseguito 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 fino al 2015. Nel 2015, si è trasferito in Svizzera, dove è Viceprimario della Divisione di ematologia presso l'Istituto di oncologia della Svizzera italiana (IOSI), è responsabile del programma di ricerca di Ematologia sperimentale presso lo IOR, e co-responsabile del Programma di ricerca clinica sui tumori linfoidi dello IOSI.

La ricerca del Dr. Rossi si concentra sui linfomi e sulla leucemia linfatica cronica e ha prodotto più di 250 pubblicazioni su riviste internazionali. Il Dr. Rossi è il coordinatore di studi clinici nazionali e internazionali nel campo della leucemia linfatica cronica.

Il Dr. Rossi ha contribuito allo sviluppo delle linee guida per leucemia linfatica cronica ed è stato coautore della Classificazione WHO 2016 delle neoplasie ematologiche.

Il Dr. Rossi è editore associato di Haematologica (la rivista ufficiale della European Hematology Association), è membro del comitato editoriale di Blood (la rivista ufficiale della American Society of Hematology), è membro del comitato del programma scientifico del Congresso della European Hematology Association, fa parte del comitato organizzatore della Conferenza Internazionale sui Linfomi Maligni (ICML).

La ricerca del Dr. Rossi è finanziata dal Consiglio Europeo delle Ricerche, dal Fondo nazionale svizzero e da Oncosuisse.

Dr. Davide Rossi obtained the specialization in Internal Medicine and the PhD in Clinical and Experimental Medicine at the University of Eastern Piedmont, where he served as Professor of Hematology until 2015. In 2015, Dr. Rossi moved to Switzerland where he is Deputy Head of the Division of Hematology at the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), the head of the Experimental Hematology research program at the IOR, and the co-chair of the Clinical Lymphoid Tumours Investigation Program of the IOSI.

Dr. Rossi's research focuses on lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia and resulted in more than 250 publications on international peer-reviewed journals (total impact factor: 1678; sum of citations: 14571; H index: 65). He is also the principal investigator of national and international clinical trials in the field of chronic lymphocytic leukemia. Dr. Rossi contributed to the development of chronic lymphocytic leukemia guidelines and co-authored the 2016 WHO Classification of Hematologic Malignancies. He serves as Associate Editor of Haematologica (the official Journal of the European Hematology Association), as Editorial Board Member of Blood (the official Journal of the American Society of Hematology), as Member of the Scientific Program Committee of the Congress of the European Hematology Association, and as Member of the Organizing Committee of the International Conference on Malignant Lymphoma. Dr. Rossi's research is funded by competitive grants from the European Research Council, Swiss National Fund, and Oncosuisse.



## Tema della ricerca

### *Score Prognostico internazionale (IPS-A) per la leucemia linfatica cronica (LLC) in stadio iniziale*

Definire il rischio di progressione e di trattamento nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) diagnosticata in fase iniziale (stadio A) potrebbe portare diversi benefici: i) i pazienti possono essere informati sul probabile decorso della loro malattia; ii) i medici possono pianificare la sorveglianza attiva in base al rischio del paziente; iii) i ricercatori possono progettare sperimentazioni cliniche di intervento precoce. Sono stati analizzati i dati di pazienti provenienti da 8 diverse corti di LLC in stadio A gestiti mediante sorveglianza attiva per un totale di 3003 pazienti. Tre caratteristiche alla diagnosi sono consistentemente associate al rischio di trattamento: conta linfocitaria, linfonodi palpabili e geni delle immunoglobuline non mutati. Lo score prognostico internazionale (IPS-A) risulta dalla somma delle tre caratteristiche e separa i pazienti in 3 gruppi di rischio: i) basso rischio (score 0, mediana del tempo al trattamento non raggiunta); ii) rischio intermedio (score 1, mediana del tempo al trattamento di 14.6 anni); iii) alto rischio (score 2-3, mediana del tempo al trattamento di 3.5 anni).

### *Sottotipi molecolari del linfoma splenico della zona marginale*

Il linfoma splenico della zona marginale è un tumore biologicamente e clinicamente eterogeneo, la cui rarità ha tuttavia limitato la identificazione di sottotipi della malattia. Grazie a dati raccolti nello studio IELSG46 (profilo mutazionale, aberrazioni cromosomiche e caratteristiche immunogenetiche), il più grande archivio di dati clinici e campioni biologici di pazienti affetti da linfoma splenico della zona marginale, approcci di machine learning hanno portato alla scoperta di tre sottogruppi molecolari di linfoma splenico della zona marginale, ognuno dei quali caratterizzato da una distinta biologia e decorso clinico.

### *Meccanismi di adattamento a Ibrutinib nella leucemia linfatica cronica ad alto rischio*

Ibrutinib è un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK), molecola di segnale a valle del recettore delle cellule B (BCR). Ibrutinib, approvato per il trattamento della LLC, mantiene la malattia in remissione parziale senza eradicare la malattia minima residua fino a quando le cellule leucemiche non acquisiscono mutazioni che inducono resistenza al farmaco e progressione. Le cellule leucemiche della malattia minima residua sotto trattamento con ibrutinib adattano il loro fenotipo: i) aumentando l'espressione di molecole di adesione, recettori delle chemochine e molecole accessorie al BCR; ii) mantenendo la competenza di segnalazione del BCR attraverso la via PI3K/AKT/ERK; iii) mantenendo attiva la via non canonica di NF-κB. Nel complesso, questi meccanismi di adattamento spiegano la sopravvivenza della malattia minima residua nonostante la terapia con ibrutinib. L'evoluzione clonale, che non è soppressa dal trattamento con ibrutinib, infine favorisce l'acquisizione di mutazioni di resistenza.

## Research Focus

### *International Prognostic Score (IPS-A) for Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*

Upfront definition of the risk of treatment requirement of stage A CLL can benefit: i) patients, who can be informed about the likely course of their disease; ii) physicians, who can allocate resources according to patients' risk; and iii) researchers, who can design early intervention clinical trials. Individual patient data from 8 stage A cohorts initially managed with watch and wait, and accounting for a total of 3003 patients, were analyzed to build and robustly validate a score for upfront time to first treatment (TTFT) prognostication. Three covariates consistently and independently associated with TTFT: lymphocyte count, palpable lymph nodes, and unmutated IGHV genes. IPS-A was the sum of the covariates, and separated low-risk (score 0, median TTFT not reached), intermediate-risk (score 1, median TTFT 14.6 years) and high-risk patients (score 2-3, median TTFT 3.5 years). The IPS-A was consistently validated in 7 independent series, including institutional-, population based- and clinical trial-cohorts.

### *Molecular subtypes of splenic marginal zone lymphoma (SMZL)*

Little has changed in the 2016 WHO Classification of SMZL, whose rarity has hampered the understanding of the underlying heterogeneity. According to the WHO classification, discovery of new subtypes within heterogeneous tumors must be based on a multiparameter approach encompassing tumor pathologic, genetic, phenotypic and clinical features. IELSG46 is the largest repository of clinical data and spleen samples from SMZL patients, and has the statistical power to resolve tumor subgroups within this lymphoma. Machine learning approaches applied to multiple layers of "big" data profiled in the IELSG46 study (i.e. mutational profiles, copy number aberrations, immunogenetic features) led to the discovery of unexpected molecular subgroups in SMZL, each of them showing a distinct biology and clinical outcome.

### *Mechanisms of adaptation to Ibrutinib in high-risk chronic lymphocytic leukemia*

Ibrutinib, an inhibitor of the Bruton Tyrosine Kinase (BTK) downstream the B-cell receptor (BCR), is approved for CLL treatment. Ibrutinib maintains CLL in partial remission without tumor eradication until genetically driven resistance and progression. Minimal residual disease (MRD) under ibrutinib adapts its phenotype by upregulating adhesion molecules, chemokine receptors and BCR molecules, and maintains competence of BCR signaling through the PI3K/AKT/ERK pathway. The progressive selection of MRD cells having NF-κB in the nucleus due to the BTK independent non-canonical NF-κB pathway, explains MRD survival despite ibrutinib therapy. Finally, clonal evolution is not suppressed by ibrutinib, and ultimately favor the acquisition of ibrutinib resistance mutations.

Jean-Philippe Theurillat ha studiato medicina all'Università di Zurigo, dove nel 1999 ha conseguito il diploma federale in neuropatologia. Specializzatosi dapprima in Medicina interna e in seguito in Patologia chirurgica presso Zurigo e il CHUV, ottiene poi il certificato di specializzazione in patologia nel 2007. Dal 2008 lavora come borsista post dottorato per il Prof. Wihlem Krek (ETH), studiando i meccanismi molecolari di un nuovo oncogene, presente nel cancro delle ovaie e del fegato, che favorisce la sopravvivenza delle cellule cancerogene e agisce sulla resistenza contro le attuali terapie farmacologiche. Nel 2011 entra a far parte del team del Prof. Levi Garraway (Boston), occupandosi di oncologia traslazionale con tecnologie genomiche d'avanguardia e lavorando sulla caratterizzazione funzionale di oncogeni e sui soppressori tumorali del cancro alla prostata. Nel 2014 ottiene un finanziamento come professore boursier dal Fondo Nazionale Svizzero, ciò che gli permette di proseguire i suoi studi presso IOR, dove continua il suo lavoro su un nuovo sottotipo geneticamente diverso di cancro alla prostata con lo scopo di chiarire la funzione biologica di nuove mutazioni, al fine di stabilire modalità terapeutiche innovative. Ha pubblicato contributi in molte riviste scientifiche rinomate, tra le quali Nature Medicine, Science e Cancer Cell. 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. Sarà anche coinvolto nell'insegnamento agli studenti presso la nuova Facoltà di scienze biomediche dell'USI.

Jean-Philippe Theurillat studies medicine at the University of Zurich, where he obtains in 1999 his federal diploma in neuropathology. He specializes first in internal medicine and then in surgical pathology at the University Hospital in Zurich and at the CHUV in Lausanne followed by the board certificate in pathology in 2007. In 2008, he works as a postdoctoral fellow in the group of Prof. Wihlem Krek at ETH: the researcher discovers the molecular mechanisms of a novel oncogene involved in ovarian and liver cancer that favors the survival of cancer cells and mediates resistance against current pharmacological therapies. In 2011, the researcher joins the group of Prof. Levi Garraway (Boston) to train in next-generation DNA technologies and translational oncology. He works most notably on the functional characterization of new identified oncogenes and tumor suppressors in prostate cancer. In 2014 he receives a professorship grant from the Swiss National Science Foundation, which enables him to pursue his studies at IOR, where he continues his work on a new genetically defined subtype of prostate cancer. His investigations aim to elucidate the biological function of new mutations in order to establish innovative therapeutic avenues. The researcher has published contributions in many leading scientific journals such as Nature Medicine, Science and Cancer Cell. His work has been recognized by various prizes, including the Pfizer Research Prize in Oncology in 2012 and the Astellas Award in 2017. He is also involved in student teaching at the new biomedical faculty of USI.



### Tema della ricerca

Il cancro è provocato da alterazioni genetiche che attivano o reprimono geni responsabili per lo sviluppo del processo neoplastico. Questi geni non sono solamente essenziali per l'inizio della tumorigenesi, ma sono anche necessari per la crescita tumorale e il mantenimento della stessa. Questo ci dà l'opportunità di sfruttare queste alterazioni geniche, come target terapeutici specifici, per il trattamento del cancro.

Il gruppo di ricerca è attivo nell'identificazione di nuovi oncogeni responsabili per lo sviluppo del carcinoma prostatico. Cerchiamo di capire il ruolo di questi geni nella tumorigenesi, avendo come traguardo finale lo sviluppo di nuove modalità terapeutiche per i pazienti che soffrono di carcinoma prostatico. Per esempio, abbiamo identificato TRIM24 un nuovo regolatore della trascrizione implicato nei tumori avanzati resistenti alla castrazione. TRIM24 supporta l'attività del recettore degli androgeni un oncogene specifico della prostata in questo contesto. Attualmente, stiamo sviluppando e testando piccole molecole che agiscono reclutando enzimi cellulari capaci di degradare selettivamente TRIM24, utilizzando modelli preclinici di tumori resistenti alla castrazione. Inoltre, stiamo esaminando le basi genetiche che rendono le cellule del cancro della prostata vulnerabile in condizioni di bassi o alti livelli di androgeni con lo scopo di migliorare la cura dei pazienti nel lungo termine. Recentemente abbiamo identificato che mutazioni nei geni ERG e SPOP coinvolti nello sviluppo e mantenimento del cancro alla prostata influenzano la risposta alle terapie basate sulla somministrazione di alti e bassi livelli di androgeni, in quanto, queste mutazioni richiedono e innescano, per una crescita tumorale ottimale, livelli diversi del recettore degli androgeni. Inoltre, abbiamo validato la nostra ipotesi analizzando retrospettivamente set di dati clinici e di espressione molecolare pubblicati. I nostri dati potrebbero aiutare a identificare pazienti che potrebbero rispondere preferenzialmente a livelli bassi o elevati di androgeni.

Inoltre, il gruppo di ricerca sta sviluppando nuove strategie per una medicina personalizzata in clinica. Verranno utilizzate delle cellule tumorali derivate dal paziente, che saranno usate per testare l'efficacia dei farmaci in vitro. Questo approccio permetterà di aumentare enormemente l'effetto terapeutico dei farmaci guidandoci in una nuova era di medicina di precisione. Al fine di sviluppare questo quadro funzionale, ci stiamo avvalendo di un nuovo metodo di coltura cellulare che permette la crescita efficiente di cellule derivate da pazienti in matrici sintetiche di idrogel la cui composizione può essere modulata e consentono la crescita tridimensionale.

### Research Focus

Cancer is driven by cardinal genetic alterations that activate driver genes. Driver mutations are not only essential to initiate tumorigenesis, but are also required for tumor growth and maintenance. This raises the possibility to target these mutations, opening more specific, therapeutic opportunities to treat cancer patients.

The research group focuses on new drivers of prostate cancer. The team aims to explore the roles of these genes in tumorigenesis with the ultimate goal to develop new therapeutic avenues for patients suffering from prostate cancer. For example, we have identified with TRIM24 a new transcriptional regulators involved in advanced, castration-resistant disease that sustains the activity of the androgen receptor – a key lineage-specific oncogene in this setting. Currently, we are developing and testing small molecule-based degraders of TRIM24 in preclinical models of castration-resistant disease. In addition, we are dissecting the genetic basis of the vulnerability of prostate cancer cells to low and high levels of androgens to improve patient treatment in the clinic on the long term. We have recently identified that pre-existing founder mutations in SPOP and ERG influence the response to low and high levels of androgens because these mutations require and trigger a different level of androgen receptor signalling for optimal growth. Moreover, we were able to validate our hypothesis using published clinical and molecular expression data sets. Our promising data could help to identify patients that could either respond preferentially to low or high levels of androgens.

In addition, the group is developing new strategies to empirically tailor cancer therapy in the clinic. Patient-derived tumor cells will be used to test drug responses prior treating the patient. This approach may guide decision-making in the clinic in an individualized manner. In order to set up this functional framework, we are currently taking advantage of new cell culture methods that enable efficient culturing of patient-derived cells in synthetic and tunable 3D hydrogel matrices.



Il Dr. Emanuele Zucca è il Leader dello IELSG.

Ha ottenuto la laurea in medicina e la specializzazione in oncologia medica presso l'Università Statale di Milano ed è stato ricercatore post-dottorato negli USA e nel Regno Unito.

Dal 1989 lavora presso lo IOSI dove ricopre tuttora le cariche di vice primario della Divisione di Oncologia Medica e capo dell'Unità Linfomi.

I suoi programmi di ricerca negli anni '90 hanno portato a lavori pionieristici sull'applicazione di metodi molecolari per l'individuazione della malattia residua minima nei linfomi e successivamente per chiarire l'effetto della terapia antibiotica nei linfomi MALT gastrici di basso grado e per studiare i meccanismi antigene-dipendenti nello sviluppo di questo tipo di linfoma. Grazie al suo lavoro si è giunti alla prima dimostrazione molecolare della derivazione del linfoma MALT gastrico da una cellula B originariamente coinvolta nella gastrite cronica associata a H. pylori. Oltre ai programmi di ricerca traslazionale di laboratorio, è stato spesso coinvolto nella progettazione e nella conduzione di studi clinici sui linfomi. È co-fondatore e CEO dello IELSG che gestisce diversi studi clinici e patologici cooperativi. Dal 2010 al 2015 è stato presidente del Gruppo di Progetto Linfoma del Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro (SAKK) e nel 2017 è stato eletto membro del Board SAKK. Dal 2013 è membro della Commissione Scientifica della Lega Svizzera Contro il Cancro.

È autore o co-autore di oltre 200 articoli originali e di oltre 100 comunicazioni a conferenze nazionali e internazionali.

Dr. Emanuele Zucca is the Leader of the IELSG.

He obtained his MD and Medical Oncology Specialty from the State University of Milan and had post-doc training in the United States and the United Kingdom.

Since 1989 he has been working at the IOSI, where presently is vice-head of the Medical Oncology Division and head of the Lymphoma Unit.

His research programs in the 1990s resulted in pioneering works on to the application of molecular methods for the detection of minimal residual disease in lymphomas and later to elucidate the effect of antibiotic therapy in low-grade gastric MALT lymphomas and to study the antigen-dependent mechanisms in the development of this type of the latter. His work led to the first molecular demonstration of the derivation of gastric MALT lymphoma from a B-cell originally involved in H. pylori-associated chronic gastritis. In addition to laboratory-based translational research programs, he has been frequently involved in the design and conduct of several lymphoma clinical. He is a co-founder, and CEO of the IELSG, which runs several co-operative clinical and pathological studies. From 2010 to 2015 he was the president of the Lymphoma Project Group of the Swiss Society for Clinical Cancer Research (SAKK) and in 2017 was elected member of the SAKK Board. Since 2013 he is also member of the Scientific Commission of the Swiss Cancer League.

Dr. Zucca is author or co-author of more than 200 scientific papers published on peer-reviewed journals and of more than 100 communications at major international scientific meetings.

### 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.

IELSG è un gruppo collaborativo internazionale focalizzato sullo studio dei linfomi extranodali e ha condotto oltre 40 studi clinici e patologici. Tra i principali risultati dello IELSG vale la pena menzionare lo sviluppo degli attuali standard terapeutici per il linfoma primario del sistema nervoso centrale, per il linfoma diffuso a grandi cellule B del testicolo e per il linfoma MALT, nonché l'elaborazione di specifici sistemi di valutazione prognostica per diversi tipi di linfoma extranodale. Un altro cambiamento nella pratica clinica derivato dagli studi IELSG è la definizione dei criteri di risposta PET per il linfoma primario del mediastino.

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. Questo ambizioso progetto è stato lanciato nel 2017 e ha ricevuto una sovvenzione del Fondo nazionale svizzero per la ricerca scientifica. Sono stati raccolti campioni di oltre 300 pazienti e le analisi sono in corso. I risultati preliminari sono stati presentati ai congressi annuali dell'Associazione europea di ematologia e della Società americana di ematologia nei mesi di giugno e dicembre 2018.

Altri compiti importanti sono la continua progettazione, la conduzione e il completamento gli studi clinici avviati dagli investigatori. Nel 2018, 3 studi prospettici arruolavano pazienti: IELSG37 sul linfoma primario a grandi cellule B del mediastino, IELSG40 sul linfoma della zona marginale e IELSG43 sui linfomi cerebrali. Lo studio IELSG42 sui linfomi cerebrali ha completato l'arruolamento e iniziato il follow-up. Altri 3 studi continuano invece la fase di follow-up: IELSG38 e IELSG39 sul linfoma della zona marginale e IELSG30 sul linfoma primario del testicolo.

Nel corso del 2018 IELSG ha terminato i lavori preparatori per 2 nuovi studi prospettici che saranno avviati nel 2019. Il primo, IELSG45, indagherà terapie specifiche per i pazienti anziani con linfoma cerebrale e sarà condotto in Svizzera (in collaborazione con SAKK), Belgio, Danimarca, Finlandia e Italia. Il secondo, IELSG47, studierà l'efficacia e la sicurezza di un trattamento senza chemioterapia (con rituximab e ibrutinib) nei linfomi della zona marginale.

### Research Focus

Research areas are the development and conduct of study protocols to identify new treatments and ways to cure lymphomas.

IELSG is an international collaborative group particularly focused on studying extranodal lymphomas, which has conducted more than 40 clinical and pathological studies. Among the main achievements of the IELSG is worth mentioning the development of the current therapeutic standards for primary central nervous system lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma of the testis and MALT lymphoma, as well as the elaboration of specific prognostic score systems for different extranodal lymphoma entities. Another clinical practice changing achievement of the IELSG is the definition of PET-response criteria for primary mediastinal lymphoma.

Over the years, a consistent and solid participation of IELSG to the research activities of the IOR Labs, in particular the Laboratory of Experimental Hematology and the one of Lymphoma Genomics has been formalized. This collaboration is devoted to improve our knowledge on the genomics of the specific lymphoma entities, and to develop novel anti-lymphoma compounds. An example of the synergy between the clinical and laboratory research is the IELSG46 study aimed at developing an integrated molecular and clinical profiling to optimize outcome prediction in splenic marginal zone lymphoma. This ambitious project was launched in 2017 and has received a grant from the Swiss National Science Foundation. We have collected and begun to analyze samples from more than 300 patients. Preliminary results have been presented at the annual meetings of the European Hematology Association in June and American Society of Hematology in December 2018. Another most important task is continuing to design, conduct and complete investigator-initiated clinical trials. In 2017, 3 prospective studies were enrolling patients, namely, the IELSG37 on Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, IELSG40 on Marginal Zone Lymphoma and IELSG43 on brain lymphomas. The IELSG42 study on brain lymphoma completed the accrual and started the follow-up phase. Three other studies with complete accrual continued their follow-up period: IELSG38 and IELSG39 on Marginal Zone Lymphoma and IELSG30 on primary testicular lymphoma.

During 2018 IELSG conducted the preparatory work for two new important prospective studies which will be launched in 2019. The first one, IELSG45 trial will investigate fitness-tailored treatments in elderly patients with brain Lymphoma and will be conducted in Switzerland (in collaboration with SAKK), Belgium Denmark, Finland and Italy. The second one, IELSG47 will investigate the efficacy and safety of a chemotherapy-free treatment (with rituximab and Ibrutinib) in marginal zone lymphomas.







#1



## Consiglio di Fondazione

### Foundation Council

#### **Prof. Franco Cavalli**

Presidente, Consiglio Direttivo  
President, Member of the Executive Committee

#### **Prof. Giorgio Nosedà**

Vice-Presidente, Consiglio Direttivo  
Vice-President, Member of the Executive Committee

#### **Dr. Fabrizio Barazzoni**

Consiglio Direttivo  
Member of the Executive Committee

#### **Aris Mozzini**

Consiglio Direttivo  
Member of the Executive Committee

#### **Giovanni Zürcher**

Cassiere, Consiglio Direttivo  
Member of the Executive Committee

#### **Emilio Camponovo**

#### **Prof. Boas Erez**

#### **Paolo Ferrari**

#### **Prof. Michele Ghielmini**

#### **Olga Jackson**

Segretaria

#### **Dr. Roberto Malacrida**

#### **Dr. Florian Marxer**

#### **Alba Masullo**

## Consiglio scientifico

### Scientific Advisory board

#### **Prof. Gerhard Christofori**

Institute of Biochemistry and Genetics, Basel

#### **Prof. Esteban Cvitkovic**

Contract Research Organization (CRO), Paris

#### **Prof. Riccardo Dalla Favera (Chair)**

Columbia University, New York

#### **Prof. Michael Hallek**

University of Cologne, Cologne

#### **Prof. George N. Thalmann**

Inselspital, Bern

## Amministrazione

### Administration

#### **Carlo Catapano**

Director

#### **Francesco Bertoni**

Vice-Director

#### **Guido Turati (Fidinam)**

#### **Isabella Ferrario**

#### **Andrea Foglia**

(Technology Transfer Manager)

#### **Barbara Golay**

#### **Ornella Guerra**

## Direttori di laboratorio

### Group Leaders

#### **Andrea Alimonti**

#### **Francesco Bertoni**

#### **Carlo Catapano**

#### **Davide Rossi**

#### **Jean-Philippe Theurillat**

## Piattaforma Genomica

### Genomics Facility

#### **Andrea Rinaldi**

## Ricercatori

### Researchers

#### **Giuseppina Carbone (Senior Investigator)**

#### **Monica Montopoli**

(Visiting Professor, University of Padua)

#### **Abdullah Alajati**

#### **Domenico Albino**

#### **Alberto Arribas Carmena**

#### **Marco Bolis**

#### **Daniela Bossi**

#### **Daniela Brina**

#### **Alessio Brusca**

#### **Luciano Cascione**

#### **Arianna Calcinotto**

#### **Gianluca Civenni**

#### **Adalgisa Condoluci**

#### **Nicolas Delaleu**

#### **Martin Faderl**

#### **Marco Frigeni (Visiting MD)**

#### **Eugenio Gaudio**

#### **Afua Mensah**

#### **Jessica Merulla**

#### **Michela Mirenda**

#### **Sara Napoli**

#### **Emiliano Pasquini**

#### **Anna Rinaldi**

#### **Giulio Sartori**

#### **Dheeraj Shinde**

#### **Valeria Spina**

#### **Chiara Tarantelli**

#### **Lodovico Terzi Di Bergamo**

#### **Ramiro Vazquez**

#### **Wei Wu**

#### **Elena Zagato**

## Piattaforma Istopatologia

### Histopathology Facility

#### **Simone Mosole**

## Unità Bionformatica

### Bioinformatic Unit

#### **Luciano Cascione**

#### **Alberto Arribas Carmena**

#### **Sarah Mapelli**

## Technology Transfer Office

### Technology Transfer Office

#### **Andrea Foglia**

## IT Services

### IT Services

Andrea Dellavia  
Ivano De Remigio  
Pavel Spriridov

## Studenti

### Students

Oliver Achermann  
Giuseppe Attanasio  
Nicolò Bancari  
Elena Canato  
Jasmine Cantergiani  
Jingjing Chen  
Manuel Colucci  
Mariantonietta D'Ambrosio  
Hillarie Ekeh  
Illhame Ennaour  
Geniver El Tekle  
Martina Falcione  
Sara Giuliani  
Martina Giurdanella  
Gaetana Golino  
Manuela Isenschmid  
Alessandra Kokanovic  
Antonio Lupia  
Sarah Mapelli  
Martina Marchetti  
Francesco Margheti  
Azzurra Mutti  
Alyssa Paganoni  
Najmah Parhizgari  
Laura Pellegrini  
Nicolò Pernigoni  
Lai Ping  
Giulia Pontali  
Valdemar Priebe  
Ajinkya Revandkar  
Ceasare Rech  
Aitana Rosellò Balaguer  
Carmen Daniela Saccà  
Claudia Cirillo Sánchez  
Miriam Saponaro  
Lorenzo Scalise  
Anna Simonelli  
Filippo Spriano  
Alessandra Stüerchler  
Lorenzo Tomasini  
Andrea Timpanaro  
Demetra Vanni  
Luca Vierling  
Artemis Zoma  
Marita Zoma  
Giada Zoppi

## Tecnici

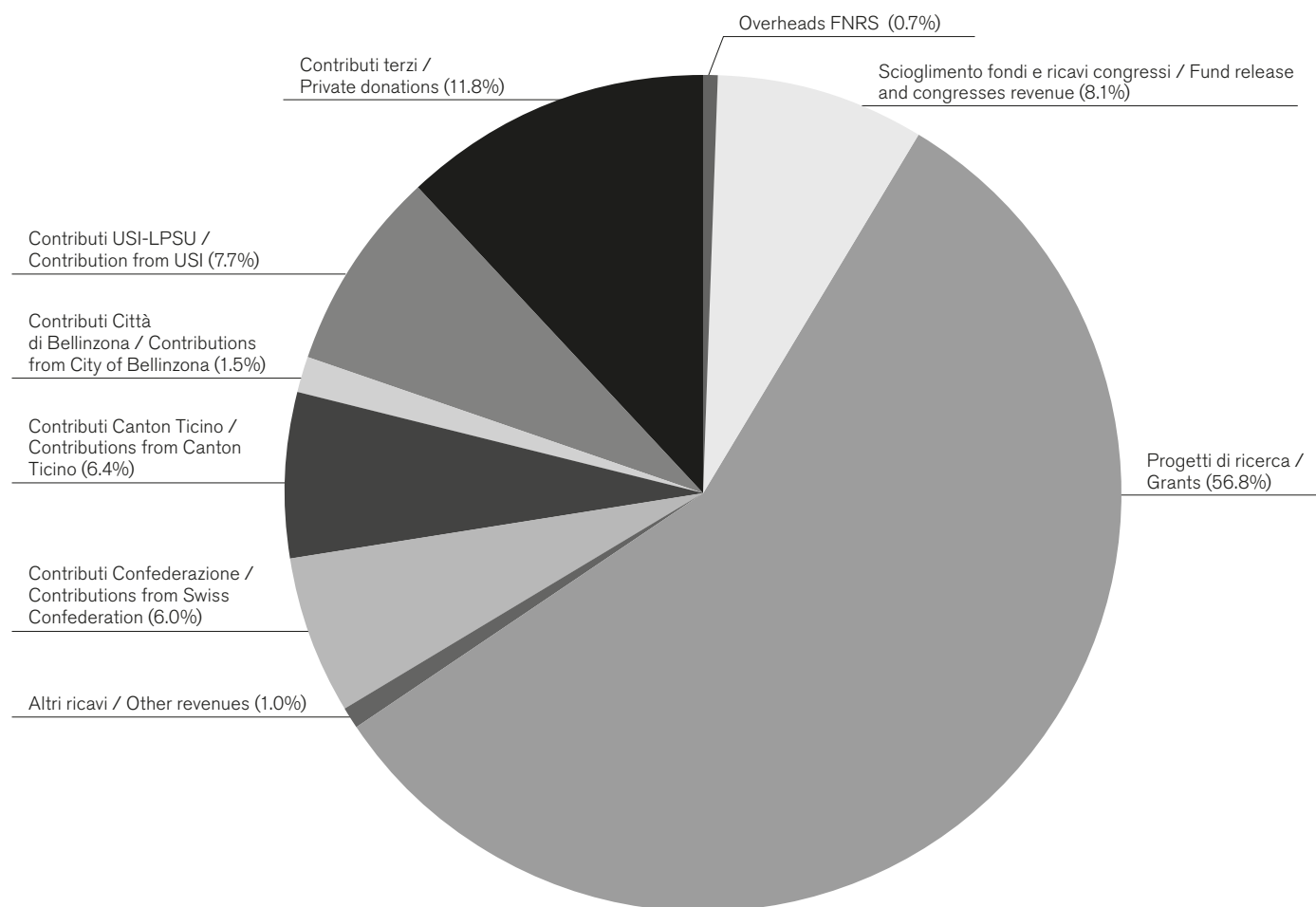
### Technicians

Enrica Mira Catò  
Valentina Ceserani  
Gabriela Forestieri  
Francesca Guidetti  
Marco Losa









| <b>Attivo / Assets</b>                    |                                                 | <b>31.12.2018</b> | <b>31.12.2017</b> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1.                                        | Liquidità / Liquidity                           | 7'265'093         | 7'501'975         |
| 2.                                        | Crediti diversi / Receivables                   | 470'712           | 74'614            |
| 3.                                        | Ratei e risconti attivi / Temporary receivables | 2'885'185         | 1'486'117         |
| <b>Attivo circolante / Current assets</b> |                                                 | <b>10'620'990</b> | <b>9'062'706</b>  |
| 4.                                        | Immobilizzi finanziari / Financial assets       | 50                | 50                |
| 5.                                        | Altri immobilizzi / Other fixed assets          | 1                 | 1                 |
| <b>Attivo fisso / Fixed Assets</b>        |                                                 | <b>51</b>         | <b>51</b>         |
| <b>Totale attivo / Total Assets</b>       |                                                 | <b>10'621'041</b> | <b>9'062'757</b>  |

| <b>Passivo / Liabilities</b>                                         |                                                                    | <b>31.12.2018</b> | <b>31.12.2017</b> |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1.                                                                   | Debiti a breve termine / Short-term liabilities                    | 2'722'659         | 967'358           |
| 2.                                                                   | Fondi progetti di ricerca /<br>Funds for research projects         | 2'167'658         | 1'955'999         |
| 3.                                                                   | Ratei e risconti passivi / Temporary payables                      | 296'344           | 22'664            |
| 4.                                                                   | Accantonamenti a breve termine /<br>Current accruals               | 173'187           | 139'649           |
| <b>Capitale di terzi a breve termine /<br/>Current liabilities</b>   |                                                                    | <b>5'359'848</b>  | <b>3'085'670</b>  |
| 5.                                                                   | Fondo Oncosuisse / Oncosuisse Fund                                 | 500'000           | 500'000           |
| 6.                                                                   | Fondo nuovo stabile / Fund for new building                        | 405'000           | 405'000           |
| <b>Capitale di terzi a lungo termine /<br/>Long term liabilities</b> |                                                                    | <b>905'000</b>    | <b>905'000</b>    |
| 7.                                                                   | Capitale della fondazione / Capital resources                      | 800'000           | 800'000           |
| 8.                                                                   | Fondo sviluppo laboratori<br>/ Fund for laboratories's development | 2'250'000         | 3'000'000         |
| 9.                                                                   | Fondo supporto IELSG / Fund for support IELSG                      | 1'000'000         | 1'000'000         |
| 10.                                                                  | Avanzo esercizi precedenti / Retained earnings                     | 272'087           | 256'912           |
|                                                                      | Avanzo (disavanzo) d'esercizio / Annual result                     | 34'106            | 15'175            |
| <b>Capitale Proprio / Equity of the Foundation</b>                   |                                                                    | <b>4'356'193</b>  | <b>5'072'087</b>  |
| <b>Totale passivo / Total liabilities</b>                            |                                                                    | <b>10'621'041</b> | <b>9'062'757</b>  |

| <b>Revenues / Ricavi</b>                          |                                                                              | <b>2018</b>       | <b>2017</b>      |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| 1.                                                | Contributi Confederazione / Contributions from Swiss Confederation           | 616'000           | 730'000          |
| 2.                                                | Contributi Canton Ticino / Contributions from Canton Ticino                  | 650'000           | 650'000          |
| 3.                                                | Contributi Città di Bellinzona / Contributions from City of Bellinzona       | 150'000           | 150'000          |
| 4.                                                | Contributi USI / Contributions from USI                                      | 789'223           | 394'022          |
| 5.                                                | Contribui terzi / Private donations                                          | 1'210'897         | 833'184          |
| 6.                                                | Progetti di ricerca / Grants                                                 | 5'804'972         | 4'903'474        |
| 7.                                                | Overheads projects                                                           | 0                 | 62'775           |
| 8.                                                | Overheads FNRS                                                               | 69'091            | 250'493          |
| 9.                                                | Scioglimento fondi e ricavi congressi / Fund release and congresses revenues | 830'242           | 1'289'490        |
| 10.                                               | Altri ricavi / Other revenues                                                | 105'354           | 82'971           |
| <b>Totale ricavi d'esercizio / Total revenues</b> |                                                                              | <b>10'225'779</b> | <b>9'346'409</b> |

| <b>Costs / Costi</b>                                                                                                                           |                                                                                  | <b>2018</b>       | <b>2017</b>      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| 1.                                                                                                                                             | Costi del personale / Personnel costs                                            | 5'487'902         | 4'737'695        |
| 2.                                                                                                                                             | Materiale di consumo / Consumables                                               | 2'002'988         | 1'586'076        |
| 3.                                                                                                                                             | Costi gestione infrastruttura / Rent and related costs                           | 587'362           | 600'571          |
| 4.                                                                                                                                             | Manutenzione immobili e attrezzature / Maintenance of buildings and equipments   | 127'705           | 145'169          |
| 5.                                                                                                                                             | Investimenti in attrezzature e mobilio / Investments in equipments and buildings | 408'337           | 507'995          |
| 6.                                                                                                                                             | Trasferite, congressi, viaggi e ospiti / Travels, congresses and guests          | 251'902           | 136'359          |
| 7.                                                                                                                                             | Costi generali amministrativi e diversi / Administrative costs and various       | 610'670           | 660'689          |
| 8.                                                                                                                                             | Altri costi di ricerca / Various costs for research                              | 689'757           | 815'224          |
| <b>Totale costi d'esercizio / Total operational costs</b>                                                                                      |                                                                                  | <b>10'166'623</b> | <b>9'189'778</b> |
| <b>Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / Margin before depreciation, amortisation and non operational items</b> |                                                                                  | <b>59'156</b>     | <b>156'631</b>   |
| 9.                                                                                                                                             | Risultato accessorio e straordinario / Total non operational and financial items | 25'050            | (30'544)         |
| 10.                                                                                                                                            | Incremento fondi / Fund increase                                                 | 0                 | 172'000          |
| <b>Risultato accessorio / Total non operational and financial items</b>                                                                        |                                                                                  | <b>25'050</b>     | <b>141'456</b>   |
| <b>Avanzo d'esercizio / Annual result</b>                                                                                                      |                                                                                  | <b>34'106</b>     | <b>15'175</b>    |









## Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer

Rodrigues DN, Rescigno P, Liu D, Yuan W, Carreira S, Lambros MB, Seed G, Mateo J, Riisnaes R, Mullane S, Margolis C, Miao D, Miranda S, Dolling D, Clarke M, Bertan C, Crespo M, Boysen G, Ferreira A, Sharp A, Figueiredo I, Keliher D, Aldubayan S, Burke KP, Sumanasuriya S, Fontes MS, Bianchini D, Zafeiriou Z, Mendes LST, Mouw K, Schweizer MT, Pritchard CC, Salipante S, Taplin ME, Beltran H, Rubin MA, Cieslik M, Robinson D, Heath E, Schultz N, Armenia J, Abida W, Scher H, Lord C, D'Andrea A, Sawyers CL, Chinnaiyan AM, Alimonti A, Nelson PS, Drake CG, Van Allen EM, de Bono JS  
J Clin Invest. 2018 Nov 1;128(11):5185. doi: 10.1172/JCI125184. Epub 2018 Nov 1

**How phosphorylation influences E1 subunit pyruvate dehydrogenase: A computational study**  
Sgrignani J, Chen J, Alimonti A, Cavalli A..  
Sci Rep. 2018 Oct 2;8(1):14683. doi: 10.1038/s41598-018-33048-z.

**IL23 secreted by myeloid-derived suppressor cells confers castration resistance in prostate cancer**  
Calcinotto A, Spataro C, Di Mitri D, Zagato E, Gil V, Crespo M, De Bernardis G, Losa M, Pasquini E, Rinaldi A, Sumanasuriya S, Lambros M, Nava-Rodrigues D, Dolling D, Sharp A, Ferreira A, Briganti A, Esposito A, Barry S, Yuan W, De Bono J, Alimonti A  
Nature. 2018 Jul;559(7714):363-369. doi: 10.1038/s41586-018-0266-0. Epub 2018 Jun 27

**Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer**  
Chen J, Guccini I, Di Mitri D, Brina D, Revandkar A, Pasquini E, Alajati A, Pinton S, Losa M, Sarti M, Civenni G, Catapano CV, Sgrignani J, Cavalli A, D'Antuono R, Asara JM, Morandi A, Chiarugi P, Crotti S, Agostini M, Montopoli M, Masgras I, Rasola A, Garcia-Escudero R, Delaleu N, Rinaldi A, Bertoni F, De Bono J, Carracedo A, Alimonti A  
Nat Genet. 2018 Feb;50(2):219-228. doi: 10.1038/s41588-017-0026-3. Epub 2018 Jan 15

**Deciphering the complexity of human noncoding promoter-proximal transcriptome**  
Mapelli SN, Napoli S, Pisignano G, Garcia-Escudero R, Carbone GM, Catapano CV  
Bioinformatics. 2018 Dec 10. doi: 10.1093/bioinformatics/

bty981. PubMed PMID: 30535182

**Prostate Osteoblast-Like Cells: A Reliable Prognostic Marker of Bone Metastasis in Prostate Cancer Patients.**  
Scimeca M, Urbano N, Rita B, Mapelli SN, Catapano CV, Carbone GM, Ciuffa S, Tavolozza M, Schillaci O, Mauriello A, Bonanno E  
Contrast Media Mol Imaging 2018 Dec 9;2018:9840962. doi: 10.1155/2018/9840962. eCollection 2018. PubMed PMID: 30627063; PubMed Central PMCID: PMC6305022

**Transcriptional Reprogramming and Inhibition of Tumor-propagating Stem-like Cells by EC-8042 in ERG-positive Prostate Cancer**  
Shinde D, Albino D, Zoma M, Mutti A., Mapelli S, Civenni G, Kokanovic A, Merulla J, Perez-Escudero J., Costales P, Moris F, Catapano CV, Carbone G  
Eur Urol Oncol. 2018 DOI: https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.08.024

**Structural Biology of STAT3 and Its Implications for Anticancer Therapies Development**  
Sgrignani J, Garofalo M, Matkovic M, Merulla J, Catapano CV, Cavalli A  
Int J Mol Sci. 2018 May 28;19(6). pii: E1591. doi: 10.3390/ijms19061591. Review. PubMed PMID: 29843450; PubMed Central PMCID: PMC6032208

**Overview of Genetically Engineered Mouse Models of Prostate Cancer and Their Applications in Drug Discovery**  
Civenni G, Carbone GM, Catapano CV  
Curr Protoc Pharmacol. 2018 Jun;81(1):e39. doi: 10.1002/cpph.39. Epub 2018 Jun 7. PubMed PMID: 29927081

**PQR309 is a novel dual PI3K/mTOR inhibitor with pre-clinical antitumor activity in lymphomas as a single agent and in combination therapy**  
Tarantelli T\*, Gaudio E\*, Arribas AJ, Kwee I, Hillmann P, Rinaldi A, Cascione L, Spriano F, Bernasconi E, Guidetti F, Carrassa L, Bordone Pittau R, Beaufils F, Ritschard R, Rageot D, Sele A, Dossena B, Rossi FM, Zucchetto A, Taborelli M, Gattei V, Rossi D, Stathis A, Stussi G, Broggin M, Wymann MP, Wicki A, Zucca E, Cmilianovic V, Fabbro D, Bertoni F(\*, equally contributed)  
Clinical Cancer Research: 2018 Jan 1;24(1):120-129

**Bromodomain and Extra-Terminal Domain Inhibition Modulates the Expression of Pathological-**

**ly Relevant MicroRNAs in Diffuse Large B-Cell Lymphoma**  
Mensah AA\*, Cascione L\*, Gaudio E, Tarantelli C, Bomben R, Bernasconi E, Zito D, Lampis A, Hahne JC, Rinaldi A, Stathis A, Zucca E, Kwee I, Gattei V, Valeri N, Riveiro ME, Bertoni F  
Haematologica 2018 Volume 103(12):2049-2058 (\*, equally contributed)

**The BET Bromodomain inhibitor birabresib in mantle cell lymphoma: in vivo activity and identification of novel combinations to overcome adaptive resistance (\*, equally contributed)**  
Tarantelli C\*, Bernasconi E\*, Gaudio E, Cascione L, Restelli V, Arribas A, Spriano F, Rinaldi A, Mensah AA, Kwee I, Ponzone M, Zucca E, Carrassa L, Riveiro ME, Rezai K, Stathis A, Cvitkovic E, Bertoni F  
ESMO Open 2018 Sep 26;3(6):e000387 http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000387

**New molecular and therapeutic insights into canine diffuse large B cell lymphoma elucidates the role of the dog as a model for human disease**  
Aresu L\*, Ferraresso S, Marconato L, Cascione L, Napoli S, Gaudio E, Kwee I, Tarantelli C, Testa A, Maniaci C, Ciulli A, Hillmann P, Bohnacker T, Wymann MP, Comazzi S, Milan M, Riondato F, Dalla Rovere G, Giantin M, Giannuzzi D, Bertoni F(\*, co-senior authors)  
Haematologica 2018 Dec 13. pii: haematol.2018.207027. doi: 10.3324/haematol.2018.207027. [Epub ahead of print]

**miRNAs involvement in the pathogenesis of Richter's syndrome**  
Van Roosbroeck K, Bayraktar R, Calin S, Bloehdorn J, Dragomir MP, Okubo K, Bertilaccio MTS, Zupo S, You MJ, Gaidano G, Rossi D, Chen S-S, Chiorazzi N, Thompson P, Ferrajoli A, Bertoni F, Stilgenbauer S, J. Keating MJ, Calin GA  
Haematologica 2018 Nov 8. pii: haematol.2018.203828. doi: 10.3324/haematol.2018.203828. [Epub ahead of print]

**Trabectedin is a novel chemotherapy agent for diffuse large B cell lymphoma**  
Spriano F\*, Chung E\*, Panini N, Cascione L, Rinaldi A, Erba E, Stathis A, D'Incalci M, Bertoni F^, Gatta R^ (\*, equally contributed; ^, co-senior authors)  
British Journal of Haematology 2018 Apr 2. doi: 10.1111/bjh.15212. [Epub ahead of print]

**In vitro demonstration of synergism with pixantrone**

**combined with targeted agents in lymphomas**  
Tarantelli C, Gaudio E, Cascione L, Stathis A, Zucca E, Bertoni F  
British Journal of Haematology 2018 Dec 19. doi: 10.1111/bjh.15727. [Epub ahead of print]

**Population-based outcome analysis of diffuse large B-cell lymphoma in people living with HIV infection and competent individuals**  
Conconi A, Zucca E, Margiotta-Casaluci G, Darling K, Hasse B, Battagay M, Staehelin C, Novak U, Schmid P, Scherrer A, Dirnhofner S, Kwee I, Nassi L, Cavalli F, Gaidano G, Bertoni F\*, Bernasconi E\* and the Swiss HIV Cohort study (SHCS)  
Hematological Oncology 2018 Dec;36(5):757-764. (\*, co-senior authors)

**cuRnet: an R package for graph traversing on GPU**  
Bonnici V, Busato F, Aldegheri S, Akhmedov M, Cascione L, Arribas Carmena A, Bertoni F, Bombieri N, Kwee I, Giugno R  
BMC Bioinformatics 2018 Oct 15;19(Suppl 10):356. doi: 10.1186/s12859-018-2310-3

**Validation of epigenetic mechanisms regulating gene expression in canine B-cell lymphoma: an in vitro and in vivo approach**  
Da Ros S., Aresu L, Ferraresso S, Zorzan E, Gaudio E, Bertoni F, Dacasto M, Giantin M  
PLOS One 2018 Dec 11;13(12):e0208709. doi: 10.1371/journal.pone.0208709. eCollection 2018

**Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution and residual disease in classical Hodgkin lymphoma**  
Spina S, Bruscazzin A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, Manzoni M, Condoluci A, Arribas A, Terzi-Di-Bergamo L, Locatelli SL, Cupelli E, Ceriani L, Moccia AA, Stathis A, Nassi L, Deambrogi C, Diop F, Guidetti F, Cocomazzi A, Annunziata S, Rufini V, Giordano A, Neri A, Boldorini R, Gerber B, Bertoni F, Mihele Ghielmini M, Stüssi G, Santoro A, Cavalli F, Zucca E, Larocca LM, Gaidano G, Hohaus S, Carlo-Stella C, Rossi D  
Blood 2018 May 31;131(22):2413-2425

**Circulating tumor DNA as a liquid biopsy in plasma cell dyscrasias**  
Gerber B\*, Manzoni M\*, Spina V, Bruscazzin A, Lionetti M, Fabris S, Barbieri M, Ciceri G, Pompa A, Forestieri G, Lerch E, Servida P, Bertoni F, Zucca E, Ghielmini M, Cortelezzi A, Cavalli F, Stussi G, Baldini L, Rossi D, Neri A (\*, equally contributed)  
Haematologica 2018 Jun;103(6):e245-e248

**Chemical stresses fail to mimic the unfolded protein response resulting from luminal load with unfolded polypeptides**  
Bergmann TJ, Fregno I, Fumagalli F, Rinaldi A, Bertoni F, Boersma PJ, Picotti P, Molinari M  
The Journal of Biological Chemistry 2018 Apr 13;293(15):5600-5612 [Epub ahead of print]

**Inhibition of Chk1 and Wee1 as a new therapeutic approach in diffuse large B cell lymphomas with Myc deregulation**  
Restelli V\*, Vagni M\*, Arribas A, Bertoni F, Damia G & Carrassa L(\*, equally contributed)  
British Journal of Haematology. 2018, 181, 122–151

**IRF4 mediates the oncogenic effects of STAT3 in Anaplastic Large Cell Lymphomas**  
Bandini C, Pupuleku A, Spaccarotella E, Pellegrino E, Wang R, Vitale N, Duval C, Cantarella D, Rinaldi A, Provero P, Di Cunto F, Medico E, Bertoni F, Inghirami G, Piva R  
Cancers (Basel) 2018 Jan 18;10(1). pii: E21. doi: 10.3390/cancers10010021

**Combining ibrutinib with Chk1 inhibitors synergistically targets mantle cell lymphoma cell lines**  
Restelli V, Lupi M, Vagni M, Chilà R, Bertoni F, Damia G, Carrassa L  
Targeted Oncology 2018 Apr;13(2):235-245

**MicroRNA Profiling of Salivary Duct Carcinoma Versus Her2/Neu Overexpressing Breast Carcinoma Identify miR-10a as a Putative Breast Related Oncogene**  
Balatti V, Oghumu S, Bottoni A, Maharry K, Cascione L, Fadda P, Parwani A, Croce C, Iwenofu OH  
Head Neck Pathol. 2018 Sep 26. doi: 10.1007/s12105-018-0971-x

**Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma**  
Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, Di Rocco A, Conconi A, Stathis A, Cavalli F, Bellei M, Cozens K, Porro E, Giovanella L, Johnson PW, Zucca E  
Blood. 2018 132:179-186

**A polysome-based microRNA screen identifies miR-24-3p as a novel pro-migratory miRNA in mesothelioma**  
Oliveto S, Alfieri R, Miluzio A, Scagliola A, Seclì RS, Gasparini P, Grosso S, Cascione L, Mutti L, Biffo S  
Cancer Res. 2018 Oct

**MIR21 Drives Resistance to Heat Shock Protein 90 Inhibition in Cholangiocarcinoma**

Lampis A, Carotenuto P, Vlachogiannis G, Cascione L, Hedayat S, Burke R, Clarke P, Bosma E, Simbolo M, Scarpa A, Yu S, Cole R, Smyth E, Mateos JF, Begum R, Hezelova B, Eltahir Z, Wotherspoon A, Fotiadis N, Bali MA, Nepal C, Khan K, Stubbs M, Hahne JC, Gasparini P, Guzzardo V, Croce CM, Eccles S, Fassan M, Cunningham D, Andersen JB, Workman P, Valeri N, Braconi C  
Gastroenterology. 2018 Mar;154(4):1066-1079

**The receptor protein tyrosine phosphatase PTPRJ negatively modulates the CD98hc oncoprotein in lung cancer cells**

D'Agostino S, Lanzillotta D, Varano M, Botta C, Baldrini A, Bilotta A, Scalise S, Dattilo V, Amato R, Gaudio E, Paduano F, Palmieri C, Iuliano R, Perrotti N, Indiveri C, Fusco A, Gaspari M, Trapasso F  
Oncotarget. 2018 May 4;9(34):23334-23348

**BET proteins as targets for anti-cancer treatment**

Stathis A, Bertoni F  
Cancer Discovery 2018 Jan;8(1):24-36

**Pixantrone: novel mode of action and clinical readouts**

Minotti G, Han H, Cattani V, Egorov A, Bertoni F  
Expert Review of Hematology 2018 Jul; 11(7): 587-598

**T-Cell Leukemia/Lymphoma 1 (TCL1): an oncogene regulating multiple signaling pathways**

Paduano F\*, Gaudio E\*, Mensah AA, Pinton S, Bertoni F, Trapasso F (\*, equally contributed)  
Frontiers in Oncology 2018 Aug 13;8:317

**Recent advances in understanding the biology of marginal zone lymphoma**

Bertoni F\*, Rossi D\* & Zucca E (\*, equally contributed)  
F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):406 (doi: 10.12688/f1000research.13826.1)

**Eric recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation**

Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, Kater AP, Niemann CU, Gonzalez D, Davi F, Gonzalez Diaz M, Moreno C, Gaidano G, Stamatopoulos K, Rosenquist R, Stilgenbauer S, Ghia P, Pospisilova S; European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (ERIC) — TP53 network

Leukemia. 2018 May;32(5):1070-1080

**Biology and treatment of Richter Syndrome**

Rossi D, Spina V, Gaidano G  
Blood. 2018 Jun 21;131(25):2761-2772

**Age-related clonal hematopoiesis and monoclonal B-cell lymphocytosis/chronic lymphocytic leukemia: a new association?**

Condulci A, Rossi D  
Haematologica. 2018 May;103(5):751-752

**Foreword**

Rossi D, Zucca E  
Eur J Intern Med. 2018 Dec;58:1. doi: 10.1016/j.ejim.2018.11.006

**Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study**

Iannitto E, Bellei M, Amorim S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, Haioun C, Mancuso S, Bouabdallah K, Gressin R, Tripodo C, Traverse-Glehen A, Baseggio L, Zupo S, Stelitano C, Castagnari B, Patti C, Alvarez I, Liberati AM, Merli M, Gini G, Cabras MG, Dupuis J, Tessoulin B, Perrot A, Re F, Palombi F, Gulino A, Zucca E, Federico M, Thieblemont C  
Br J Haematol. 2018 Dec;183(5):755-765. doi: 10.1111/bjh.15641

**Report of the 14th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) closed workshop on future design of clinical trials in lymphomas**

Stathis A, Iasonos A, Seymour JF, Thieblemont C, Ribrag V, Zucca E, Younes A  
Clin Cancer Res. 2018 2018 Jul 1;24(13):2993-2998. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3021

**Toward a Risk-Tailored Therapeutic Policy in Mantle Cell Lymphoma**

Condulci A, Rossi D, Zucca E, Cavalli F  
Curr Oncol Rep. 2018 Aug 22;20(10):79. doi: 10.1007/s11912-018-0728-4

**Novel acquisitions on biology and management of transformed follicular lymphoma**

Minoia C, Zucca E, Conconi A  
Hematol Oncol. 2018 Mar 30. doi: 10.1002/hon.2508. [Epub ahead of print]

**In vitro demonstration of synergism with pixantrone combined with targeted agents in lymphomas**

Tarantelli C, Gaudio E, Cascione L, Stathis A, Zucca E, Bertoni F  
Br J Haematol. 2018 Dec 19. doi: 10.1111/bjh.15727. [Epub ahead of print]

Impressum  
Istituto oncologico di ricerca  
Institute of Oncology Research

Via Vincenzo Vela 6  
6500 Bellinzona  
tel + 41 91 820 0322  
fax + 41 91 820 0305  
e-mail info@ior.usi.ch  
web www.ior.usi.ch

Progetto grafico  
Graphic design  
Servizio grafica

Fotografie  
Photos  
Alessandro Crinari

Stampa e confezione  
Printing and binding  
Tipografia Cavalli, Tenero

© 2019  
Istituto  
oncologico  
di  
ricerca



# IOR Rapporto scientifico Scientific Report