

IOR

Rapporto

annuale

Annual

Report



10 Gruppi di ricerca
Research Groups

28 Persone
People

32 Dati finanziari 2021
Financial Data 2021

38 Pubblicazioni 2021
Publications 2021

44 Associazione
studentesca IOR
IOR International
Students Union



Prefazione Foreword Franco Cavalli

Il 2021 ha comportato grandi sfide per tutti. La situazione pandemica ha condizionato le attività economiche in generale ma, grazie anche a severe misure di prevenzione, il numero di casi Covid in Istituto è stato contenuto. Fortunatamente dunque l'impatto sulle attività di ricerca allo IOR è stato tutto sommato modesto, malgrado qualche necessario adattamento e parziale riduzione di alcune attività. L'altissima qualità della ricerca scientifica svolta dai laboratori IOR ha portato a diversi successi, riconoscimenti e premi nazionali e internazionali per le Direttrici e i Direttori di laboratorio, con preziosi contributi finanziari per le ricerche in corso e i progetti futuri. Il bilancio e il conto economico dettagliati sono riportati al termine di questo rapporto annuale.

La nascita della nuova Casa della scienza e di Bios⁺

I progetti di ricerca sono condotti sempre più spesso in stretta collaborazione con altri istituti ed enti, sinergia favorita dalla nuova sede che ospita i laboratori di ricerca dell'Istituto di ricerca in biomedicina (IRB), i Laboratori di ricerca traslazionale dell'Ente Ospedaliero Cantonale e appunto lo IOR. Il 2021 è stato caratterizzato infatti dall'inaugurazione della nuova sede comune, non solo la Casa della scienza, ma anche la Casa delle persone, nell'accezione voluta dal compianto Arch. Galfetti, che ha ideato questo magnifico edificio quale luogo di incontro e di proficuo scambio di idee e progetti tra professionisti di molteplici formazioni e diversa provenienza culturale. Ringraziamo tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione della Casa della scienza: i progettisti, i costruttori, gli artigiani, la Direzione IRB, la Direzione IOR, il Lab Manager Dr. Rinaldi, le collaboratrici e i collaboratori, nonché coloro che in varie forme hanno sostenuto e finanziato il progetto, le installazioni e i macchinari, contribuendo a realizzare questo fiore all'occhiello della tecnica a servizio della ricerca scientifica. Bios⁺, Centro di ricerche biomediche della Svizzera italiana, è l'associazione senza scopo di lucro fondata il 21 luglio 2021, di cui fanno parte IRB e IOR. L'associazione, che ha come motto "La scienza che aiuta", ha lo scopo di promuovere, sostenere e coordinare le attività di ricerca scientifica e di insegnamento dei propri membri. Uno dei tasselli a sostegno di questa strategia è la nuova sede del centro di ricerca sulle scienze della vita di livello nazionale e internazionale. In occasione dell'inaugurazione del nuovo edificio, IOR ha pubblicato il proprio nuovo sito Internet grazie a una nuova figura professionale di Communication Specialist della Fondazione. Tramite il sito, e con una presenza costante e professionale sui media e social media, IOR vuole rendere maggiormente partecipi non solo gli specialisti, bensì anche il grande pubblico, alle proprie attività scientifiche. Per maggiori dettagli: www.ior.usi.ch

Le persone che rendono possibile "La scienza che aiuta"
Il filo conduttore di questo rapporto annuale vuole porre l'accento sull'impegno delle persone: le ricercatrici e i ricercatori, le collaboratrici e i collaboratori della Fondazione IOR, di IELSG, di ICML e dell'Istituto IOR, i finanziatori, i progettisti, gli artigiani, i fornitori, i rappresentanti delle istituzioni e i finanziatori, insomma tutte quelle persone che in qualunque modo e in qualsiasi forma supportano le attività di ricerca e continuano a fare in modo che "La Scienza che aiuta" diventi una realtà concreta e tangibile nell'applicazione clinica delle ricerche e delle scoperte destinate a migliorare la qualità delle cure e la qualità di vita dei pazienti oncologici. Le ricercatrici e i ricercatori IOR vantano percorsi accademici e professionali d'eccellenza nei migliori atenei e nei migliori istituti di ricerca a livello mondiale. Provengono dalla Svizzera, dall'Europa, ma anche dall'Asia, soprattutto Cina e India. Questa comunità scientifica multiculturale è in costante fermento e permette di instaurare collaborazioni di fonda-

mentale importanza con il mondo scientifico e accademico nazionale e internazionale. Anche i relatori del programma dottorale erogato da IOR, sia di provenienza svizzera, sia internazionale, sono leader riconosciuti nell'ambito della ricerca e della cura dei tumori. Le nuove tecnologie e il grande impegno degli organizzatori hanno permesso di tenere i vari seminari in modalità virtuale, mantenendo dunque vivo il programma di formazione scientifica dei dottorandi. L'affiliazione dello IOR all'Università della Svizzera italiana (USI) vede da sempre la nomina di alcuni Direttori di laboratorio quali Professori USI: i Prof. Bertoni, Catapano, Rossi, Theurillat e Alimonti, quest'ultimo nominato recentemente anche Professore presso l'ETH di Zurigo.

International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)
La pandemia ha costretto il comitato organizzativo a trasferire online tutte le attività legate al prestigioso congresso ICML, organizzato a Lugano dalla Fondazione ogni due anni. Gli sforzi e gli investimenti per affrontare questa nuova sfida sono stati immensi. Il successo riscontrato ha però ripagato partecipanti e organizzatori, a cui vanno i ringraziamenti della Fondazione per l'impegno profuso. Per maggiori dettagli: www.icml.ch

International Extrano-dal Lymphoma Study Group (IELSG)
I linfomi extranodali rappresentano circa il 40% di tutti i linfomi maligni. Le loro diverse forme sono relativamente rare e possono essere studiate solo da una rete che coinvolga molteplici istituti di ricerca. IELSG ha avuto un enorme successo: con il coordinamento del Prof. Emanuele Zucca e dell'ufficio operativo situato all'Istituto Oncologico della Svizzera italiana (IOSI) di Bellinzona, quasi 300 istituzioni in 4 continenti partecipano a questi studi, che hanno generato una cinquantina di lavori scientifici pubblicati in riviste molto importanti. I particolari possono essere reperiti nel sito: www.ielsg.org

Prospettive di sviluppo e progetti futuri della Fondazione e dell'Istituto IOR
Durante il 2021 ha avuto luogo la selezione di una nuova Direttrice di laboratorio, individuata nella Dott.ssa Arianna Baggioolini, che inizierà la propria attività presso IOR nel corso del 2022. La Dott.ssa Baggioolini è attualmente attiva presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, e la sua ricerca è focalizzata nell'ambito del melanoma, nuovo asse di ricerca che si aggiungerà a quelli già presenti in IOR, ossia biologia dei tumori, genomica, oncologia molecolare, terapie sperimentali. In conclusione non mi resta che ringraziare nuovamente tutte le ricercatrici e i ricercatori, le collaboratrici e i collaboratori, le sostenitrici e i sostenitori, in particolare la Signora Flora Gruner, per il loro grande impegno. Mi auguro che il prossimo anno possa riservarci nuove grandi sfide e soddisfazioni, a conferma dell'importanza de "La scienza che aiuta".



Prof. Franco Cavalli
President Foundation IOR
Bellinzona, May 2022

The year 2021 brought great challenges for everyone. The pandemic situation affected the economic activity in general but, also thanks to strict preventive measures, the number of Covid cases in the Institute was contained. Fortunately, therefore, the impact on research activities at the IOR was all in all modest, despite some necessary adjustments and partial reduction of some activities.

The very high quality of the scientific research carried out by the IOR laboratories led to several national and international successes, recognitions and awards for the Group Leaders, with valuable contributions to ongoing research and future projects. Detailed financial data is provided at the end of this annual report.

The new House of Science and Bios⁺

Research projects are increasingly conducted in close collaboration with other institutes and entities, a synergy favored by the new building that houses the research laboratories of the Institute for Research in Biomedicine (IRB), the Translational research laboratories of the Ente Ospedaliero Cantonale and the IOR. The year 2021 was in fact characterized by the inauguration of the new common headquarters, not only the *House of Science*, but also the *House of people*, in the meaning wanted by the late Arch. Galfetti, who designed this beautiful building as a meeting place, a place for a fruitful exchange of ideas and projects between professionals of many cultural backgrounds and education.

We would like to thank all those who contributed to the realization of the *House of Science*: the designers, the builders, the craftsmen, the IRB Direction, the IOR Direction, the Lab Manager Dr. Rinaldi, the collaborators, as well as those who in various ways supported and financed

the project, the installations and the machinery, contributing to the realization of this flagship of technology at the service of scientific research.

Bios⁺, Bellinzona Institutes of Science, is a non-profit association founded on July 21, 2021, of which IRB and IOR are members. With its motto "the Science that helps", the association aims to promote, support and coordinate the scientific research and teaching activities of its members. One of the pieces supporting this strategy is the new home of the nationally and internationally renowned life sciences research center. On the occasion of the inauguration of the new building, IOR launched its new website thanks to the new professional figure of Communication Specialist of the Foundation.

Through the new site, and with a constant and professional presence on the media and social media, the IOR wants to make not only specialists, but also the general public, more aware of its scientific activities. For more details: www.ior.usi.ch



The people who make it possible "the Science that helps"

The theme of this annual report wants to emphasize the commitment of people: the researchers, the collaborators of the IOR Foundation, IELSG, ICML and IOR Institute, the funders, the designers, the artisans, the suppliers, the representatives of the institutions and funding bodies. All people who in any way and form support the research activities and ensure that "the Science that helps" becomes a concrete and tangible reality in the clinical application of research and discoveries aimed at improving the quality of care and the quality of life for cancer patients. IOR researchers have academic and professional backgrounds of excellence in the best universities and research institutions worldwide. They come from Switzerland and Europe, but also from Asia, especially China and India. This multicultural scientific community is in a constant turmoil and facilitates the creations of crucial collaborations with the national and international scientific and academic community.

The speakers of the

doctoral program provided by the IOR are also internationally recognized leaders in the field of cancer research and treatment. New technologies and the great commitment of the organizers have made it possible to hold the various seminars in virtual mode, thus keeping the scientific training program of the doctoral students alive.

The affiliation of the IOR to the Università della Svizzera italiana (USI) has always seen the appointment of some Group Leaders to USI Professors: Prof. Bertoni, Catapano, Rossi, Theurillat and Alimonti, the latter recently also appointed Professor at the ETH in Zurich.

International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)

The pandemic forced the organizing committee to transfer online all activities related to the prestigious ICML conference, organized in Lugano by the Foundation every two years. The efforts and investments to face this new challenge were immense. Nonetheless the success repaid participants and organizers, to whom go the thanks of the Foundation for their efforts. For further details:

www.icml.ch

International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)

Extranodal lymphomas represent about 40% of all malignant lymphomas. Their diverse forms are relatively rare and can only be studied by a network involving multiple research institutions. IELSG has been very successful: under the coordination of Prof. Emanuele Zucca and the operative office located at the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) in Bellinzona, almost 300 institutions in 4 continents are participating in these studies, which have generated about 50 scientific papers published in very important journals. Details can be found on the website:

www.ielsg.org

Development perspectives and future projects of the Foundation and the IOR Institute

During 2021, the selection of a new Laboratory Director took place: we are pleased to announce that Dr. Arianna Baggio, will start her activity at the IOR in 2022. Dr. Baggio, is currently working at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, and her research focuses on the field of melanoma, a new axis of research that will be added to those already present in IOR, namely tumor biology, genomics, molecular oncology, experimental therapies. In conclusion, I would like to thank once again all the researchers, collaborators and supporters, especially Mrs. Flora Gruner, for their great commitment. I hope that next year will reserve us great new challenges and satisfactions, thus confirming the importance of "the Science that helps".



Prefazione Foreword Carlo Catapano

Un anno di sfide e di successi

Il 2021 è stato un anno di particolari sfide legate alla pandemia, ma anche un anno di importanti successi per lo IOR e la comunità scientifica in Ticino, che qui voglio riassumere in breve.

La nuova casa

A novembre del 2021 è stata inaugurata a Bellinzona la nuova sede degli Istituti IOR, IRB e dei Laboratori di ricerca traslazionale dell'Ente Ospedaliero Cantonale (LRT-EOC). Si è quindi concluso il lungo percorso di progettazione e realizzazione della Casa comune per la ricerca. La struttura ideata dall'architetto Galfetti e dal suo team è un edificio per molti aspetti all'avanguardia. La nuova struttura accoglie laboratori, uffici, strutture di supporto e attrezzature scientifiche di eccellenza che sostengono il lavoro dei ricercatori. Soprattutto, per la prima volta i ricercatori del settore della biomedicina dei vari Istituti attivi in Ticino sono raccolti sotto un unico tetto, creando una notevole massa critica e un chiaro punto di riferimento per altri centri di ricerca.

Bios⁺

Grazie alle sinergie create nel corso di quasi due decenni e al lavoro di squadra delle Fondazioni IOR e IRB, nel 2021 è stata costituita l'associazione Bellinzona Institutes of Science (Bios⁺). Bios⁺ riunisce lo IOR e l'IRB e ha lo scopo di coordinare e facilitare le attività di ricerca dei due Istituti. In senso più ampio, Bios⁺ si propone di promuovere la ricerca in biomedicina e, in particolare, nei campi dell'oncologia e dell'immunologica in Ticino e nella Svizzera italiana, creando le basi per collaborazioni e programmi congiunti a livello locale, nazionale e internazionale. L'obiettivo comune dei ricercatori che lavorano sotto l'ombrellone di Bios⁺ è soprattutto lo sviluppo de "La Scienza che aiuta", come indicato nel motto che sintetizza il programma dell'associazione.

La ricerca

I temi, i risultati e i successi della ricerca sono descritti nei profili dei singoli gruppi attivi allo IOR. Attualmente, lo IOR ospita sette gruppi di ricerca, cui se ne aggiungeranno altri due nel 2022-2023.

Le linee principali su cui si è sviluppata la ricerca allo IOR fin dal suo esordio nel 2003 sono, da una parte, i tumori solidi, quali il cancro alla prostata e al seno, e dall'altra le neoplasie ematologiche e i linfomi.

Tuttavia, sinergie e collaborazioni sono le parole chiave fondamentali che uniscono i ricercatori dell'Istituto in un continuo e produttivo scambio di informazioni e iniziative congiunte. Altro elemento importante è l'approccio multidisciplinare del lavoro svolto allo IOR con intense collaborazioni con ricercatori di base e clinici all'IRB, allo IOSI, all'EOC e all'USI, oltre a una vasta rete di collaboratori in vari centri di ricerca nazionali e internazionali. La qualità e il livello della ricerca condotta allo IOR è dimostrata dalla rilevanza e dal numero delle pubblicazioni scientifiche sulle riviste più prestigiose del settore e dall'entità dei finanziamenti competitivi ottenuti dai ricercatori, in

costante crescita nel corso degli ultimi anni. Un ulteriore elemento di sviluppo dell'attività di ricerca sarà dato dalla condivisione di programmi e dall'avvio di numerosi progetti congiunti tra i gruppi dello IOR e dell'IRB nei campi di interesse comune dell'oncologia, delle malattie infettive e dell'immunologia.

Le persone

Un tema centrale da sottolineare in questo anno di transizione in una nuova realtà e ambiente lavorativo sono le persone che costituiscono il fulcro reale dell'Istituto. Mi riferisco a tutti coloro – ricercatori, studenti e collaboratori – che con il loro contributo nei diversi ambiti di competenza danno vita a tutto questo. "La Scienza che aiuta" parte dal loro impegno quotidiano e i risultati ottenuti si basano sul lavoro, sulle capacità e sulla perseveranza delle collaboratrici e dei collaboratori. Buona parte del personale scientifico è rappresentato da studenti – studenti di dottorato, bachelor e master – e da giovani ricercatori che provengono da vari paesi per completare il loro percorso accademico e perfezionare la loro formazione scientifica e professionale presso il nostro Istituto a Bellinzona. La loro presenza arricchisce la nostra comunità con il loro entusiasmo, capacità e dedizione. La presenza di studenti, dottorandi e post-dottorandi è favorita anche dalla partecipazione dello IOR a programmi internazionali per la formazione di giovani

ricercatori nelle scienze biomediche e nell'oncologia sperimentale e clinica. Per il loro impegno, un grazie speciale va alle colleghes e ai colleghi che dirigono i laboratori di ricerca dello IOR - Giuseppina, Arianna, Francesco, Davide, Jean-Philippe e Andrea. Con i loro brillanti risultati scientifici e il loro lavoro di guida dei rispettivi gruppi di ricerca assicurano il continuo successo dell'Istituto. A nome di tutti i membri dello IOR, desidero inoltre esprimere la nostra gratitudine al Presidente Franco Cavalli, ai membri del Consiglio di Fondazione IOR e ai membri del Comitato Scientifico per il loro sostegno e la loro guida costante. Infine, un grazie di cuore va dall'intera comunità dello IOR alla Signora Flora Gruner e a tutte le sostenitrici e sostenitori che con il loro supporto hanno generosamente permesso la continua crescita dell'Istituto.



Carlo Catapano
Director IOR
Bellinzona, May 2022

A year of challenges and successes

The year 2021 was particularly challenging due to the pandemic, but also a year of significant successes for the IOR and the scientific community in Ticino that I want to summarize here briefly.

The new house

In November 2021, the new headquarters of the IOR, IRB, and Translational research laboratories of the Ente Ospedaliero Cantonale (LRT-EOC) were inaugurated in Bellinzona. The long planning and realization process of the joint house for research has been concluded. The structure designed by the architect Galfetti and his team is a state-of-the-art building. The new structure houses laboratories, offices, support facilities, and scientific equipment of excellence that support the work of our researchers. Above all, for the first time, biomedical researchers from the various institutes active in Ticino are gathered under one roof, creating a significant critical mass and a clear point of reference for other research centers.

Bios⁺

Thanks to the synergies created over almost two decades and the teamwork of the IOR and IRB Foundations, the Bellinzona Institutes of Science (Bios⁺) association was formed in 2021. Bios⁺ brings together the IOR and the IRB and aims to coordinate and facilitate the research activities of the two Institutes. In a broader sense, Bios⁺ aims to promote research in biomedicine, particularly in the oncology and immunology fields, in Ticino and the Italian part of Switzerland, creating the basis for collaborations and joint programs at local, national, and international levels. The common goal of the researchers working under the umbrella of Bios⁺ is the development of "the Science that helps", which represents the association's motto.



Research

Research topics, accomplishments, and successes are described in the profiles of individual groups active at the IOR. The IOR hosts seven research groups, with two more to be added in 2022-2023. The main lines of research at the IOR since its inception in 2003 are, on the one hand, solid tumors, such as prostate and breast cancer, and, on the other hand, hematological neoplasms and lymphomas. However, synergies and collaborations are the keywords that unite the Institute's researchers in a continuous and productive exchange of information and joint initiatives. Another important element is the multidisciplinary approach of the work carried out at the IOR with intense collaborations with basic and clinical researchers at IRB, IOSI, EOC, and USI, as well as a large network of collaborators in various national and international research centers. The quality and level of the research conducted at the IOR is demonstrated by the relevance and number of scientific publications in the field's most prestigious journals and by the amount of competitive

funding obtained by researchers, which has been steadily increasing in recent years. A further element of the development of the research activity will be given by the sharing of programs and the start of several joint projects between the IOR and the IRB groups in the fields of common interest of oncology, infectious diseases, and immunology.

People

A central theme to emphasize in this year of transition into a new reality and working environment is the people who constitute the real core of the Institute. I am referring to all those - researchers, students and collaborators - who give life to all this with their contribution to various fields of competence. "The Science that helps" starts from their daily commitment, and the results obtained are based on our collaborators' work, skills, and perseverance. A large part of the scientific staff consists of students - doctoral, bachelor, and master's students - and young researchers who come from various countries to complete their academic careers and perfect their scientific and professional training at our Institute in Bellinzona. They enrich our community with their enthusiasm, skills, and dedication. The presence of students, doctoral students, and post-doctoral fellows is also favored by the participation of the IOR in international programs for the training of young researchers in biomedical sciences and experimental and clinical oncology.

For their efforts, special thanks go to the colleagues who lead the research laboratories at the IOR - Giuseppina, Arianna, Francesco, Davide, Jean-Philippe, and Andrea. With their brilliant scientific achievements and their work in leading their respective research groups, they ensure the continued success of the Institute.

On behalf of all the members of the IOR, I would also like to express our gratitude to President Franco Cavalli, the members of the IOR Foundation Board, and the members of the Scientific Board for their constant support and guidance. Finally, a heartfelt thank you goes from the entire IOR community to Mrs. Flora Gruner and all the donors whose support has generously enabled the Institute's continued growth.

Gruppi di ricerca Research Groups







Gruppo di ricerca
Team

Direttore di laboratorio
Group Leader:
Andrea Alimonti MD

Dopo l'ottenimento della laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Roma "La Sapienza" e la specializzazione in Oncologia all'Istituto Nazionale Tumori di Roma, Andrea Alimonti ha lavorato come Postdoc a New York e alla Harvard Medical School di Boston. Dal 2011 è Direttore del Laboratorio di Oncologia molecolare allo IOR. È Professore ordinario di Oncologia presso l'USI, Professore ordinario di Farmacologia presso l'Università di Padova e Professore ordinario di Oncologia sperimentale presso l'ETH di Zurigo. Nella sua carriera ha ottenuto importanti riconoscimenti e Grants competitivi (Swiss Bridge Award, ERC Grants, J. Steiner Cancer Research Award, Prostate Cancer Foundation Award, Award from the Benioff Initiative for Prostate Cancer Research).

Ha all'attivo oltre 100 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo:

- Scoperta di un approccio terapeutico basato sull'induzione della senescenza cellulare e della risposta immunitaria contro il tumore.
- Identificazione di un tipo di cellule immunitarie, le cellule mieloidi soppressive, in grado di promuovere la progressione del tumore prostatico e la resistenza alle terapie standard.
- Identificazione di un nuovo meccanismo di resistenza alle terapie nel tumore prostatico che coinvolge il microbiota intestinale.

After graduating in Medicine at the University of Rome "La Sapienza" and specializing in Oncology at the National Cancer Institute of Rome, he worked as a Postdoc in New York and at the Harvard Medical School in Boston. Since 2011 he is Director of the Laboratory of Molecular Oncology at the IOR. He is Full Professor of Oncology at USI, Full Professor of Pharmacology at the University of Padua and Full Professor of Experimental Oncology at ETH Zurich. During his career, he has obtained important awards and competitive Grants (Swiss Bridge Award, ERC Grants, J. Steiner Cancer Research Award, Prostate Cancer Foundation Award, Award from the Benioff Initiative for Prostate Cancer Research).

Andrea Alimonti is the author of over 100 scientific publications and his major contributions include:

- Discovery of a therapeutic approach based on the induction of cellular senescence and immune response against the tumor.
- Identification of an immune cell type, the myeloid suppressor cells, that can promote prostate cancer progression and resistance to standard therapies.
- Identification of a novel mechanism of therapy resistance in prostate cancer involving the gut microbiota.

Membri del laboratorio
Members

Giuseppe Attanasio, Lab Technician – Nicolò Bancaro, PhD Student – Daniela Brina, PostDoc – Bianca Calì, PostDoc – Francesca Cogo, Visiting Student – Manuel Colucci, PhD Student – Federico Gianfanti, PhD Student – Andri Hidber, Visiting Student – Cédric Iseli, Visiting Student – Ping Lai, PhD Student – Yingrui Li, PhD Student – Lei Liu, PostDoc – Laura Marandino, Visiting Research Fellow – Emiliano Pasquini, Lab Technician and Lab Manager – Nicolò Pernigoni, PhD Student – Adele Asia Ponzoni, Visiting Student – Shi Qiu, Visiting Research Fellow – Elena Ricci, Visiting Student – Pan Song, Visiting Research Fellow – Martina Troiani, PhD Student – Aurora Valdata, Visiting Student – Angelica Varesi, Visiting Student

Tema della ricerca

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

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

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

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

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

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

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

Research Focus

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

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

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

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

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

Study of the prostate tumor microenvironment and tumor immune response

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

Gruppi di ricerca
Research Groups

Francesco Bertoni
MD

Genomica dei linfomi
Lymphoma Genomics



Francesco Bertoni è Vicedirettore dello IOR e direttore del gruppo Genomica dei linfomi.

Dal 2019 è Professore titolare all'USI e Medico Consulente di Ricerca presso lo IOSI dal marzo 2020.

È attivo nel Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro (SAKK), nel quale è Presidente del Gruppo Linfomi e membro del gruppo Nuovi Sviluppi Terapeutici. Dal 2019 è Presidente del Comitato organizzativo locale dell'International Conference on Malignant Lymphoma (ICML).

È autore di oltre 300 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo:

- Scoperta del ruolo di una serie di geni e meccanismi coinvolti nello sviluppo di tumori linfoidi.
- Identificazione di nuove molecole per la cura dei linfomi.
- Studi sui meccanismi di resistenza a terapie mirate.

Francesco Bertoni is the Deputy Director of the IOR and the Group Leader of the Lymphoma Genomics group.

From 2019, he is Full Professor at USI and since March 2020 he is Research Consultant Doctor at the IOSI.

He is active in the Swiss Cancer Clinical Research Group (SAKK), where he is President of the Lymphoma Group and member of the New Therapeutic Developments group. Since 2019, he is President of the local organizing committee of the International Conference on Malignant Lymphoma (ICML).

He is the author of more than 300 publications and his major achievements include:

- Discovery of the role of a number of genes and mechanisms involved in the development of lymphoid tumors.
- Identification of new molecules for the treatment of lymphomas.
- Studies on mechanisms of resistance to targeted therapies.

Gruppo di ricerca
Team

Direttore di laboratorio
Group Leader:
Francesco Bertoni
MD

Membri del laboratorio
Members

Jesus Alberto Arribas Carmena, Senior Investigator – Laura Barnabei, PostDoc – Eleonora Cannas, Visiting Student – Luciano Cascione, Senior Investigator – Elisa Civanelli, Lab Technician – Chiara Falzarano, Visiting Research Fellow – Chiara Folloni, Visiting Student – Francesca Guidetti, PhD Student – Layal Abo Khayal, Visiting Research Fellow – Afua Adjejwaa Mensah, Senior Investigator – Nicolas Munz, PhD Student – Sara Napoli, Senior Investigator – Patriche Perin, Visiting Student – Giulia Regazzo, Visiting Research Fellow – Giorgia Risi, Visiting Student – Giulio Sartori, PostDoc – Filippo Spriano, PostDoc – Chiara Tarantelli, PostDoc – Lisa Vicentini, Visiting Student – Fangwen Zhang, PhD Student

Tema della ricerca

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

L'attività antilinfoma degli inibitori di HDAC

Il gruppo ha testato l'inibitore pan-HDAC pracinostat su un vasto pannello di linee cellulari di linfoma, identificando le caratteristiche associate alla diversa sensibilità agli inibitori pan-HDAC (HDACi). L'analisi trascrittometrica ha rivelato un minor numero di trascritti modulati, ma un arricchimento dei geni della via antiossidante dopo il trattamento con HDACi di linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) appartenenti al sottogruppo OxPhos (Oxidative Phosphorylation) rispetto a quelli del sottogruppo BCR (B cell receptor signaling). L'inibizione farmacologica della produzione antiossidante ha ripristinato la sensibilità degli OxPhos-DLBCL a HDACi, mentre i BCR-DLBCLs non sono stati influenzati. Lo studio fornisce nuove informazioni sull'attività antilinfoma del pracinostat e identifica una risposta differenziale dei sottotipi metabolici DLBCL agli HDACi. Questo studio è stato pubblicato su Blood Advances.

Caratterizzazione di FLI1 e della sua rete trascrizionale nel linfoma diffuso a grandi cellule B

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) comprende almeno due entità principali biologicamente distinte: il sottotipo a cellule B del centro germinale (GCB) e quello a cellule B attivate (ABC). Il laboratorio di Genomica dei linfomi ha dimostrato che FLI1 è più espresso nel DLBCL GCB che nel DLBCL ABC e ha caratterizzato la sua rete trascrizionale. Integrando dati di ChIP-Seq con RNA-Seq dopo il silenziamento di FLI1 e i dati di espressione nei campioni clinici, il gruppo ha osservato che FLI1 regola direttamente una rete di geni e processi biologicamente cruciali nel GCB DLBCL. In particolare, FLI1 regola sia la via classica di NF-κB a livello trascrizionale, sia la via alternativa di NF-κB, attraverso ASB2. Questo studio, pubblicato sul Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, suggerisce che l'inibizione di FLI1 e ASB2 rappresenta un potenziale nuovo approccio terapeutico per il GCB DLBCL.

Ruolo degli RNA non codificantici nei linfomi

Il gruppo ha caratterizzato un eRNA trascritto nel super-enhancer di POU2AF1, un gene chiave per la regolazione della reazione del centro germinale. L'eRNA, denominato GECPAR (GERminal Center Proliferative Adapter RNA), è specificamente attivo durante la maturazione dei linfociti B del centro germinale, in cui agisce in trans, regolando la crescita e la differenziazione cellulare, mantenendo il programma trascrizionale del centro germinale. Il gruppo ha scoperto che GECPAR svolge un ruolo anti-proliferativo nei modelli DLBCL ed è associato a un esito clinico favorevole nei pazienti con GCB DLBCL. Questi risultati sono stati pubblicati su Hematology.

Research Focus

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

The anti-lymphoma activity of HDAC inhibitors

The group tested the pan-HDAC inhibitor pracinostat on a vast panel of lymphoma cell lines, identifying features associated with different sensitivity to pan HDAC inhibitors (HDACi). Transcriptomic analysis revealed fewer modulated transcripts but an enrichment of antioxidant pathway genes after HDACi treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the Oxidative Phosphorylation group (OxPhos) compared with DLBCL of the B-cell receptor (BCR) cluster. Pharmacologic inhibition of antioxidant production rescued sensitivity of OxPhos-DLBCLs to HDACi whereas BCR-DLBCLs were unaffected. The study provides novel insights into the anti-lymphoma activity of pracinostat and identifies a differential response of DLBCL metabolic subtypes to HDACis. This study was published in Blood Advances.

Characterization of FLI1 and its transcriptional network in diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) comprises at least two main biologically distinct entities: germinal center B-cell (GCB) and activated B-cell (ABC) subtypes. The Lymphoma genomics group showed that FLI1 is more expressed in GCB than ABC DLBCL and characterized its transcriptional network. Integrating ChIP-Seq with RNA-Seq after FLI1 silencing and expression data in clinical specimens, the group observed that FLI1 regulates directly a network of biologically crucial genes and processes in GCB DLBCL. Particularly, FLI1 regulates both the classical NF-κB pathway at the transcriptional level, and the alternative NF-κB pathway, via ASB2. This study, published in the Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, suggests that FLI1 and ASB2 inhibition represents a potential novel therapeutic approach for GCB DLBCL.

Role of non-coding RNAs in lymphomas

The group characterized an enhancer RNA (eRNA) transcribed in the super-enhancer of POU2AF1, a key gene for the regulation of germinal center reaction. The eRNA, called GECPAR (GERminal Center Proliferative Adapter RNA), is specifically active during maturation of germinal center B cells, in which it acts in trans, regulating cell growth and differentiation, maintaining the germinal center transcriptional program. The group showed that GECPAR plays an anti-proliferative role in DLBCL models and is associated with favorable clinical outcome in GCB DLBCL patients. These results were published in Hematology.

Arianna Calcinotto
PhD

**Immunoterapia del
cancro**
Cancer Immunotherapy

Arianna Calcinotto ha conseguito il dottorato di ricerca in Medicina Molecolare con lode presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano nel 2015. Nel corso della sua carriera ha lavorato come Postdoc presso l'Università Vita-Salute San Raffaele, la Mayo Clinic (Arizona, USA) e lo IOR, studiando le interazioni tra le cellule del sistema immunitario e le cellule tumorali nei tumori solidi ed ematologici e sviluppando nuove immunoterapie per il cancro.

Dal 2019 dirige il gruppo Immunoterapia del cancro presso lo IOR.

È autrice di oltre 25 pubblicazioni scientifiche. Tra i suoi principali contributi troviamo:

- Identificazione di un'associazione inaspettata tra la composizione microbica della flora intestinale e una più rapida progressione tumorale nel mieloma multiplo.
- Scoperta della connessione tra produzione di IL23 da parte di cellule mieloidi nel microambiente tumorale, la regolazione della via androgenica e la resistenza alle terapie nei pazienti affetti da tumore prostatico.
- Identificazione di un nuovo meccanismo di resistenza alle terapie nel tumore prostatico che coinvolge il microbiota intestinale.

Arianna Calcinotto received her PhD in Molecular Medicine with honors from the Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, in 2015. She worked as a Postdoc at the Università Vita-Salute San Raffaele, the Mayo Clinic (Arizona, USA), and the IOR, studying the activities between immune system cells and cancer cells in solid and hematological tumors and developing new cancer immunotherapies. As of 2019, she is Group Leader of the Cancer Immunotherapy group at the IOR.

She is the author of more than 25 scientific publications. Her major scientific achievements are:

- Study of the interactions between immune system cells and tumor cells during the development and progression of solid and hematologic cancers, developing novel immunotherapies for cancer.
- Identification of an unexpected association between the microbial composition of gut flora and more rapid tumor progression in multiple myeloma.
- Discovery of the connection between IL23 production by myeloid cells in the tumor microenvironment, regulation of the androgenic pathway, and therapy resistance in prostate cancer patients.



Gruppo di ricerca
Team

Direttrice di laboratorio
Group Leader:
Arianna Calcinotto
PhD

Membri del laboratorio
Members

Lorenzo Andreetto, Visiting Student – Letizia Boffa, Visiting Student – Anna Campagnari, Visiting Student – Laura Di Rito, Visiting Student – Rita Angela Elia, Research Associate – Cindy Garda, PhD Student – Isabella Giacomini, PhD Student – Alessia Liner, Visiting Student – Siddhartha Mukherjee, PhD Student

Tema della ricerca

La ricerca mira a identificare nuove terapie contro il cancro che sfruttano il sistema immunitario bloccando la risposta immunitaria patogena nel microambiente tumorale e comprendendo i meccanismi molecolari alla base della resistenza alla terapia e delle metastasi nel cancro al seno.

Ruolo delle cellule immunitarie di origine innata nella progressione tumorale

Il laboratorio è impegnato nell'identificazione di nuove terapie contro il cancro proponendo di bloccare la risposta immunitaria patogenica presente nel microambiente tumorale. Il principale interesse attuale è l'identificazione dei meccanismi alla base del contributo delle cellule immunitarie di origine innata nella progressione tumorale e nel favorire la resistenza alla terapia nel carcinoma mammario. Il gruppo implementa la propria esperienza in immunologia del cancro con le competenze in oncologia clinica dello IOSI. L'obiettivo finale della ricerca è di applicare queste scoperte alla clinica e sviluppare nuovi approcci terapeutici.

Caratterizzazione delle cellule mieloidi immature in campioni derivati da pazienti

Per caratterizzare più a fondo le popolazioni immunitarie infiltranti il tumore in campioni derivati dai pazienti, il gruppo ha sviluppato un pannello di citometria a flusso ad alta densità (30 parametri). Questa tecnica ha identificato la peculiare infiltrazione di un sottoinsieme di cellule mieloidi immature (IMC) nel cancro al seno ormone-dipendente altamente proliferativo. Per caratterizzare ulteriormente questa popolazione IMC, il gruppo ha eseguito il sequenziamento monocellulare SMART e ha scoperto una firma peculiare di progenitori mieloidi con attività immunosoppressiva, definita come progenitore neutrofilo precoce (eNeP). Gli eNeP sono finora descritti solo per le loro funzioni fisiologiche nel midollo osseo del donatore sano.

L'effetto degli inibitori di PARP sul cancro al seno infiltrato da IMCs

Le IMCs inducono una regolazione negativa della via BRCA-1, provocando un accumulo di danni al DNA. Sfruttando questo processo, il gruppo ha testato la sensibilità degli inibitori PARP (ad esempio olaparib), un farmaco anti-cancro che impedisce la riparazione del DNA, promuovendo così la morte delle cellule tumorali nel cancro al seno infiltrato da IMCs. I risultati ottenuti in vitro e in vivo hanno mostrato che olaparib può efficacemente diminuire la vitalità e la proliferazione delle cellule tumorali. Per valutare la rilevanza terapeutica dei risultati, il gruppo ha eseguito una sperimentazione preclinica che combina la terapia anti-ormonale (ad esempio tamoxifen o fulverstant) e/o l'antagonista CXCR2, un farmaco noto per limitare la penetrazione delle IMCs nel tumore, con claparib.

Research Focus

The group's research aims to identify novel cancer therapies that harness the immune system by blocking the pathogenic immune response in the tumor microenvironment and understanding the molecular mechanisms underlying therapy resistance and metastasis in breast cancer.

Role of innate-derived immune cells in tumor progression

The lab focuses on identifying the mechanisms underlying the contribution of innate immune cells in tumor progression and in promoting resistance to therapy in breast cancer. The group implements its experience in cancer immunology with the IOSI expertise in clinical oncology. The ultimate goal of the research is to apply these findings to the clinic and develop new therapeutic options.

Characterization of immature myeloid cells in patient-derived specimens

The group developed a high-dimensional flow cytometry panel (30 parameters) to characterize the tumor-infiltrating immune populations of patient-derived specimens. This technique identified the peculiar infiltration of a subset of immature myeloid cells (IMCs) in highly proliferative hormone-dependent breast cancer. To further characterize this IMC population, the group performed single-cell SMART sequencing and discovered a peculiar signature of myeloid progenitors with immunosuppressive activity, defined as early neutrophil progenitor (eNeP). So far, eNePs are described only for their physiological functions in the bone marrow of healthy donors.

The effect of PARP inhibitors on IMCs-infiltrated breast cancer

IMCs induce negative regulation of the BRCA-1 pathway, resulting in an accumulation of DNA damage. Exploiting this process, the lab tested the sensitivity of PARP inhibitors (e.g. olaparib), an anti-cancer drug that prevents DNA repairing, thus promoting tumor cell death in breast cancer infiltrated by IMCs. Results obtained in vitro and in vivo showed that olaparib can effectively reduce tumor cell viability and proliferation. To evaluate the therapeutic relevance of such findings, the group performed a preclinical trial combining anti-hormonal therapy (e.g. tamoxifen or fulverstant) and/or CXCR2 antagonist, a drug known to limit the penetration of IMCs into the tumor, with olaparib.

Gruppi di ricerca
Research Groups

Giuseppina Carbone
MD

Biologia del cancro
prostatico
Prostate Cancer Biology

Giuseppina Carbone ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1983 e completato la scuola di specializzazione clinica nel 1987 presso l'Università di Medicina di Napoli Federico II. Dal 1988 è stata ricercatrice presso la Wake Forest University Medical Center (Winston-Salem, NC, USA). Dal 1994 è stata ricercatrice e dal 2001 Research Assistant Professor nel Laboratorio di Cancer Genomics presso l'Hollings Cancer Center e la Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, SC, USA. Dal 2003 è Direttrice del laboratorio di Biologia del cancro alla prostata allo IOR.

Ha all'attivo oltre 80 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi citiamo:

- Identificazione del ruolo del fattore trascrizionale ESE3/EHF quale oncosoppressore e regolatore dello stato differenziativo delle cellule epiteliali prostatiche.
- Studio dell'impatto della fusione TMPRSS2:ERG nella progressione del cancro prostatico e definizione dei meccanismi molecolari che portano all'attivazione del fattore trascrizionale ERG.
- Identificazione di microRNA regolati dai fattori ETS e del ruolo di microRNA e vescicole extracellulari o esosomi nella progressione del cancro prostatico.



Giuseppina Carbone graduated in Medicine in 1983 and completed the clinical specialization school in 1987 at the University of Medicine of Naples Federico II. Since 1988, she has been a researcher at the Wake Forest University Medical Center (Winston-Salem, NC, USA). Since 1994, she has been a Research Fellow and since 2001 Research Assistant Professor in the Laboratory of Cancer Genomics at Hollings Cancer Center and Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, SC, USA. Since 2003, she is Group Leader of the Prostate Cancer Biology Laboratory at the IOR.

She is the author of over 80 scientific publications and her major contributions include:

- Identification of the role of the transcriptional factor ESE3/EHF as an oncosuppressor and regulator of prostate epithelial cell differentiation status.
- Study of the impact of the TMPRSS2:ERG fusion in prostate cancer progression and definition of the molecular mechanisms leading to the activation of the transcriptional factor ERG.
- Identification of microRNAs regulated by ETS factors and the role of microRNAs and extracellular vesicles or exosomes in prostate cancer progression.

Gruppo di ricerca
Team

Direttrice di laboratorio
Group Leader:
Giuseppina Carbone
MD

Membri del laboratorio
Members

Domenico Albino, Research Associate – Alessia Cacciatore, PhD Student – Sofia Gandino, Visiting Student – Sophie Gasparini, Visiting Student – Alessandra Lo Bianco, PhD Student – Giovanni Papa, Visiting Student – Dheeraj Arun Shinde, PostDoc

Tema della ricerca

Obiettivi del gruppo sono lo studio dei fattori di trascrizione ETS e il loro ruolo nella progressione del cancro alla prostata e lo studio delle vescicole extracellulari come mediatori e biomarcatori nel cancro alla prostata.

Epigenetica e progressione dei tumori prostatici positivi alla fusione ERG

Il laboratorio studia l'impatto delle fusioni geniche che coinvolgono il fattore di trascrizione ERG (TMPRSS2:ERG), molto frequenti nel cancro alla prostata. ERG richiede la cooperazione di altri fattori di trascrizione e regolatori epigenetici per esercitare il suo potenziale oncogenico. Il gruppo ha contribuito a questo paradigma fornendo prove di un nuovo meccanismo molecolare di attivazione oncogenica basato sulla metilazione della proteina ERG. Questa modifica post-traduzionale è indotta dal regolatore epigenetico EZH2, che coopera funzionalmente con ERG. Il gruppo ha definito la rilevanza di questa modifica e l'impatto nel guidare l'evoluzione della malattia verso lo stato metastatico e resistente alle terapie e sta implementando nuove strategie terapeutiche per antagonizzare selettivamente ERG nella sua forma metilata e attiva.

Ruolo del fattore ESE3/EHF nel cancro prostatico

Il gruppo è stato il primo a sottolineare che il fattore di trascrizione ESE3/EHF controlla la differenziazione delle cellule epiteliali prostatiche e che la sua perdita porta all'acquisizione di proprietà condivise da cellule tumorigeniche e staminali. Il gruppo ha realizzato il primo modello murino con knockout condizionale di ESE3/EHF nella prostata. Integrando studi molecolari e funzionali con approcci multiomici (RNA-seq, single-cell RNA-seq, proteomica) in cellule prostatiche, organoidi umani e murini, e modelli murini, il gruppo sta caratterizzando gli eventi fondamentali indotti dalla perdita di questo fattore di regolazione nel cancro alla prostata.

Vescicole extracellulari quali mediatori e biomarcatori nel cancro alla prostata

Il gruppo ha riportato che cellule tumorali prostatiche producono vescicole extracellulari o esosomi che contengono miR-424 e circolano nel sangue di pazienti con tumori della prostata più avanzati e aggressivi. Gli esosomi contenenti miR-424 inducono proprietà staminali e capacità tumorigenica nelle cellule epiteliali della prostata e promuovono la crescita tumorale in modelli preclinici. Questi dati identificano un nuovo meccanismo che promuove la progressione del cancro prostatico attraverso il trasferimento di potenti effettori oncogenici mediante il rilascio di vescicole extracellulari, come il miR-424. Il gruppo caratterizza esosomi isolati dal plasma di pazienti con tumori a vari stadi implementando analisi di genomica e proteomica e studi biochimici e molecolari. Questi studi contribuiscono alla comprensione delle proprietà e del contenuto (cargo) degli esosomi e al loro utilizzo a scopo diagnostico e terapeutico.

Research Focus

Study of ETS transcription factors and their role in prostate cancer progression. Study of extracellular vesicles as mediators and biomarkers in prostate cancer. Epigenetics and progression of ERG fusion positive prostate cancers.

Epigenetics and progression of ERG fusion-positive prostate cancers

The laboratory studies the impact of gene fusions involving the transcription factor ERG (TMPRSS2:ERG), which are very frequent in prostate cancer. ERG requires the cooperation of other transcription factors and epigenetic regulators to exert its oncogenic potential. The group contributed to this paradigm by providing evidence for a novel molecular mechanism of oncogenic activation based on methylation of the ERG protein. This post-translational modification is induced by the epigenetic regulator EZH2 which cooperates functionally with ERG. The group has defined the relevance of this modification and the impact in driving disease evolution towards metastatic and therapy-resistant status. The group is implementing novel therapeutic strategies to antagonize selectively ERG in its methylated and active form.

Role of ESE3/EHF factor in prostate cancer

The group was the first to point out that the transcription factor ESE3/EHF controls prostatic epithelial cell differentiation and that its loss leads to the acquisition of properties shared by tumorigenic and stem cells. The group created the first murine model with conditional knockout of ESE3/EHF in the prostate. By integrating molecular and functional studies with multi-omics approaches (RNA-seq, single-cell RNA-seq, proteomics) in prostate cells, human and murine organoids, and murine models, the group is characterizing the key events induced by loss of this regulatory factor in prostate cancer.

Extracellular vesicles as mediators and biomarkers in prostate cancer

The team reported that prostate cancer cells produce extracellular vesicles or exosomes that contain miR-424 and circulate in the blood of patients with more advanced and aggressive prostate cancers. Exosomes containing miR-424 induce stem properties and tumorigenic capacity in prostate epithelial cells and promote tumor growth in preclinical models. These data identify a novel mechanism that promotes prostate cancer progression through the transfer of potent oncogenic effectors via the release of extracellular vesicles, such as miR-424. The group characterizes exosomes isolated from plasma of patients with tumors at various stages by implementing genomics and proteomics analyses and biochemical and molecular studies. These studies contribute to the understanding of the properties and content (cargo) of exosomes and their use for diagnostic and therapeutic purposes.

Dopo la laurea in Medicina e Chirurgia summa cum laude nel 1983, Carlo Catapano si è specializzato in Oncologia presso l'Università di Napoli (Napoli, IT). Durante la sua carriera ha lavorato presso l'Istituto per la Ricerca Farmacologica Mario Negri (IRFMN, Milano, IT), il Bowman Gray Medical School e la Wake Forest University (Winston-Salem, NC, USA), dove ha conseguito il PhD in Biochimica. Dal 1993 è stato Professore di Oncologia Sperimentale, Biochimica, e Medicina presso la Medical University of South Carolina (MUSC, Charleston, USA). Dal 2003 è Direttore dei Laboratori di Oncologia Sperimentale dello IOSI e poi dello IOR. È inoltre a capo del Laboratorio di Terapie sperimentali ed è responsabile del Programma di Biologia dei tumori e terapie sperimentali dello IOR.

Ha all'attivo oltre 115 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi scientifici troviamo:

- Ruolo di fattori di trascrizione e regolatori epigenetici nel mantenimento e nell'espansione di cellule staminali tumorali e loro potenziale terapeutico.
- Scoperta di piccoli RNA non-codificanti coinvolti nella regolazione epigenetica di oncogeni e oncosoppressori nei tumori.
- Associazione tra cellule staminali tumorali e metabolismo mitocondriale e sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

After graduating in Medicine summa cum laude in 1983, Carlo Catapano specialized in Oncology at the University of Naples (Naples, IT). During his training and career he worked at the Mario Negri Institute for Pharmacological Research (IRFMN, Milan, IT), the Bowman Gray Medical School and the Wake Forest University (Winston-Salem, NC, USA), where he received his PhD in Biochemistry. From 1993, he was Professor of Experimental Oncology, Biochemistry and Medicine at the Medical University of South Carolina (Charleston, USA). Since 2003, he is Director of the Laboratory of Experimental Oncology at the IOSI and then Director of the IOR. He is also Head of the Laboratory of Experimental Therapeutics and is responsible for the Tumor Biology and Experimental Therapeutics Program of the IOR.

He is the author of over 115 scientific publications and his major scientific contributions include:

- Role of transcription and epigenetic regulators in the expansion of cancer stem cells and as potential therapeutic targets.
- Discovery of small non-coding RNAs as epigenetic regulators of oncogenes and tumor suppressor genes in cancer cells
- Dependence of cancer stem cells on mitochondrial metabolism and dynamics and development of novel anticancer therapies.



Gruppo di ricerca
Team

Direttore di laboratorio
Group Leader:
Carlo Catapano
MD, PhD

Membri del laboratorio
Members

Gianluca Civenni, Research Associate – Elisa Federici, Visiting Student – Flavia Giamogante, PostDoc – Nicole Giugni, Visiting Student – Aleksandra Kokanovic, Research Assistant – Jessica Merulla, Research Associate – Simone Mosole, Research Associate – Melania Osto, PostDoc – Andrea Rinaldi, Resp. Genomics Facility and Lab Manager – Giada Sandrini, PhD Student – Elisa Storelli, Research Assistant – Cristina Torcasio, Visiting Student – Valeria Ubaldi, PhD Student – Riccardo Valzelli, Visiting Student – Giulia Zaldivar Strozzi, Visiting Student – Alessia Zangari, Visiting Student

Tema della ricerca

L'obiettivo delle ricerche condotte dal gruppo è di scoprire approcci innovativi per il trattamento del cancro basati sullo studio delle complesse interazioni tra i processi epigenetici e metabolici alla base dello sviluppo dei tumori e del ruolo delle cellule staminali tumorali nell'evoluzione della malattia, nello sviluppo di metastasi e nella resistenza alle terapie.

Ruolo dei regolatori epigenetici e potenziale delle terapie epigenetiche

I processi epigenetici danno un contributo fondamentale all'evoluzione e alla progressione delle malattie neoplastiche determinando le alterazioni fenotipiche delle cellule tumorali, modulando il microambiente tumorale, e favorendo la formazione di metastasi e l'emergenza di fenomeni di resistenza alle terapie antitumorali. Il gruppo studia il contributo dei processi epigenetici nell'evoluzione dei tumori, quali il cancro alla prostata, e l'efficacia di nuovi farmaci diretti a regolatori epigenetici nel contrastare la plasticità fenotipica delle cellule tumorali e l'emergenza di farmaco-resistenza. L'integrazione di molteplici approcci e modelli sperimentali sviluppati nel laboratorio ha portato alla scoperta di fattori epigenetici alterati nei tumori e a definire il loro ruolo nel promuovere l'evoluzione della malattia. Il gruppo ha studiato in modelli preclinici l'attività di vari farmaci epigenetici per il trattamento di forme avanzate del cancro alla prostata e al fegato. Inoltre, lungo questa linea, il gruppo integra il concetto di terapia epigenetica con approcci basati sulle nanotecnologie per sviluppare terapie di combinazione che aumentino l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci antitumorali.

Cellule staminali tumorali, metabolismo e nuovi approcci terapeutici

Le cellule tumorali con proprietà staminali, definite cellule staminali tumorali, sono ritenute le principali responsabili dell'evoluzione negativa delle neoplasie. Le cellule staminali del tumore sono insensibili a molti farmaci antitumorali, determinano la formazione di metastasi, lo sviluppo di recidive tumorali, e limitano l'efficacia delle terapie. Farmaci in grado di eliminare o limitare l'espansione delle cellule staminali tumorali possono prevenire i fenomeni di resistenza ai chemioterapici e all'immunoterapia e stabilire un nuovo paradigma per il trattamento dei pazienti oncologici. Il gruppo ha sviluppato metodi e modelli preclinici per studiare le cellule staminali in vari tipi di tumori e scoprire specifiche vulnerabilità a interventi genetici e farmacologici. Utilizzando questi sistemi, si è scoperta una stretta relazione tra i processi che determinano la propagazione indefinita delle cellule staminali tumorali e i processi metabolici cellulari e in particolare mitocondriali. I fattori che regolano l'attività metabolica e le modifiche funzionali e strutturali dei mitocondri (dinamica mitocondriale) hanno un ruolo fondamentale nei tumori e in particolare nel mantenimento (self-renewal) delle cellule staminali tumorali. Tali processi mitocondriali costituiscono una vulnerabilità specifica delle cellule staminali tumorali, rappresentano potenziali bersagli molecolari e offrono nuove opportunità da esplorare per lo sviluppo di terapie antitumorali innovative.

Research Focus

The group's overall objective is to discover innovative strategies for cancer treatment based on the complex interplay between the epigenetic, transcriptional and metabolic processes underpinning cancer development and the definition of the role of cancer stem cells in the disease evolution metastasis and therapy resistance.

The role of epigenetic regulators and the potential of epigenetic therapies

Epigenetic mechanisms contribute greatly to the evolution and progression of cancer determining the phenotypic alterations of tumor cells, modulating the tumor microenvironment, and favoring metastasis and the emergence of treatment resistance. The group investigates the contribution of epigenetic processes to tumor evolution in solid tumors, like prostate cancer, and testing the efficacy of drugs directed to epigenetic effectors to counteract cancer cell plasticity and therapy-resistance. The integration of multiple experimental approaches and model systems has given relevant insights, identifying numerous epigenetic regulators and effective pharmacological inhibitors for cancer treatment. Along this line, the team has studied the activity of epigenetic drugs in preclinical models of prostate and liver cancer with the intent to increase efficacy and reduce treatment failures. Furthermore, the group integrates the concept of epigenetic therapy with nanomedicine-based approaches to develop combinatorial therapies with improved efficacy and reduced toxicity.

Cancer stem cells, mitochondrial metabolism and novel therapeutic approaches

Tumor cells with stem-like properties, called cancer stem cells (CSCs), are the major culprits of the negative evolution of neoplastic diseases. Cancer stem cells are resistant to therapy, drive metastasis and disease recurrence, and limit the efficacy of cancer treatment. Drugs able to eliminate or limit the expansion of cancer stem cells could prevent the emergence of resistance to chemotherapy and immunotherapy and provide a new paradigm for cancer treatment. The group has developed experimental methods and models to study cancer stem cells in various tumor types and explore cell-specific vulnerabilities by applying genetic and pharmacological tools. Using these systems and clinical data, the team has found a close relationship between the unlimited expansion capacity of cancer stem cells and mitochondrial processes. The proteins that regulate mitochondria metabolic activity and dynamics have a crucial role in the self-renewal capacity of cancer stem cells. These mitochondrial processes constitute a critical and specific vulnerability of cancer stem cells, represent ideal molecular targets, and provide new avenues to explore for developing innovative anticancer therapies.

**Gruppi di ricerca
Research Groups****Davide Rossi
MD, PhD****Ematologia
sperimentale
Experimental
Hematology**

Davide Rossi ha ottenuto la specializzazione in Medicina Interna e il Dottorato in Medicina clinica e sperimentale presso l'Università del Piemonte Orientale, dove è stato professore di Ematologia, e la specializzazione in Ematologia presso lo IOSI. È professore all'USI e dal 2015 è Direttore del gruppo di ricerca di Ematologia sperimentale presso lo IOR, Viceprimario della Divisione di Ematologia e co-responsabile del Programma di ricerca clinica sui tumori linfoidi presso lo IOSI.

È coordinatore di studi clinici nazionali e internazionali nel campo della leucemia linfatica cronica e coautore della Classificazione WHO delle neoplasie ematologiche.

Ha all'attivo oltre 340 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo:

- Patogenesi dei linfomi della zona marginale.
- Ruolo del DNA tumorale circolante come biomarcatore dei linfomi.
- Genetica, biomarcatori e terapia delle malattie linfoproliferative.

Davide Rossi obtained the specialization in Internal Medicine and the PhD in Clinical and Experimental Medicine at the University of Eastern Piedmont, where he was Professor of Hematology. He obtained the specialization in Hematology at the IOSI. Since 2015, he is Group Leader of the Experimental Hematology research program at the IOR, Deputy Head of the Division of Hematology and co-chair of the Clinical Lymphoid Tumors Investigation Program at the IOSI.

He is the principal investigator of national and international clinical trials in the field of chronic lymphocytic leukemia and co-author of the WHO Classification of Hematologic Malignancies.

He is the author of more than 340 scientific publications, and among his major scientific achievements, there are:

- Genome landscape of marginal zone lymphoma.
- Circulating tumor DNA as lymphoma biomarker.
- Genetics, biomarkers and treatment of lymphoproliferative diseases.

**Gruppo di ricerca
Team****Direttore di laboratorio
Group Leader:
Davide Rossi
MD, PhD****Membri del laboratorio
Members**

Simone Bocchetta, PostDoc – Alessio Bruscaggin, PostDoc – Ester Cannizzaro, Visiting Student – Micol Cittone, Visiting Research Fellow – Adalgisa Condoluci, Visiting Research Fellow – Martin Faderl, PostDoc – Gabriela Forestieri, Lab Technician – Claudia Giordano, Visiting Research Fellow – Ricardo Koch, Lab Technician – Marco Ezra Marangon, Lab Technician – Sara Mattei, Visiting Student – Deborah Piffaretti, PostDoc – Katia Pini, Lab Technician – Maria Pirosa, Visiting Research Fellow – Seyedeh Matin Salehi, PhD Student – Valeria Spina, PostDoc – Lodovico Terzi di Bergamo, Bioinformatician

Tema della ricerca

Il tema della ricerca è la patogenesi dei linfomi e della leucemia linfatica cronica a livello molecolare, al fine di individuare nuovi possibili approcci terapeutici.

Attributi genetici e fenotipici del linfoma della zona marginale splenica

Il linfoma a cellule B della zona marginale splenica (SMZL) è un'entità eterogenea. Il gruppo di ematologia sperimentale cerca di fornire una visione unificante di questo linfoma, risolvendo la sua eterogeneità in sottogruppi che condividono anomalie genomiche, fenotipo molecolare e composizione del microambiente. Studiando 303 campioni di milza attraverso lo studio internazionale multicentrico IELSG46 (NCT02945319), il gruppo ha identificato due cluster genetici in SMZL, denominati NNK (58% dei casi, dai moduli NF-kB, NOTCH e KLF2) e DMT (32% dei casi, dai moduli di risposta al danno al DNA, MAPK e TLR). Questi hanno una distinta biologia alla base. In sintesi, viene proposta una nosologia del linfoma della zona marginale splenica che ne migliora la classificazione e può aiutare lo sviluppo di trattamenti mirati.

L'adattamento della leucemia linfocitica cronica a ibrutinib è mediato dalla plasticità epigenetica della malattia residua e da un bypass attraverso la via di MAPK
Ibrutinib inibisce la molecola BTK a valle del recettore delle cellule B. Sebbene ibrutinib sia altamente attivo nella leucemia linfocitica cronica, la malattia residua minima persiste per anni fino allo sviluppo di resistenza. Lo studio mira a una caratterizzazione a più livelli del processo di adattamento che consente alle cellule residue di persistere nonostante l'inibizione di BTK. Lo studio ha arruolato 33 pazienti trattati con ibrutinib, che induce una dinamica della cromatina nella malattia residua minima, mantenendola in uno stato prevalentemente chiuso. I dati raccolti indicano che la malattia residua minima che persiste adatta il suo fenotipo, principalmente in modo non genetico, mantenendo la competenza funzionale della via MAPK. Lo studio fornisce il fondamento per combinare gli inibitori della via MAPK con gli inibitori BTK.

Il DNA tumorale circolante scopre l'eterogeneità genetica e clinica del linfoma di Hodgkin classico

Il DNA tumorale circolante (ctDNA) è una porzione derivata dal DNA totale del tumore privo di cellule circolanti nel sangue. Il gruppo di ematologa sperimentale ha testato la validità clinica del ctDNA per il profilo delle mutazioni di base, la quantificazione del carico tumorale residuo e l'acquisizione di mutazioni di resistenza in pazienti con linfoma.

Research Focus

The research topic of the laboratory is the molecular pathogenesis of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.

Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma

Splenic marginal zone B-cell lymphoma (SMZL) is a heterogeneous entity at different levels. The group seeks to provide a unifying view of SMZL by resolving its heterogeneity in subgroups sharing genomic abnormalities, pathway signatures and microenvironment compositions to uncover biomarkers and therapeutic vulnerabilities. The group studied 303 SMZL spleen samples collected through the IELSG46 multicenter, international study (NCT02945319), identifying two genetic clusters in SMZL, termed NNK (58% of cases, from NF-kB, NOTCH and KLF2 modules) and DMT (32% of cases, from DNA damage response, MAPK and TLR modules). These genetic clusters have distinct underpinning biology. In summary, the group proposes a nosology of SMZL that could improve its classification and aid the development of rationally designed targeted treatments.

Adaptation of chronic lymphocytic leukemia to ibrutinib is mediated by epigenetic plasticity of residual disease and bypass signaling via MAPK pathway

Ibrutinib inhibits the BTK molecule downstream the B-cell receptor. Though highly active in chronic lymphocytic leukemia, detectable minimal residual disease persists for years under ibrutinib until the development of resistance. The study aims at a multilayer characterization of the adaptation process that allows residual cells to persist despite BTK inhibition. The study has enrolled 33 patients treated with ibrutinib. Ibrutinib induces chromatin dynamics in the minimal residual disease, and maintains its chromatin in a predominantly closed state. The collected data indicate that the minimal residual disease persisting under ibrutinib adapts its phenotype, mainly in a non-genetic way, by maintaining functional competence of the MAPK pathway. The study provides the rationale for combining MAPK pathway inhibitors to BTK inhibitors.

Circulating tumor DNA uncovers the genetic and clinical heterogeneity of classic Hodgkin lymphoma

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

Gruppi di ricerca Research Groups

Jean-Philippe Theurillat MD

Genomica funzionale del cancro Functional Cancer Genomics

Jean-Philippe Theurillat ha studiato Medicina all'Università di Zurigo, dove nel 1999 ha conseguito il diploma federale in medicina umana. Specializzatosi dapprima in Medicina interna e in seguito in Patologia chirurgica presso l'ospedale universitario di Zurigo e il CHUV di Losanna, ha ottenuto poi il certificato di specializzazione in patologia nel 2007. Dopo un periodo come postdoc all'ETH e a Boston, nel 2014 ha ottenuto un finanziamento come professore *boursier* dal Fondo SNF, che gli ha permesso di sviluppare i suoi interessi di ricerca presso lo IOR. Il suo lavoro è stato riconosciuto da vari premi, compreso il Premio Pfizer per la ricerca oncologica nel 2012 e il Premio Astellas nel 2017. Dal 2019 il Prof. Theurillat è anche professore di ruolo presso la Facoltà di scienze biomediche dell'USI.

È autore di oltre 30 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi troviamo:

- Identificazione di TRIM24 come regolatore della trascrizione implicato nei tumori avanzati resistenti alla castrazione.
- Identificazioni di mutazioni ricorrenti nel gene SPOP nel cancro della prostata e dell'endometrioma.
- Sviluppo di un atlante molecolare del cancro della prostata con dati derivati dai campioni primari e metastatici (pcaprofiler.com) che permetterà di scoprire percorsi molecolari di progressione tumorale e di sviluppare nuove terapie.

Jean-Philippe Theurillat studied Medicine at the University of Zurich, where he received his Federal Diploma in Human Medicine in 1999. Specializing first in Internal Medicine and then in Surgical Pathology at the University Hospital in Zurich and CHUV in Lausanne, he then obtained his certificate in pathology in 2007. After a period as a PostDoc at ETH and in Boston, he received funding as a boursier professor from the SNF in 2014, which allowed him to develop his research interests at the IOR. His work has been recognized by several awards, including the Pfizer Prize for Oncology Research in 2012 and the Astellas Prize in 2017. Since 2019, Prof. Theurillat is a tenured professor at the Faculty of Biomedical Sciences at USI.

He is the author of more than 30 scientific publications and his major contributions include:

- Identification of TRIM24 as a transcriptional regulator implicated in advanced castration-resistant cancers.
- Identifications of recurrent mutations in the SPOP gene in prostate cancer and endometrial cancer.
- Development of a prostate cancer molecular atlas with data derived from primary and metastatic specimens (pcaprofiler.com) that will allow the discovery of molecular pathways of tumor progression and development of new therapies.



Gruppo di ricerca Team

Direttore di laboratorio Group Leader: Jean-Philippe Theurillat MD

Membri del laboratorio Members

Tiziano Bernasocchi, PostDoc – Marco Bolis, Senior Investigator – Daniela Bossi, PostDoc – Silvia Bressan, PhD Student – Manuela Cavalli, Lab Technician – Valentina Ceserani, Lab Technician – Federico Costanzo, Research Associate – Nicolò Formaggio, PhD Student – Daniela Impellizzieri, Lab Technician – Arianna Vallerga, PhD Student

Tema della ricerca

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

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

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

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

Geni guida antagonisti nel cancro alla prostata in modelli genomici

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

Research Focus

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

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

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

Prostate cancer transcriptome analysis reveals common path towards disease progression

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

Antagonistic driver genes in prostate cancer in genomic models

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

Emanuele Zucca
MD

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



Dal 1989 Emanuele Zucca lavora presso lo IOSI, dove ricopre le cariche di Vice primario della Clinica di Oncologia Medica e Capo dell'Unità Linfomi. È inoltre co-fondatore, CEO e Direttore scientifico dell'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) che gestisce diversi studi clinici e patologici cooperativi.

Ha all'attivo oltre 200 pubblicazioni scientifiche e tra i suoi principali contributi scientifici troviamo:

- Sviluppo di metodi molecolari per individuare la malattia residua minima nei linfomi, per chiarire l'effetto della terapia antibiotica nei linfomi della zona marginale (MALT) e per studiare i meccanismi antigene-dipendenti nello sviluppo di questo tipo di linfoma (prima dimostrazione molecolare della derivazione del linfoma MALT gastrico da una cellula B originariamente coinvolta nella gastrite cronica associata a H. pylori).
- Sviluppo degli attuali standard terapeutici per i linfomi MALT, per il linfoma primario del sistema nervoso centrale, per il linfoma diffuso a grandi cellule B del testicolo, così come l'elaborazione di specifici indici prognostici per diverse entità di linfoma extranodale.
- Definizione della modalità di uso di parametri volumetrici della PET per il management del linfoma primitivo del mediastino e di altri sottotipi.

Since 1989, Emanuele Zucca has been working at the IOSI, where he is Vice Head of the Medical Oncology Clinic and Head of the Lymphoma Unit. He is also co-founder, CEO, and Scientific Director of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), managing several cooperative clinical and pathological studies.

He has published over 200 scientific papers, and his main scientific contributions include:

- Development of molecular methods to detect minimal residual disease in lymphomas, to elucidate the effect of antibiotic therapy in MALT lymphomas, and to study antigen-dependent mechanisms during MALT development (first molecular demonstration of the derivation of gastric MALT lymphoma from a B cell originally involved in H. pylori-associated chronic gastritis).
- Development of current therapeutic standards for marginal zone lymphoma (MALT), primary CNS lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma of the testis, as well as the development of specific prognostic indices for different extranodal lymphoma entities.
- Definition on how to use volumetric PET parameters for the "management" of primary mediastinal lymphoma and other subtypes.

Gruppo di ricerca
Team

Direttore di laboratorio
Group Leader:
Emanuele Zucca
MD

Membri del laboratorio
Members

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

Tema della ricerca

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

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

Conduzione e completamento di studi clinici

Nel 2021 è stato lanciato un nuovo studio (IELSG49) che indaga terapie specifiche per pazienti precedentemente trattati con linfoma della zona marginale. Inoltre, due studi hanno continuato l'arruolamento: IELSG45 per pazienti anziani con linfoma cerebrale (aperto anche in Belgio, Danimarca, Finlandia, Italia, Israele e Svizzera) e IELSG47 che valuta rituximab e ibrutinib nei linfomi della zona marginale (attivo in Francia, Italia e Svizzera, in collaborazione con SAKK). Sette studi con arruolamento completo continuano invece la fase di follow-up: IELSG30 sul linfoma primario del testicolo, IELSG38, IELSG39 e IELSG40 sul linfoma della zona marginale; IELSG37 sul linfoma primario a grandi cellule B del mediastino e IELSG42 e IELSG43 sui linfomi cerebrali.

Apertura di nuovi studi clinici

Ad inizio 2022 partirà definitivamente lo studio IELSG50 che valuterà l'efficacia di pembrolizumab e radioterapia in pazienti con linfoma NK a cellule T (per la particolarità della malattia lo studio si svolgerà solo in alcuni centri cinesi).

Insieme al primo studio randomizzato nel linfoma della zona marginale splenico (IELSG48), il gruppo sta preparando un altro studio che mira a decifrare la biologia del linfoma nodale della zona marginale.

Research Focus

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

Conducting study protocols of extranodal lymphomas

IELSG is an international collaborative group focused on studying extranodal lymphomas. Since its foundation in 1998 it has conducted 50 clinical and pathological studies.

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

Conducting and completing clinical trials

The new study IELSG49 is investigating specific therapies for previously treated patients with MALT lymphoma was launched in 2021. In addition, the group continued to enroll patients into two studies: the IELSG45 for elderly patients with cerebral lymphoma (also open in Belgium, Denmark, Finland, Italy, Israel, and Switzerland) and the IELSG47 evaluating rituximab and ibrutinib in marginal zone lymphoma (active in France, Italy, and Switzerland), in collaboration with the SAKK. Additionally, seven fully enrolled studies continued the follow-up phase: IELSG30 in primary testicular lymphoma; IELSG38, IELSG39, and IELSG40 in MALT lymphoma; IELSG37 in primary mediastinal large B-cell lymphoma; and IELSG42 and IELSG43 in brain lymphoma.

Opening of new clinical studies

At the beginning of 2022, the group will start the study IELSG50 that will investigate the effectiveness of pembrolizumab and radiotherapy in patients with T-cell NK lymphoma (due to the particularity of the disease the study will take place only in some Chinese centers). Together with the first randomized trial in splenic marginal zone lymphoma (IELSG48), the group is preparing another study that aims to decipher the biology of nodal marginal zone lymphoma.







Persone
People

Consiglio di Fondazione
(situazione al 31.12.2021)

Foundation Board of Trustees
(situation on 31.12.2021)

Prof. Franco Cavalli

Presidente, Consiglio Direttivo
President, Member of the Executive Committee

Prof. Giorgio Noseda

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

Prof. Michele Ghielmini

Consiglio Direttivo
Member of the Executive Committee

Avv. Florian Marer

Consiglio Direttivo
Member of the Executive Committee

Giovanni Zürcher

Cassiere, Consiglio Direttivo
Cashier, Member of the Executive Committee

Prof. Thomas Cerny

Prof. Boas Erez

Prof. Paolo Ferrari

Prof. Silke Gillessen Sommer

Olga Jackson

Segretaria
Secretary

Avv. Mario Branda

Alba Masullo

Dr. Elena Maria Pandolfi

Consiglio Scientifico
Scientific Advisory Board

Prof. Riccardo Dalla Favera

Columbia University, New York

Prof. Gerhard Christofori

Institute of Biochemistry and Genetics, Basel

Prof. Esteban Cvitkovic

Contract Research Organization (CRO), Paris

Prof. Michael Hallek

University of Cologne, Cologne

Prof. Nancy E. Hynes

Friedrich Miescher Institute, Basel

Prof. George N. Thalmann

Inselspital, Bern

Amministrazione
Administration

Carlo Catapano

Direttore
Director

Francesco Bertoni

Vice-Direttore
Deputy Director

Guido Turati

Responsabile amministrazione, Fidinam
Administrative Manager, Fidinam

Cristina Bordoli Poggi

Coordinatrice amministrativa e Risorse umane
Administrative Coordinator and Human Resources

Federica Cariglia

Specialista della comunicazione
Communication specialist

Barbara Golay

Assistente amministrativa
Administrative Assistant

Jasmine Morello

Assistente Amministrativa
Administrative Assistant

Sarah Jane Ortelli Giannakis

Assistente Esecutiva del Presidente
Executive Assistant to the President

Stéphanie Pedrioli

Assistente Amministrativa
Administrative Assistant

Isabella Taiana-Ferrario

Assistente Amministrativa
Administrative Assistant

Grant Office

Grant Office

Elisa Randi

Technology Transfer Office

Technology Transfer Office

Andrea Foglia

Direttori di laboratorio**Group Leaders**

Andrea Alimonti
Francesco Bertoni
Arianna Calcinotto
Giuseppina Carbone
Carlo Catapano
Davide Rossi
Jean-Philippe Theurillat

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

Emanuele Zucca
Direttore
Director
Luisella Bonomini
Elisabetta Gastaldi
Rita Gianascio Gianocca
Nicoletta Ielmini
Anna La Fiura
Ayda Lüönd
Simona Veronesi

Piattaforma Genomica**Genomics Facility**
Andrea Rinaldi**Piattaforma Istopathologia**
Histopathology Facility
Simone Mosole**Unità Bionformatica**
Bioinformatica Unit
Luciano Cascione
Jesus Alberto Arribas Carmena**Ricercatori****Researchers**

Domenico Albino
Laura Barnabei
Tiziano Bernasocchi
Simone Bocchetta
Marco Bolis
Daniela Bossi
Daniela Brina
Alessio Bruscaggin
Bianca Calì
Micol Cittone
Gianluca Civenni
Adalgisa Condoluci
Federico Costanzo
Rita Angela Elia
Martin Faderl
Chiara Falzarano
Flavia Giamogante
Claudia Giordano
Layal Abo Khayal
Lei Liu
Laura Marandino
Afua Adjejwaa Mensah
Jessica Merulla
Sara Napoli
Melania Osto
Deborah Piffaretti
Maria Pirosa
Shi Qiu
Giulia Regazzo
Andrea Rinaldi
Giulio Sartori
Dheeraj Arun Shinde
Pan Song

Valeria Spina

Filippo Spriano
Chiara Tarantelli
Lodovico Terzi di Bergamo

Tecnici

Technicians
Giuseppe Attanasio
Manuela Cavalli
Valentina Ceserani
Elisa Civanelli
Gabriela Forestieri
Daniela Impellizzieri
Ricardo Koch
Aleksandra Kokanovic
Marco Ezra Marangon
Emiliano Pasquini
Katia Pini
Lorenzo Scalise
Elisa Storelli

Studenti

Students
Lorenzo Andreetto
Letizia Boffa
Anna Campagnari
Eleonora Cannas
Ester Cannizzaro
Francesca Cogo
Laura Di Rito
Elisa Federici
Chiara Folloni
Sofia Gandino
Sophie Gasparini
Nicole Giugni
Andri Hidber
Cédric Iseli
Alessia Liner
Sara Mattei
Giovanni Papa
Patriche Perin
Adele Asia Ponzoni
Elena Ricci
Giorgia Risi
Cristina Torcasio
Aurora Valdata
Riccardo Valzelli
Angelica Varesi
Lisa Vicentini
Giulia Zaldivar Strozzi
Alessia Zangari

IT Services

IT Services
Andrea Dellavia
Daniele Fenaroli
Ivano Di Remigio
Pavel Spiridonov

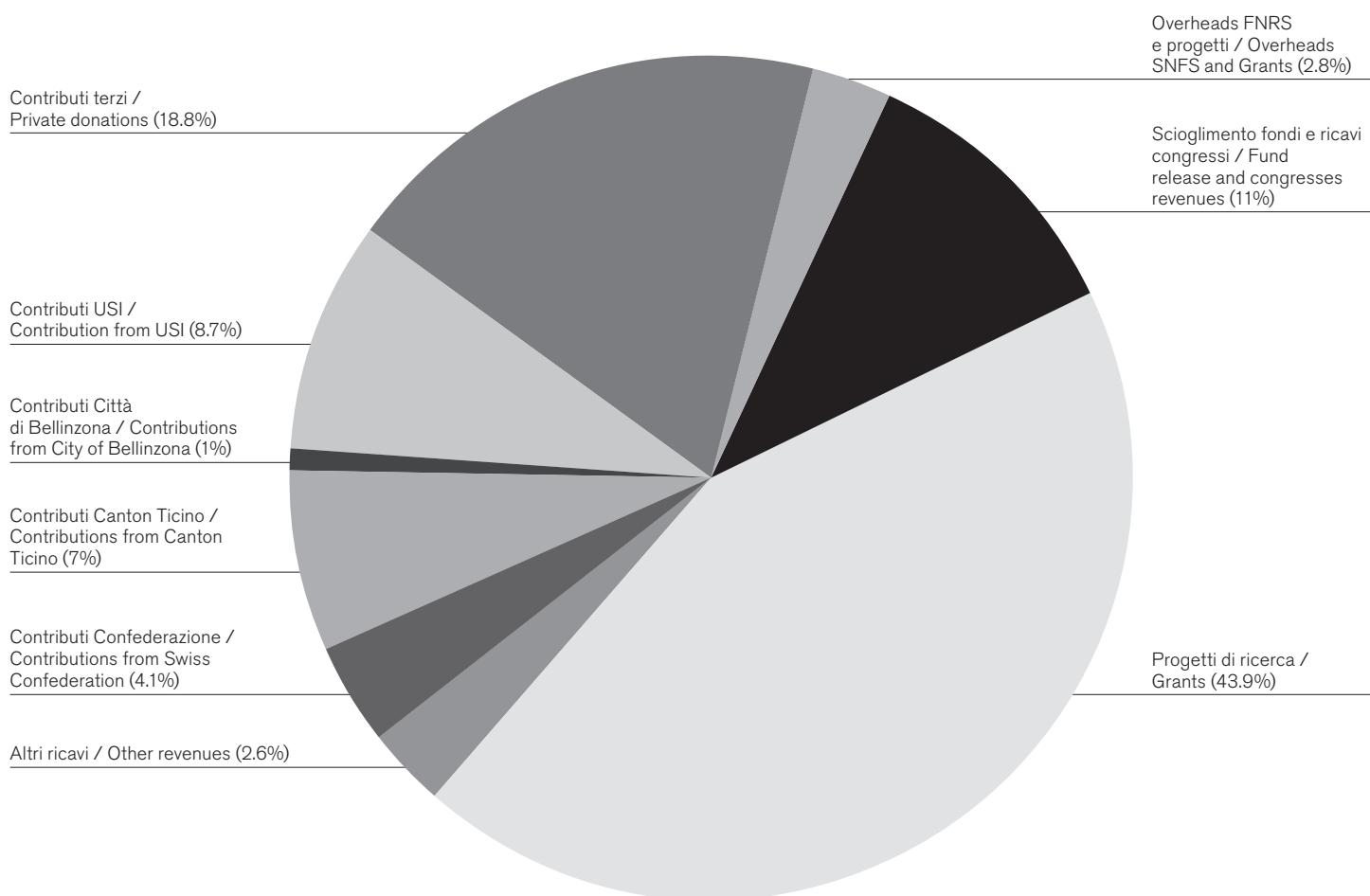
Staff di supporto

Support staff
Ronnie Baccalà
Gabriele Bernasconi
Tiago Guedes Saavedra
Lisa Pasteris
Mauro Pasteris

Dati finanziari 2021
Financial data 2021







Bilancio al
31 dicembre 2021
(e confronto con bilancio
al 31 dicembre 2020,
in Franchi Svizzeri)

Balance Sheet as of
December 31, 2021
(compared to Balance
Sheet as of December
31, 2020, in Swiss
Francs)

| Attivo / Assets | 31.12.2021 | 31.12.2020 |
|---|-------------------|-------------------|
| Liquidità / Liquidity | 10'045'564 | 8'561'460 |
| Crediti diversi / Receivables | 277'101 | 350'018 |
| Ratei e risconti attivi / Temporary receivables | 1'554'147 | 2'609'287 |
| Attivo circolante / Current assets | 11'876'813 | 11'520'766 |
| Immobilizzi finanziari / Financial assets | 50 | 50 |
| Attrezzature nuovo stabile / Equipment new building | 2'052'151 | 0 |
| Fondo ammortamento attrezzature / Equipment accumulated depreciation | (1'000'000) | 0 |
| Altri immobilizzi / Other fixed assets | 1 | 1 |
| Attivo fisso / Fixed assets | 1'052'202 | 51 |
| Totale attivo / Total assets | 12'929'015 | 11'520'817 |
| Passivo / Liabilities | 31.12.2021 | 31.12.2020 |
| Debiti a breve termine / Short-term liabilities | 1'704'953 | 1'973'050 |
| Fondi progetti di ricerca / Funds for research projects | 3'625'211 | 2'624'130 |
| Ratei e risconti passivi / Temporary payables | 802'797 | 1'149'775 |
| Accantonamenti a breve termine / Accruals | 9'000 | 7'000 |
| Capitale di terzi a breve termine / Current liabilities | 6'141'961 | 5'753'954 |
| Fondo nuovo stabile / Fund for new building | 405'000 | 405'000 |
| Capitale di terzi a lungo termine / Long term liabilities | 405'000 | 405'000 |
| Capitale della Fondazione / Capital resources | 800'000 | 800'000 |
| Fondo sviluppo laboratori / Fund for laboratories development | 4'350'000 | 3'350'000 |
| Fondo supporto IELSG / Support fund for IELSG | 900'000 | 900'000 |
| Avanzo esercizi precedenti / Retained earnings | 311'862 | 335'543 |
| Risultato d'esercizio / Annual result | 20'192 | (23'680) |
| Capitale Proprio / Equity of the Foundation | 6'382'054 | 5'361'862 |
| Totale passivo / Total liabilities | 12'929'015 | 11'520'817 |

**Conto economico
esercizio 2021
(e confronto con conto
economico esercizio
2020, in Franchi
Svizzeri)**

**Profit and Loss Account
for the year 2021
(compared to Profit and
Loss Account for the
year 2020, in Swiss
Francs)**

| Revenues / Ricavi | 2021 | 2020 |
|--|-------------------|-------------------|
| Contributi Confederazione / Contributions from Swiss Confederation | 600'000 | 466'800 |
| Contributi Canton Ticino / Contributions from Canton Ticino | 1'018'750 | 750'000 |
| Contributi Città di Bellinzona / Contributions from City of Bellinzona | 150'000 | 150'000 |
| Contributi USI / Contributions from USI | 1'266'658 | 1'349'465 |
| Contributi terzi / Private donations | 2'739'336 | 1'158'724 |
| Progetti di ricerca / Grants | 6'404'604 | 6'730'055 |
| Overheads projects | 97'086 | 66'944 |
| Overheads FNRS | 313'187 | 437'843 |
| Scioglimento fondi e ricavi congressi / Fund release and congresses revenues | 1'607'989 | 1'586'731 |
| Altri ricavi / Other revenues | 380'755 | 329'281 |
| Totale ricavi d'esercizio / Total revenues | 14'578'366 | 13'025'843 |
| Costs / Costi | 2021 | 2020 |
| Costi del personale / Personnel costs | 6'716'163 | 6'378'998 |
| Materiale di consumo / Consumables | 3'127'653 | 3'129'568 |
| Costi gestione infrastruttura / Rent and related costs | 773'426 | 617'182 |
| Manutenzione immobili e attrezzature / Maintenance of buildings and equipments | 179'702 | 117'501 |
| Investimenti in attrezzature e mobilio / Investments in equipments and buildings | 86'436 | 546'856 |
| Trasferte, congressi, viaggi e ospiti / Travels, congresses and guests | 127'532 | 56'309 |
| Costi generali amministrativi e diversi / Administrative costs and various | 953'179 | 1'003'681 |
| Altri costi di ricerca / Various costs for research | 1'326'460 | 1'193'600 |
| Totale costi d'esercizio / Total operational costs | 13'290'551 | 13'043'695 |
| Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / Margin before depreciation, amortisation and non operational items | 1'287'814 | (17'852) |
| Ammortamenti / Depreciation | 1'000'000 | 0 |
| Risultato d'esercizio prima del risultato accessorio / Margin before non operational items | 287'814 | (17'852) |
| Risultato accessorio e straordinario / Total non operational and financial items | 267'623 | 5'828 |
| Risultato d'esercizio / Annual result | 20'192 | (23'680) |







Primary refractory follicular lymphoma: a poor outcome entity with high risk of transformation to aggressive B cell lymphoma.
Alonso-Alvarez S., Manni M., Montoto S., Sarkozy C., Morschhauser F., Wondergem M. J., Guarini A., Magnano L., Alcoceba M., Chamuleau M., Galimberti S., Gomes da Silva M., Holte H., Zucca E., Lockmer S., Aurer I., Marcheselli L., Stepanishyna Y., Caballero Barrigon M. D., Salles G. and Federico M.
Eur J Cancer 2021; 157:132-139.

Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy.
Canale F. P., Basso C., Antonini G., Perotti M., Li N., Sokolovska A., Neumann J., James M. J., Geiger S., Jin W., Theurillat J. P., West K. A., Leventhal D. S., Lora J. M., Sallusto F. and Geiger R.
Nature 2021; 598:662-666.

The statistical risk of diagnosing coincidental acquired hemophilia A following anti-SARS-CoV-2 vaccination.
Cittone M. G., Battegay R., Condoluci A., Terzi di Bergamo L., Fernandes E., Galfetti E., Noseda R., Leuppi-Taegtmeyer A., Drexler B., Ceschi A., Tsakiris D. A., Berger C. T., Favre G., Martin T., Korte W., Graf L., Martinez M. and Gerber B.
J Thromb Haemost 2021; 19:2360-2362.

Thrombotic storm under DOAC treatment in a patient with homozygous antithrombin Budapest III mutation.
Condoluci A., Alberio L., Gomez F. J., Studt J. D., Orlando C., Jochmans K. and Gerber B.
Thromb Res 2021; 201:161-163.

CyberKnife for Recurrent Malignant Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis.
De Maria L., Terzi di Bergamo L., Conti A., Hayashi K., Pinzi V., Murai T., Lanciano R., Burneikiene S., Buglione di Monale M., Magrini S. M. and Fontanella M. M.
Front Oncol 2021; 11:652646.

Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients.
Eertink J. J., Burggraaff C. N., Heymans M. W., Duhrsens U., Huttmann A., Schmitz C., Muller S., Lugtenburg P. J., Barrington S. F., Mikhael N. G., Carr R., Czibor S., Gyorke T., Ceriani L., Zucca E., Hutchings M., Kostakoglu L., Loft A., Fanti S., Wiegers S. E., Pieplenbosch S., Boelaard R., Hoekstra O. S., Zijlstra J. M. and de Vet H. C. W.
Blood Adv 2021; 5:2375-2384.

MATRIX-RICE therapy and

autologous hematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial.
Ferreri A. J. M., Doorduijn J. K., Re A., Cabras M. G., Smith J., Ilariucci F., Luppi M., Calimeri T., Cattaneo C., Khwaja J., Botto B., Cellini C., Nassi L., Linton K., McKay P., Olivieri J., Patti C., Re F., Fanni A., Singh V., Bromberg J. E. C., Cozens K., Gastaldi E., Bernardi M., Cascavilla N., Davies A., Fox C. P., Frezzato M., Osborne W., Liberati A. M., Novak U., Zambello R., Zucca E., Cwynarski K. and International Extranodal Lymphoma Study G.
Lancet Haematol 2021; 8:e110-e121.

Cerebral cavernous malformation remnants after surgery: a single-center series with long-term bleeding risk analysis.
Fontanella M. M., Agosti E., Zanin L., di Bergamo L. T. and Doglietto F.
Neurosurg Rev 2021; 44:2639-2645.

Survival risk score for real-life relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. A campus CLL study.
Gentile M., Morabito F., Del Poeta G., Mauro F. R., Reda G., Sportoletti P., Laurenti L., Coscia M., Herishanu Y., Recchia A. G., Varettoni M., Murru R., Chiarenza A., Condoluci A., Moia R., Pietrasanta D., Loseto G., Consoli U., Scortechini I., Rossi F. M., Zucchetto A., Fraticelli V., Vigna E., Botta C., Tripepi G., Arrigo G., Rago A., Angeletti I., Biagi A., Del Giudice I., Bomben R., Rigolin G. M., Rossi D., Di Raimondo F., Gaidano G., Polliack A., Cuneo A., Foa R. and Gattei V.
Leukemia 2021; 35:235-238.

Application of RNA-sequencing to identify biomarkers in broiler chickens prophylactic administered with antimicrobial agents.
Giannuzzi D., Biolatti B., Longato E., Divari S., Starvaggi Cucuzza L., Pregel P., Scaglione F. E., Rinaldi A., Chiesa L. M. and Cannizzo F. T.
Animal 2021; 15:100113.

Circulating pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) in patients with medullary thyroid carcinoma.
Giovanella L., Fontana M., Keller F., Campenni A., Ceriani L. and Paone G.
Clin Chem Lab Med 2021; 59:1569-1573.

Cost-Effectiveness of Shortening Treatment Duration Based on Interim PET Outcome in Patients With Diffuse Large B-cell

Lymphoma.
Greuter M., Eertink J. J., Jongeneel G., Duhrsens U., Huttmann A., Schmitz C., Lugtenburg P. J., Barrington S. F., Mikhael N. G., Ceriani L., Zucca E., Carr R., Gyorke T., Burggraaff C. N., de Vet H., Hoekstra O. S., Zijlstra J. M., Coupe V. and consortium P.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021.

A DOCK1 Gene-Derived Circular RNA Is Highly Expressed in Luminal Mammary Tumours and Is Involved in the Epithelial Differentiation, Growth, and Motility of Breast Cancer Cells.
Kuroasaki M., Terao M., Liu D., Zanetti A., Guerrera L., Bolis M., Gianni M., Paroni G., Goodall G. J. and Garattini E.
Cancers (Basel) 2021; 13:5325.

Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA.
Kurtz D. M., Soo J., Co Ting Keh L., Alig S., Chabon J. J., Sworder B. J., Schultz A., Jin M. C., Scherer F., Garofalo A., Macaulay C. W., Hamilton E. G., Chen B., Olsen M., Schroers-Martin J. G., Craig A. F. M., Moding E. J., Esfahani M. S., Liu C. L., Duhrsens U., Huttmann A., Casasnovas R. O., Westin J. R., Roschewski M., Wilson W. H., Gaidano G., Rossi D., Diehn M. and Alizadeh A. A.
Nat Biotechnol 2021; 39:1537-1547.

Clinical characteristics and outcome of patients over 60 years with Hodgkin lymphoma treated in Switzerland.
Moccia A. A., Aepli S., Gusewell S., Bargetzi M., Caspar C., Brulsauer D., Ebnerother M., Fehr M., Fischer N., Ghilardi G., Krasnici F., Lang N., Mey U., Mingrone W., Novak U., Pfleger C., Richter P., Rutti M., Schmidt A., Stenner F., Voegeli M., Zander T., Zucca E. and Hitz F.
Hematol Oncol 2021; 39:196-204.

Prognostic value of POD24 validation in follicular lymphoma patients initially treated with chemotherapy-free regimens in a pooled analysis of three randomized trials of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).

Moccia A. A., Schar S., Hayoz S., Pirosa M. C., Taverna C., Novak U., Kimby E., Ghielmini M. and Zucca E.
Br J Haematol 2021; 192:1031-1034.

Limited benefit of additional contrast-enhanced CT to end-of-treatment PET/CT evaluation in patients with follicular lymphoma.
Paone G., Raditchkova-Sarnelli M., Ruberto-Macchi T., Cuzzocrea M., Zucca E.,

Ceriani L. and Giovanella L.
Sci Rep 2021; 11:18496.

Epigenetic Trajectories of the Premalignant-to-Malignant Transition of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Rossi D.
Blood Cancer Discov 2021; 2:6-8.

Do neurosurgeons follow the guidelines? A world-based survey on severe traumatic brain injury.

Saraceno G., Servadei F., Terzi D. I. B. L., Iaccarino C., Rubiano A. M., Zoia C., Raffa G., Hawryluk G., Grotenhuis A., Demetriades A. K., Sala F., Belotti F., Zanin L., Doglietto F., Panciani P. P., Biroli A., Agosti E., Serioli S., Rasulic L., Bruneau M., Germano I. M., Bosnjak R., Thome C., Regli L., Vukic M., Tessitore E., Schaller K., Chaurasia B., El-Ghadour N. M. F., A D. I. I., Bongetta D., Borghesi I., Fazio M., Esene I. N., Rousseau G., El Abbadi N., Baccanelli M., Vajkoczy P. and Fontanella M. M.
J Neurosurg Sci 2021; 65:465-473.

Targeting of eIF6-driven translation induces a metabolic rewiring that reduces NAFLD and the consequent evolution to hepatocellular carcinoma.

Scagliola A., Miluzio A., Ventura G., Oliveto S., Cordigliera C., Manfrini N., Cirino D., Ricciardi S., Valenti L., Baselli G., D'Ambrosio R., Maggioni M., Brina D., Bresciani A. and Biffi S.
Nat Commun 2021; 12:4878.

Comparative analysis of targeted next-generation sequencing panels for the detection of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: an ERIC multi-center study.

Sutton L. A., Ljungstrom V., Enjuanes A., Cortese D., Skafatas A., Tausch E., Stano Kozubik K., Nadeu F., Armand M., Malcikova J., Pandzic T., Forster J., Davis Z., Oscier D., Rossi D., Ghia P., Strefford J. C., Pospisilova S., Stilgenbauer S., Davi F., Campo E., Stamatopoulos K., Rosenquist R. and On Behalf Of The European Research Initiative On CLL E.
Haematologica 2021; 106:682-691.

PI3Kδ Inhibitors as Immunomodulatory Agents for the Treatment of Lymphoma Patients.

Tarantelli C., Argnani L., Zinzani P. L. and Bertoni F.
Cancers (Basel) 2021; 13:

A phase II trial of bendamustine in combination with ofatumumab in patients with relapsed or refractory marginal zone B-cell lymphomas.

Vannata B., Vanazzi A., Negri M., Liptrott S. J., Bartosek A. A., Miani M., Di Sanzo A., Cavalli F., Zucca E. and Stathis A.

Hematol Oncol 2021; 39:60-65.

Circulating extracellular vesicles release oncogenic miR-424 in experimental models and patients with aggressive prostate cancer.
Albino D., Falcione M., Ubaldi V., Temilola D. O., Sandrini G., Merulla J., Civenni G., Kokanovic A., Sturchler A., Shinde D., Garofalo M., Mestre R. P., Constancio V., Wiim M., Burrello J., Baranzini N., Grimaldi A., Theurillat J. P., Bossi D., Barile L., Henrique R. M., Jeronimo C., Zerbini L. F., Catapano C. V. and Carbone G. M.
Commun Biol 2021; 4:119.

Short Diagnosis-to-Treatment Interval Is Associated With Higher Circulating Tumor DNA Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Alig S., Macaulay C. W., Kurtz D. M., Dürhsens U., Hüttmann A., Schmitz C., Jin M. C., Sworder B. J., Garofalo A., Shahrokh Esfahani M., Nabet B. Y., Soo J., Scherer F., Craig A. F. M., Casasnovas O., Westin J. R., Gaidano G., Rossi D., Roschewski M., Wilson W. H., Meignan M., Diehn M. and Alizadeh A. A.
J Clin Oncol 2021; JCO2002573.

Phenotypical Characterization and Clinical Outcome of Canine Burkitt-Like Lymphoma.

Aresu L., Agnoli C., Nicoletti A., Fanelli A., Martini V., Bertoni F. and Marconato L.
Front Vet Sci 2021; 8:647009.

IRF4 L116R mutation promotes proliferation of chronic lymphocytic leukemia B cells inducing MYC.

Benatti S., Atene C. G., Fiorcari S., Mesini N., Martinelli S., Zucchini P., Bacchelli F., Maccaferri M., Debbia G., Potenza L., Rossi D., Vallisa D., Trentin L., Gaidano G., Luppì M., Marasca R. and Maffei R.
Hematol Oncol 2021.

Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Full Phosphorothioate Small Interfering RNAs for Gene Silencing In Vivo.

Berk C., Civenni G., Wang Y., Steuer C., Catapano C. V. and Hall J.
Nucleic Acid Ther 2021; 31:237-244.

Dual functions of SPOP and ERG dictate androgen therapy responses in prostate cancer.

Bernasocchi T., El Tekle G., Bolis M., Mutti A., Vallerga A., Brandt L. P., Spriano F., Svinkina T., Zoma M., Ceserani V., Rinaldi A., Janouskova H., Bossi D., Cavalli M., Mosole S., Geiger R., Dong Z., Yang C. G., Albino D., Rinaldi A., Schraml P., Linder S., Carbone G. M., Alimonti A., Bertoni F., Moch H., Carr S. A., Zwart W.,

Kruithof-de Julio M., Rubin M. A., Udeshi N. D. and Theurillat J. P.
Nat Commun 2021; 12:734.

Dynamic prostate cancer transcriptome analysis delineates the trajectory to disease progression.

Bolis M., Bossi D., Vallerga A., Ceserani V., Cavalli M., Impellizzeri D., Di Rita L., Zoni E., Mosole S., Elia A. R., Rinaldi A., Pereira Mestre R., D'Antonio E., Ferrari M., Stoffel F., Jermiini F., Gillessen S., Bubendorf L., Schraml P., Calcinotto A., Corey E., Moch H., Spahn M., Thalmann G., Kruithof-de Julio M., Rubin M. A. and Theurillat J. P.
Nat Commun 2021; 12:7033.

TP53 Mutations with Low Variant Allele Frequency Predict Short Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia.

Bomben R., Rossi F. M., Vit F., Bittolo T., D'Agaro T., Zucchetto A., Tissino E., Pozzo F., Vendramini E., Degan M., Zaina E., Cattarossi I., Varaschin P., Nanni P., Bertoni M., Braida A., Polesel J., Cohen J. A., Santinelli E., Biagi A., Gentil M., Morabito F., Fronza G., Pozzato G., D'Arena G., Olivieri J., Bulian P., Pepper C., Hockaday A., Schuh A., Hillmen P., Rossi D., Chiarenza A., Zaja F., Di Raimondo F., Del Poeta G. and Gattei V.
Clin Cancer Res 2021.

Circulating tumor DNA for comprehensive noninvasive monitoring of lymphoma treated with ibrutinib plus nivolumab.

Bruscaggin A., di Bergamo L. T., Spina V., Hodgkinson B., Forestieri G., Bonfiglio F., Condoluci A., Wu W., Pirosa M. C., Faderl M. R., Koch R., Schaffer M., Alvarez J. D., Fournier N., Gerber B., Stussi G., Zucca E., Balasubramanian S. and Rossi D.
Blood Adv 2021; 5:4674-4685.

Inflammatory metabolic profile of South African patients with prostate cancer.

Cacciatore S., Wium M., Licari C., Ajayi-Smith A., Masieri L., Anderson C., Salukazana A. S., Kaestner L., Carini M., Carbone G. M., Catapano C. V., Loda M., Libermann T. A. and Zerbini L. F.
Cancer Metab 2021; 9:29.

Radiomics Analysis of [(18)F]-Fluorodeoxyglucose-Avid Thyroid Incidentalomas Improves Risk Stratification and Selection for Clinical Assessment.

Ceriani L., Milan L., Virili C., Cascione L., Paone G., Trimboli P. and Giovanella L.
Thyroid 2021; 31:88-95.

Overcoming PARPi resistance: Preclinical and clinical evidence in ovarian cancer.

Chiappa M., Guffanti F., Bertoni F., Colombo I. and

Damia G.
Drug Resist Updat 2021; 55:100744.

Richter Syndrome.

Condoluci A. and Rossi D.
Curr Oncol Rep 2021; 23:26.
HMGAI induces EZH2 overexpression in human B-cell lymphomas.
De Martino M., Nicolau-Neto P., Ribeiro Pinto L. F., Traverse-Glehen A., Bachy E., Gigantino V., De Cecio R., Bertoni F., Chieffi P., Fusco A. and Esposito F.
Am J Cancer Res 2021; 11:2174-2187.

Epiregulation of the SASP makes good neighbors.

Desbats M. A., Zumerle S. and Alimonti A.
Nature Aging 2021; 1:420-421.

Co-occurrence and mutual exclusivity: what cross-cancer mutation patterns can tell us.

El Tekle G., Bernasocchi T., Unni A. M., Bertoni F., Rossi D., Rubin M. A. and Theurillat J. P.
Trends Cancer 2021; 7:823-836.

Genetic mechanisms of HLA-I loss and immune escape in diffuse large B cell lymphoma.

Fangazio M., Ladewig E., Gomez K., Garcia-Ibanez L., Kumar R., Teruya-Feldstein J., Rossi D., Filipi I., Pan-Hammarström O., Inghirami G., Boldorini R., Ott G., Staiger A. M., Chapuy B., Gaidano G., Bhagat G., Basson K., Rabidan R., Pasqualucci L. and Dalla-Favera R.
Proc Natl Acad Sci U S A 2021; 118.

Loss and revival of androgen receptor signaling in advanced prostate cancer.

Formaggio N., Rubin M. A. and Theurillat J. P.
Oncogene 2021; 40:1205-1216.

HER3 Is an Actionable Target in Advanced Prostate Cancer.

Gil V., Miranda S., Riisnaes R., Gurel B., D'Ambrosio M., Vasciaveo A., Crespo M., Ferreira A., Brina D., Troiani M., Sharp A., Sheehan B., Christova R., Seed G., Figueiredo I., Lambros M., Dolling D., Rekowski J., Alajati A., Clarke M., Pereira R., Flohr P., Fowler G., Boysen G., Sumanasuriya S., Bianchini D., Rescigno P., Aversa C., Tunari N., Guo C., Paschalis A., Bertan C., Buroni L., Ning J., Carreira S., Workman P., Swain A., Califano A., Shen M. M., Alimonti A., Neeb A., Welti J., Yuan W., de Bono J. and Team P. S. C. I. P. C. D.
Cancer Res 2021; 81:6207-6218.

Active Akt signaling triggers CLL toward Richter transformation via overactivation of Notch1.

Kohlhaas V., Blakemore S. J., Al-Maarrif M., Nickel N., Pal M., Roth A., Hovelmeyer N., Schafer S. C., Knittel G., Lohneis P., Nikolic M., Wiederstein J. L., Franitzka M., Georgomonolis T., Reinart N., Herling M., Herling C.,

Emu-TCL1 mice through a CD40L-independent mechanism.

Grioni M., Brevi A., Cattaneo E., Rovida A., Bordini J., Bertilaccio M. T. S., Ponzonni M., Casorati G., Dellabona P., Ghia P., Bellone M. and Calcinotto A.
Blood Adv 2021; 5:2817-2828.

Senescence Reprogramming by TIMP1 Deficiency Promotes Prostate Cancer Metastasis.

Guccini I., Revandkar A., D'Ambrosio M., Colucci M., Pasquini E., Mosole S., Troiani M., Brina D., Sheibani-Tezerji R., Elia A. R., Rinaldi A., Pernigoni N., Ruschhoff J. H., Dettwiler S., De Marzo A. M., Antonarakis E. S., Borrelli C., Moor A. E., Garcia-Escudero R., Alajati A., Attanasio G., Losa M., Moch H., Wild P., Egger G. and Alimonti A.
Cancer Cell 2021; 39:68-82 e69.

CD38 in Advanced Prostate Cancers.

Guo C., Crespo M., Gurel B., Dolling D., Rekowski J., Sharp A., Petremolo A., Sumanasuriya S., Rodrigues D. N., Ferreira A., Pereira R., Figueiredo I., Mehra N., Lambros M. B. K., Neeb A., Gil V., Seed G., Terstappen L., Alimonti A., Drake C. G., Yuan W., de Bono J. S. and International S. U. C. P. C. F. P. C. D. T.

Eur Urol 2021; 79:736-746.

Patient-derived xenografts and organoids model therapy response in prostate cancer.

Karkampouna S., La Manna F., Benjak A., Kiener M., De Menna M., Zoni E., Grosjean J., Klima I., Garofoli A., Bolis M., Vallerga A., Theurillat J. P., De Filippo M. R., Genitsch V., Keller D., Boojt T. H., Stirnimann C. U., Eng K., Sboner A., Ng C. K. Y., Piscuoglio S., Gray P. C., Spahn M., Rubin M. A., Thalmann G. N. and Kruithof-de Julio M.
Nat Commun 2021; 12:1117.

Genomic and transcriptomic correlates of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia.

Klintman J., Appleby N., Stamatopoulos B., Ridout K., Eyre T. A., Robbe P., Pascua L. L., Knight S. J. L., Dreau H., Cabes M., Popitsch N., Ehinger M., Martin-Subero J. I., Campo E., Månnsson R., Rossi D., Taylor J. C., Vavoulis D. V. and Schuh A.
Blood 2021; 137:2800-2816.

Active Akt signaling triggers CLL toward Richter transformation via overactivation of Notch1.

Kohlhaas V., Blakemore S. J., Al-Maarrif M., Nickel N., Pal M., Roth A., Hovelmeyer N., Schafer S. C., Knittel G., Lohneis P., Nikolic M., Wiederstein J. L., Franitzka M., Georgomonolis T., Reinart N., Herling M., Herling C.,

Hartmann E. M., Rosenwald A., Klapper W., Buttner R., Moia R., Rossi D., Boldorini R., Gaidano G., Frenzel L. P., Reinhardt H. C., Bruning J. C., Hallek M., Kruger M., Peifer M., Pallasch C. P. and Wunderlich F. T.
Blood 2021; 137:646-660.

Chemoenzymatic synthesis of 2,6-disubstituted tetrahydropyrans with high σ(1) receptor affinity, antitumor and analgesic activity.

Kopp N., Civenni G., Marson D., Laurini E., Pricl S., Catapano C. V., Humpf H. U., Almansa C., Nieto F. R., Schepmann D. and Wünsch B.
Eur J Med Chem 2021; 219:113443.

Novel sigma1 antagonists designed for tumor therapy: Structure - activity relationships of aminoethyl substituted cyclohexanes.

Kopp N., Holtschulte C., Borgel F., Lehmkulh K., Friedland K., Civenni G., Laurini E., Catapano C. V., Pricl S., Humpf H. U., Schepmann D. and Wünsch B.
Eur J Med Chem 2021; 210:112950.

RNAdetector: a free user-friendly stand-alone and cloud-based system for RNA-Seq data analysis.

La Ferlita A., Alaimo S., Di Bella S., Martorana E., Laliotis G. I., Bertoni F., Cascione L., Tsichlis P. N., Ferro A., Bosotti R. and Pulvirenti A.
BMC Bioinformatics 2021; 22:298.

MIR21-induced loss of junctional adhesion molecule A promotes activation of oncogenic pathways, progression and metastasis in colorectal cancer.

Lampis A., Hahne J. C., Gasparini P., Cascione L., Hedayat S., Vlachogiannis G., Murgia C., Fontana E., Edwards J., Horgan P. G., Terracciano L., Sansom O. J., Martins C. D., Kramer-Marek G., Croce C. M., Braconi C., Fassan M. and Valeri N.
Cell Death Differ 2021.

Study of the antilymphoma activity of pracinostat reveals different sensitivities of DLBCL cells to HDAC inhibitors.

Mensah A. A., Spriano F., Sartori G., Priebe V., Cascione L., Gaudio E., Tarantelli C., Civanello E., Aresu L., Rinaldi A., Damia G., Lovati E., Zucca E., Stathis A., Pietra C. and Bertoni F.
Blood Adv 2021; 5:2467-2480.

Multiregional sequencing and circulating tumour DNA analysis provide complementary approaches for comprehensive disease profiling of small lymphocytic lymphoma.

Moia R., Favini C., Ferri V., Forestieri G., Terzi D., Bergamo L., Schipani M., Sagiraju S., Andorno A., Rasi S., Adhinaveni R., Talotta D., Al Essa W., De Paoli L., Margiotta Casaluci G., Patriarca A., Boldorini R. L., Rossi D. and Gaidano G.
Br J Haematol 2021; 195:108-112.

Data describing the effects of potassium channels modulators on outward currents measured in human lymphoma cell lines.

Montalbano A., Sala C., Abrardo C., Murciano N., Jahanfar F., D'Amico M., Bertoni F., Beccetti A. and Arcangeli A.
Data Brief 2021; 34:106668.

Clinical outcome of SARS-CoV-2 infection in breast and ovarian cancer patients who underwent antiestrogenic therapy.

Montopoli M., Zorzi M., Cocetta V., Prayer-Galetti T., Guzzinati S., Bovo E., Rugge M. and Calcinotto A.
Ann Oncol 2021; 32:676-677.

TP53 disruption as a risk factor in the era of targeted therapies: A multicenter retrospective study of 525 chronic lymphocytic leukemia cases.

Morabito F., Del Poeta G., Mauro F. R., Reda G., Sportoletti P., Laurenti L., Coscia M., Herishanu Y., Bossio S., Varettoni M., Murru R., Chiarenza A., Visentini A., Condoluci A., Moia R., Pietrasanta D., Loseto G., Consoli U., Scortechni I., Recchia A. G., Rossi F. M., Zucchetto A., Al-Janazreh H., Martino E. A., Vigna E., Tripepi G., D'Arrigo G., Galimberti S., Rago A., Angeletti I., Biagi A., Del Giudice I., Bomben R., Neri A., Fronza G., Cutrona G., Jakšić O., Olivieri J., Rossi D., Di Raimondo F., Cuneo A., Gaidano G., Poliack A., Trentin L., Foa R., Ferrarini M., Gattei V. and Gentile M.
Am J Hematol 2021; 96:E306-E310.

Effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia patients and indirect comparison with rituximab-bendamustine: Results of study on 486 cases outside clinical trials.

Morabito F., Tripepi G., Del Poeta G., Mauro F. R., Reda G., Sportoletti P., Laurenti L., Coscia M., Herishanu Y., Bossio S., Varettoni M., Murru R., Chiarenza A., Visentini A., Condoluci A., Moia R., Pietrasanta D., Loseto G., Consoli U., Scortechni I., Rossi F. M., Zucchetto A., Al-Janazreh H., Vigna E., Martino E. A., Cassin R., G D. A., Galimberti S., Rago A., Angeletti I., Biagi A., Del Giudice I., Bomben R., Neri A., Fronza G., Monti P., Menichini P., Olivieri J., Cutrona G., Rossi D., Cuneo A., Di Raimondo F., Gaidano G., Poliack A., Trentin L., Foa R., Ferrarini M., Gattei V. and Gentile M.

Role of myeloid-derived suppressor cells in hormone-dependent cancers.

Mukherjee S., Elia A. R. and Calcinotto A.
Swiss Med Wkly 2021; 151:w20483.

Exon-Intron Differential Analysis Reveals the Role of Competing Endogenous RNAs in Post-Transcriptional Regulation of Translation.

Munz N., Cascione L.,

Parmigiani L., Tarantelli C.,

Rinaldi A., Cmiljanovic N.,

Cmiljanovic V., Giugno R.,

Bertoni F. and Napoli S.

Noncoding RNA 2021; 7:

LncRNAs and Available Databases.

Napoli S.

Methods Mol Biol 2021; 2348:3-26.

Characterization of GECPAR, a noncoding RNA that regulates the transcriptional program of diffuse large B cell lymphoma.

Napoli S., Cascione L., Rinaldi A., Spriano F., Guidetti F., Zhang H., Cacciapuoti M. T., Mensah A. A., Sartori G., Munz N., Forcato M., Bicciato S., Chiappella A., Ghione P., Elemento O., Cerchietti L., Inghirami G. and Bertoni F.

Mitochondrial Plasticity Promotes Resistance to Sorafenib and Vulnerability to STAT3 Inhibition in Human Hepatocellular Carcinoma.

Pandit S. K., Sandrin G., Merulla J., Nobili V., Wang X., Zangari A., Rinaldi A., Shinde D., Carbone G. M. and Catapano C. V.

Cancers (Basel) 2021; 13:

JMD6 Is a Druggable Oxygenase That Regulates AR-V7 Expression in Prostate Cancer.

Paschalis A., Welti J., Neeb A. J., Yuan W., Figueiredo I., Pereira R., Ferreira A., Riisnaes R., Rodrigues D. N., Jimenez-Vacas J. M., Kim S., Uo T., Micco P. D., Tumber A., Islam M. S., Moessner M. A., Abboud M., Kawamura A., Gurel B., Christova R., Gil V. S., Buroni L., Crespo M., Miranda S., Lambros M. B., Carreira S., Tunariu N., Alimonti A., Al-Lazikani B., Schofield C. J., Plymate S. R., Sharp A., de Bono J. S. and Team S. U. C. P. C. F. I. P. C. D.

Cancer Res 2021; 81:1087-1100.

Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis.

Pernigoni N., Zagato E., Calcinotto A., Troiani M., Mestre R. P., Cali B., Attanasio G., Troisi J., Minini M., Mosole S., Revandkar A., Pasquini E.,

Elia A. R., Bossi D., Rinaldi A., Rescigno P., Flohr P., Hunt J., Neeb A., Buroni L., Guo C., Welti J., Ferrari M., Grioni M., Gauthier J., Gharaibeh R. Z., Palmisano A., Lucchini G. M., D'Antonio E., Merler S., Bolis M., Grassi F., Esposito A., Bellone M., Briganti A., Rescigno M., Theurillat J. P., Jobin C., Gillessen S., de Bono J. and Alimonti A.

Science 2021; 374:216-224.

Targeting non-canonical activation of GLI1 by the SOX2-BRD4 transcriptional complex improves the efficacy of HEDGEHOG pathway inhibition in melanoma.

Pietrobono S., Gaudio E., Gagliardi S., Zitani M., Carrassa L., Migliorini F., Petricci E., Manetti F., Makukhin N., Bond A. G., Paradise B. D., Ciulli A., Fernandez-Zapico M. E., Bertoni F. and Stecca B.

Oncogene 2021; 40:3799-3814.

miR-22, a serum predictor of poor outcome and therapy response in diffuse large B-cell lymphoma patients.

Rinaldi F., Marchesi F., Palombi F., Pelosi A., Di Pace A. L., Sacconi A., Terrenato I., Annibali O., Tomarchio V., Marino M., Cantonetti M., Vaccarini S., Papa E., Moretta L., Bertoni F., Mengarelli A., Regazzo G. and Rizzo M. G.

Br J Haematol 2021; 195:399-404.

ASB2 is a direct target of FLI1 that sustains NF- κ B pathway activation in germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma.

Sartori G., Napoli S., Cascione L., Chung E. Y. L., Priebe V., Arribas A. J., Mensah A. A., Dall'Angelo M., Falzarano C., Barnabei L., Forcato M., Rinaldi A., Bicciato S., Thome M. and Bertoni F.

J Exp Clin Cancer Res 2021; 40:357.

Biology of splenic and nodal marginal zone lymphomas.

Spina V., Mensah A. A. and

Arribas A. J.

Annals of Lymphoma 2021; 5:6.

Efficacy of Novel Bromodomain and Extraterminal Inhibitors in Combination with Chemotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer.

Vazquez R., Civenni G., Kokanovic A., Shinde D., Cantergiani J., Marchetti M., Zoppi G., Ruggeri B., Liu P. C., Carbone G. M. and

Catapano C. V.

Eur Urol Oncol 2021;

4:437-446.

EZH2-induced lysine K362 methylation enhances TMPRSS2-ERG oncogenic activity in prostate cancer.

Zoma M., Curti L., Shinde D., Albino D., Mitra A., Sgrignani

J., Mapelli S. N., Sandrini G., Civenni G., Merulla J., Chiorino G., Kunderfranco P., Cacciatore A., Kokanovic A., Rinaldi A., Cavalli A., Catapano C. V. and Carbone G. M.

Nat Commun 2021; 12:4147.

SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients: A Population-Based Study.

Zorzi M., Guzzinati S., Avossa F., Fedeli U., Calcinotto A. and

Rugge M.

Front Oncol 2021; 11:730131.

A new triplet for chronic lymphocytic leukaemia: zanubrutinib-venetoclax-obinutuzumab.

Rossi D. and De Almeida J. M.

Lancet Haematol 2021;

8:e864-e865.

Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL.

Agathangelidis A., Chatzidimitriou A., Gemenetz K., Giudicelli V., Karypidou M., Plevova K., Davis Z., Yan X. J., Jeromin S., Schneider C., Pedersen L. B., Tschumper R. C., Sutton L. A., Bialiakas P., Scarfo L., van Gastel E. J., Armand M., Tausch E., Biderman B., Baer C., Bagnara D., Navarro A., Langlois de Septenville A., Guido V., Mitterbauer-Hohenbunner G., Dimovski A., Briegel C., Lawless S., Meggendorfer M., Brazdilova K., Ritgen M., Facco M., Tresoldi C., Visentin A., Patriarca A., Catherwood M., Bonello L., Sudarikov A., Vanura K., Roumelioti M., Skuhrova Francova H., Moysiadis T., Veronese S., Giannopoulos K., Mansouri L., Karan-Djurasevic T., Sandaltzopoulos R., Bodor C., Fais F., Kater A., Panovska I., Rossi D., Alshemmar S., Panagiotidis P., Costeas P., Espinet B., Antic D., Foroni L., Montillo M., Trentin L., Stavroyianni N., Gaidano G., Francia di Celle P., Niemann C., Campo E., Anagnostopoulos A., Pott C., Fischer K., Hallek M., Oscier D., Stilgenbauer S., Haferlach C., Jelinek D., Chiorazzi N., Pospisilova S., Lefranc M. P., Kossida S., Langerak A. W., Belessi C., Davi F., Rosenquist R., Ghia P. and Stamatopoulos K.

Blood 2021; 137:1365-1376.

Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia modern era: a real-life study in 848 unselected patients.

Baumann T., Moia R., Gaidano G., Delgado J., Condoluci A., Villamor N., Payedimari A. B., Costa D., Patriarca A., Jimenez-Vicente C., Rossi D. and Montserrat E.

Leukemia 2021.

Comparison of ibrutinib and idelalisib plus rituximab in real-life relapsed/resistant chronic lymphocytic leukemia cases.

Morabito F., Tripepi G., Del

Poeta G., Mauro F. R., Reda G., Sportoletti P., Laurenti L., Coscia M., Herishanu Y., Bossio S., Varettoni M., Murru R., Chiarenza A., Visentini A., Condoluci A., Moia R., Pietrasanta D., Loseto G., Consoli U., Scortechni I., Rossi F. M., Zucchetto A., Al-Janazreh H., Vigna E., Martino E. A., Mendicino F., Cassin R., D'Arrigo G., Galimberti S., Rago A., Angeletti I., Biagi A., Del Giudice I., Bomben R., Neri A., Fronza G., Monti P., Menichini P., Cutrona G., Jaksic O., Rossi D., Di Raimondo F., Cuneo A., Gaidano G., Polliack A., Trentin L., Foa R., Ferrarini M., Gattei V. and Gentile M.

Eur J Haematol 2021;

106:493-499.

Assessment of the 4-factor score: Retrospective analysis of 586 CLL patients receiving ibrutinib. A campus CLL study.

Morabito F., Tripepi G., Del Poeta G., Mauro F. R., Reda G., Sportoletti P., Laurenti L., Coscia M., Herishanu Y., Varettoni M., Murru R., Chiarenza A., Visentini A., Condoluci A., Moia R., Pietrasanta D., Loseto G., Consoli U., Scortechni I., Rossi F. M., Zucchetto A., Vigna E., Martino E. A., Mendicino F., Botta C., Caracciolo D., Cassin R., D'Arrigo G., Galimberti S., Rago A., Angeletti I., Biagi A., Del Giudice I., Bomben R., Neri A., Fronza G., Cutrona G., Rossi D., Di Raimondo F., Cuneo A., Gaidano G., Polliack A., Trentin L., Foa R., Ferrarini M., Gattei V. and Gentile M.

Am J Hematol 2021; 96:E269-E272.

63:117-123.

A phase I trial of inotuzumab ozogamicin in combination with temsirolimus in patients with relapsed or refractory CD22-positive B-cell non-Hodgkin lymphomas.

Pirosa M. C., Zhang L., Hitz F., Novak U., Hess D., Terrot T., Pascale M., Mazzucchelli L., Bertoni F., Cavalli F., Zucca E. and Stathis A.

Leuk Lymphoma 2022; 63:117-123.

Generation and validation of a PET radiomics model that predicts survival in diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP14: A SAKK 38/07 trial post-hoc analysis.

Ceriani L., Milan L., Cascione L., Gritti G., Dalmasso F., Esposito F., Pirosa M. C., Schär S., Bruno A., Dirmhofer S., Giovanella L., Hayoz S., Mamot C., Rambaldi A., Chauvie S. and Zucca E.

Hematol Oncol 2022; 40:11-21.

Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma.

Bonfiglio F., Bruscaggin A., Guidetti F., Terzi di Bergamo L., Faderl M., Spina V.,

Condoluci A., Bonomini L., Forestieri G., Koch R.,

Piffaretti D., Pini K., Pirosa M. C., Cittone M. G., Arribas A., Lucioni M., Ghilardi G., Wu W., Arcaini L., Baptista M. J., Bastidas G., Bea S., Boldorini R., Broccoli A., Buehler M. M., Canzonieri V., Cascione L.,

Ceriani L., Cogliatti S.,

Corradini P., Derenzini E.,

Devizzi L., Dietrich S., Elia A. R., Facchetti F., Gaidano G., Garcia J. I., Gerber B., Ghia P., Gomes da Silva M., Gritti G., Guidetti A., Hitz F., Inghirami G., Ladetto M., Lopez-Guillermo A., Lucchini E., Maiorana A., Marasca R., Matutes E., Meignin V., Merli M., Moccia A., Mollejo M., Montalban C., Novak U., Oscier D. G., Passamonti F., Piazza F., Pizzolitto S., Rambaldi A., Sabattini E., Salles G., Santambrogio E., Scarfo L., Stathis A., Stussi G., Geyer J. T., Tapia G., Tarella C., Thieblemont C., Toussem T., Tucci A., Vanini G., Visco C., Vitolo U., Walewska R., Zaja F., Zenz T., Zinzani P. L., Khiabanian H., Calcinotto A., Bertoni F., Bhagat G., Campo E., De Leval L., Dirmhofer S., Pileri S. A., Piris M. A., Traverse-Glehen A., Tzankov A., Paulli M., Ponzoni M., Mazzucchelli L., Cavalli F., Zucca E. and Rossi D.

Blood 2022; 139:732-747.



Associazione studentesca IOR IOR International Students Union

Nicolò Bancaro
Presidente /
President IISU
iisu@ior.usi.ch

L'associazione studentesca "IOR International Students Union" (IISU) nasce per facilitare la vita quotidiana delle studentesse e degli studenti allo IOR. Il suo scopo è di incentivare la crescita degli studenti promuovendo le loro interazioni e costruendo un ambiente amichevole e salutare in cui studentesse e studenti, ma non solo, possano svolgere il loro lavoro in modo sereno.

L'IISU punta a coordinare dei servizi e ad organizzare varie attività, come:

- Eventi sociali tra studenti: ad esempio giornata di basket, torneo di ping-pong, escursionismo, feste per favorire le interazioni personali.
- Servizio di consulenza: gli studenti avranno l'opportunità di esprimere le loro preoccupazioni e i loro problemi di lavoro a una persona di riferimento. Il consulente cercherà di mediare la situazione e, se necessario, ne discuterà con le parti interessate. Un'area privata dedicata sarà stabilita nell'edificio.
- Centro informazioni: sarà attivato un servizio di informazione interno per discutere di argomenti generali (es. alloggi, corsi universitari, attività extracurricolari).
- Opportunità di lavoro: verrà predisposto uno spazio per raccogliere l'esperienza professionale di ex studenti IOR che aiuterà futuri studenti a scegliere il proprio percorso professionale.

Al momento l'associazione comprende solo studentesse e studenti dello IOR, ma è aperta a tutte le collaboratrici e i collaboratori IOR.

The student's association "IOR International Students Union" (IISU) was created to simplify students' life at the IOR. Its goal is to promote students' growth by fostering their networking and building up a friendly and healthy environment in which students, but not only, can work in a serene environment.

The IISU aims at coordinating services and organizing activities, such as:

- Social events: different collective activities will be organized (i.e., basketball day, ping-pong tournament, hiking, parties) to promote the interactions between all students.
- Counseling service: students will have the possibility to express their concerns and work-related problems to a reference figure. The counselor will attempt to mediate the situation and, if necessary, will discuss it with the parties involved. A dedicated private area will be established in the building.
- General information center: an internal information service will be activated to discuss general topics (i.e., renting in Bellinzona, university courses, extra-curricular activities).
- Job opportunities: a corner collecting the professional experience of former IOR students will be set up to help future students choose their career paths.

At present, the association includes only IOR students but is open to all IOR collaborators.

**Yingrui Li
Dottoranda /
PhD Student
Cina / China**

Mi chiamo Yingrui Li e provengo dalla Cina. Prima di arrivare allo IOR mi sono laureata alla Shanxi Medical University, con una formazione congiunta all'Ospedale dell'Amicizia di Pechino. Dopo la prima esperienza in laboratorio durante il corso di laurea magistrale non vedevo l'ora di espandere le mie capacità e competenze. Nello stesso periodo ho sviluppato un forte interesse per l'immunologia dei tumori, e ho deciso di lavorare nel laboratorio di oncologia molecolare diretto dal Prof. Andrea Alimonti per svolgere il mio dottorato. Oltre all'interesse per i temi di ricerca trattati nel gruppo, ho scelto il laboratorio del Prof. Alimonti per le sue idee creative, il suo approccio alla ricerca, e le sue numerose pubblicazioni in prestigiose riviste scientifiche. Inoltre, lo IOR è un centro di ricerca completamente attrezzato e immerso in un paesaggio naturale straordinario, e tutti i miei colleghi sono amichevoli ed entusiasti. Mi sento fortunata a lavorare qui. Una volta conseguito il dottorato, ho intenzione di fare domanda per una posizione di post-dottorato in Europa o negli Stati Uniti e poi tornare in Cina per continuare la mia carriera di ricerca.



My name is Yingrui Li and I come from China. Before joining the IOR, I graduated at the Shanxi Medical University, jointly educated at the Beijing Friendship Hospital. After my first lab experience during my master's degree program, I was looking forward to expanding my skills and expertise. At the same time, I developed a strong interest in tumor immunology and decided to join the molecular oncology laboratory directed by Prof. Andrea Alimonti to perform my PhD. Besides my interest in the group's research topics, I chose Prof. Alimonti's lab for his creative ideas, research approach, and numerous publications in prestigious scientific journals. Moreover, the IOR is a fully equipped research center immersed in an extraordinary natural landscape, and all of my colleagues are friendly and enthusiastic. I feel lucky to work here. After obtaining the PhD degree, I plan to apply for a postdoctoral position in Europe or in the USA and then return to China to continue my research career.

Matin Salehi
Dottoranda /
PhD Student
Iran



Sono Matin Salehi, da Rasht, una bella città nel nord dell'Iran, famosa per il suo cibo e la natura.

Dopo quasi quattro anni in Svizzera, mi sono innamorata di questo paese, della sua natura e delle sue tradizioni, compreso il carnevale.

Ho studiato Ingegneria biomedica all'Università di Basilea, che ho apprezzato per il suo ambiente accademico e la sua reputazione.

Poiché l'elaborazione dei dati e delle immagini mi ha sempre affascinata, ho scelto come campo di studi la terapia guidata dalle immagini e ho lavorato sulla valutazione automatica delle immagini radiologiche.

Durante i miei studi di laurea magistrale ho sviluppato un forte interesse per la ricerca sul cancro. Per approfondire la mia conoscenza in questo campo, sono entrata nel laboratorio del Prof. Davide Rossi come dottoranda nel 2021. Il gruppo lavora a uno studio genomico integrato per meglio comprendere i meccanismi epigenetici coinvolti nella patogenesi del linfoma. Grazie alla mia conoscenza nell'elaborazione dei dati, contribuisco a questo progetto in qualità di bioinformatico. La ricerca è la mia passione e credo che fare un dottorato allo IOR sia un passaggio eccellente per la mia carriera.

Lo IOR offre un ambiente unico, dove esperti in varie discipline lavorano a stretto contatto e condividono le loro conoscenze.

Non vedo l'ora di applicare le conoscenze e le competenze accademiche per migliorare la salute dell'uomo, affrontare malattie ad oggi incurabili e sviluppare nuove terapie personalizzate.

I am Matin Salehi, from Rasht, a beautiful city in the north of Iran, famous for its food and nature.

I moved to Switzerland four years ago, and I fell in love with this country: I appreciate its nature and traditions, in particular the carnival.

I studied Biomedical Engineering at the University of Basel, which I chose for its academic environment and reputation. Afterward, my interest in data and image processing prompted me to choose Image-Guided Therapy as the main field of study, working on the automatic assessment of radiological images.

During my master's studies, I developed an interest in cancer-associated research. To deepen my knowledge in this field, in 2021 I joined Prof. Davide Rossi's laboratory at the IOR as a PhD student. The group works on an integrated genomic study to understand the epigenetic mechanisms involved in the pathogenesis of lymphoma. With my knowledge in data processing, I contribute to this project by working as a Bioinformatician. Research is my passion, and I believe doing a PhD at the IOR is an excellent opportunity for my career in the oncology field.

The IOR offers a unique environment where experts from different disciplines work closely together and share their knowledge.

I am looking forward to applying the knowledge and academic skills to improve human health, tackle unmet medical needs, and develop innovative patient-targeted therapies.

Giovanni Papa
Studente di Master /
Master student
Italia / Italy

Mi chiamo Giovanni Papa e sono uno studente del corso di laurea magistrale Basic and Applied Biomedical Sciences presso l'Università degli studi dell'Insubria, Italia. La mia istruzione universitaria è iniziata a Napoli dove ho ottenuto la laurea triennale in scienze biologiche presso l'Università degli studi di Napoli Parthenope al Dipartimento di Scienze e Tecnologie. Durante questo programma ho effettuato due tirocini: il primo presso l'Ospedale ASL Napoli 1 nel laboratorio di biochimica clinica, il secondo presso il Dipartimento di biotecnologie mediche e medicina molecolare dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II. Quest'ultima esperienza mi ha permesso di lavorare a un progetto sulla sindrome di Down (Trisomia 21) e sui diversi processi molecolari che avvengono nel differenziamento neuronale di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) in questa condizione. Essendomi fortemente appassionato alla ricerca biomedica ho deciso di proseguire i miei studi con un corso magistrale. Ho quindi scelto il corso di Basic and Applied Biomedical Sciences all'Università dell'Insubria presso il Dipartimento di biotecnologie e scienze della vita di Varese. Una volta finiti gli esami ho avuto la possibilità di svolgere il mio tirocinio magistrale presso l'Istituto oncologico di ricerca (IOR) di Bellinzona. Ho scelto il gruppo "Prostate Cancer Biology" diretto dalla Dott.ssa Giuseppina Carbone per la qualità del progetto di ricerca e per la sua rilevanza in ambito oncologico. Sono orgoglioso e felice della scelta che ho fatto perché questo anno di tirocinio mi ha dato l'opportunità di entrare in contatto con il mondo della ricerca oncologica, in un contesto fortemente dinamico e internazionale. Da subito questa esperienza ha confermato la mia passione e ha rafforzato la mia dedizione per l'attività di ricerca. Consiglierei questa esperienza ad ogni studente interessato ad intraprendere l'attività di ricercatore. I miei piani futuri prevedono la mia permanenza allo IOR, dove proseguirò la mia esperienza con un ulteriore stage di sei mesi. Mi auguro poi di riuscire ad entrare nel Programma di dottorato in Cancer Biology and Oncology erogato dallo IOR e dall'Università della Svizzera italiana di Lugano (USI).



My name is Giovanni Papa and I am a student of the Basic and Applied Biomedical Sciences master at the University of Insubria, Italy. My higher education started in Naples, where I obtained the bachelor's degree in Biological Sciences at the University of Naples Parthenope, Department of Sciences and Technologies. During this program, I carried out two internships: the first one at the ASL Napoli 1 Hospital in the clinical biochemistry laboratory and the second one within a research project at the Department of Medical Biotechnology and Molecular Medicine at the University of Naples Federico II. This experience allowed me to work on a project about Down syndrome (Trisomy 21) and the different molecular processes that occur in the neuronal differentiation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) in this condition. Since I was strongly passionate about biomedical research, I decided to continue my studies with a master. I chose the Basic and Applied Biomedical Sciences course at the University of Insubria at the Department of Biotechnology and Life Sciences in Varese. After finishing the exams, I had the opportunity to do my master's training at the Institute of Oncology Research (IOR) in Bellinzona. I chose the group "Prostate Cancer Biology" directed by Dr. Giuseppina Carbone for the quality of the research project and its relevance in oncology. I am proud and happy with the choice I made because this year of internship has allowed me to get in touch with the world of oncological research in a highly dynamic and international context. This experience immediately confirmed my passion and strengthened my dedication to research activities. I would recommend this experience to any student interested in pursuing a research career. In the near future, I plan to stay at the IOR, where I will continue my experience with an additional six-month internship. I then hope to enter the PhD Program in Cancer Biology and Oncology provided by the IOR and the Università della Svizzera italiana (USI) in Lugano.

Impressum
Istituto oncologico di ricerca
Institute of Oncology Research

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

Progetto grafico
Graphic design
Servizio comunicazione istituzionale USI

Fotografie
Photos
Enrico Cano
Alessandro Crinari
Wanda Perrone Capano
Anasuya Pless

Stampa e confezione
Printing and binding
Tipografia Cavalli, Tenero

© 2022
Istituto
oncologico
di
ricerca

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



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



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

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

Università
della
Svizzera
italiana



Istituto
oncologico
di
ricerca

Rapporto
annuale
IOR
IOR
Annual
Report

2021