



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2019 Contributo percepito € 7.790.283,07

Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE: ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	Meccanismi di disseminazione metastatica	829.787,55	1.692.375,89	01/01/2020	36 mesi
2	Integrazione di approcci omici per l'analisi ad alta risoluzione dei tessuti tumorali	652.508,90	1.386.504,94	01/01/2020	36 mesi
3	Segnali esogeni nella modulazione della progressione tumorale	588.366,05	1.178.201,70	01/01/2020	36 mesi
4	Identificazione di biomarcatori tumorali	453.610,54	883.910,95	01/01/2020	36 mesi
5	Screening Unit	280.228,87	656.938,73	01/01/2020	36 mesi
6	CAR-T e vaccinazione antitumorale nelle neoplasie ematologiche: sviluppo di nuove tecniche	735.055,54	1.403.006,36	01/01/2020	36 mesi
7	Supporto delle analisi di Intelligenza Artificiale (AI) per generare Real World Evidence (RWE) mediante integrazione dei dati clinici ed omici su pazienti con tumori solidi valutati nell'ambito del Molecular Tumor Board (MTB)	169.593,94	325.737,72	01/01/2020	36 mesi
8	Creazione e validazione di modelli predittivi e prognostici derivati da analisi radiomiche delle immagini digitali: studi metodologici e clinici	1.650.454,28	2.899.650,60	01/01/2020	36 mesi
9	Terapie target/immunoterapia	1.136.282,66	1.979.949,92	01/01/2020	36 mesi
10	Applicazioni di realtà aumentata, intelligenza artificiale e ricostruzione volumetrica virtuale in ambito di chirurgia robot-assistita	925.625,20	2.047.783,12	01/01/2020	36 mesi
11	Screening omici e prevenzione personalizzata	368.769,54	623.197,03	01/01/2020	36 mesi



## Assegnazione risorse 5xmille campagna 2019

### Progetti

#### Progetto 1 -

##### Meccanismi di disseminazione metastatica

La conoscenza meccanicistica delle fasi precoci della disseminazione metastatica è ad oggi estremamente limitata, in parte per l'assenza di tecnologie e modelli preclinici adeguati. La metastatizzazione include step biologicamente distinti (migrazione/invasione nel tumore primario, entrata e uscita dai vasi sanguigni, formazione di foci metastatici, di micro e macrometastasi) che gli attuali modelli *in vivo* non consentono di distinguere. Svilupperemo modelli e tecnologie per l'isolamento e la caratterizzazione metabolica, trascrittomica ed epigenomica delle cellule metastatiche, nelle varie fasi della metastatizzazione e l'identificazione di meccanismi critici.

##### **1. Modelli di metastasi in topi immunocompromessi (NSG).**

Abbiamo generato un modello di metastasi, tramite inoculo del melanoma nel derma di topi NSG, resezione del tumore, analisi delle metastasi in linfonodi e siti distanti, che possono essere utilizzate per screen funzionali *in vivo*. Abbiamo eseguito uno screen con una libreria a shRNA in grado di silenziare geni actionable eventualmente riposizionabili per il trattamento del melanoma e identificato un regolatore chiave della diffusione delle metastasi, MyD88, il cui silenziamento blocca il processo metastatico in melanomi mutati nel gene NRAS o BRAF. Sulla base di questi risultati ci proponiamo:

##### **1.a. Identificazione di geni chiave del processo metastatico.**

Effettueremo screening funzionali di geni actionable in PDX di melanomi sensibili o resistenti alla terapia per indagare nuovi approcci terapeutici nei nostri modelli *in vitro* e *in vivo*. In collaborazione con il Politecnico di Milano utilizzeremo nanoparticelle (NPs) biocompatibili per somministrare farmaci e minimizzare la tossicità. Valuteremo l'accumulo delle NPs al sito tumorale, la biocompatibilità, il tempo di circolazione, la concentrazione nella *niche* metastatica. Definiremo efficacia e tossicità dei farmaci *in vitro* e *in vivo*. Testeremo l'utilizzo combinato di NPs e immunoterapia.

##### **2. Caratterizzazione trascrittomica e metabolomica delle micrometastasi a livello di singola cellula.**

Al fine di identificare, isolare e caratterizzare cellule tumorali vive nel processo di metastatizzazione, abbiamo validato il metodo sviluppato recentemente in modelli murini *in vivo* basato sulla rilevazione di micrometastasi in tessuti freschi, mediante il colorante vitale indocianina. Sfruttando



questa metodica, effettueremo la caratterizzazione trascrittomico e metabolico delle cellule isolate da micrometastasi. L'analisi integrata di questi dati consentirà l'identificazione di marcatori molecolari degli stadi iniziali della metastatizzazione e possibili nuovi target terapeutici da analizzare in futuro all'interno di programmi di "drug discovery/repurposing". I nuovi target saranno validati tramite caratterizzazione del meccanismo d'azione attraverso studi di biologia cellulare e biochimica (ricostituzioni *in vitro* e saggi enzimatici in presenza di librerie chimiche).

### **3. Interazione tra meccanismi epigenetici/metabolici delle cellule tumorali nella disseminazione metastatica, in presenza di un sistema immunitario funzionante.**

Esamineremo l'interazione fra i meccanismi di regolazione epigenetica ed alterazioni dello stato metabolico delle cellule tumorali nella metastatizzazione, in un sistema immunitario funzionante. Abbiamo sviluppato vari modelli di metastatizzazione usando linee cellulari tumorali murine in animali immunocompetenti singenici, esprimenti la luciferasi per un rilevamento più facile delle metastasi (tumori mammari, polmonari, melanomi). In particolare, valuteremo come i trattamenti *in vitro* con metformina e digiuno intermittente inducano modifiche funzionali della cromatina, rispetto a meccanismi di regolazione dell'espressione genica e di riparo del danno al DNA, potenzialmente sfruttabili terapeuticamente contro la metastatizzazione mediante nuovi schemi di trattamento farmacologico.

## **Progetto 2 -**

### **2. Integrazione di approcci omici per l'analisi ad alta risoluzione dei tessuti tumorali**

Applicheremo in campioni preclinici e clinici approcci di trascrittomico e proteomico *in situ* ad altissima risoluzione precedentemente messi a punto:

#### **1. Relazione tra sistema immunitario, cellule tumorali e nervose nella progressione del tumore pancreatico (PDAC), tramite analisi trascrittomico.**

Il PDAC è caratterizzato da infiltrazione di vasi linfatici, sanguigni e nervi. L'invasione perineurale (PNI, capacità delle cellule tumorali di migrare lungo i nervi o all'interno della guaina neurale) è associata a disseminazione peritoneale e prognosi peggiore ma i meccanismi coinvolti non sono noti. Identificheremo i determinanti molecolari della PNI da parte delle cellule PDAC e l'impatto del sistema immunitario su questo processo.

##### **1.a Analisi trascrittomico degli infiltrati di cellule del sistema immunitario associati con PNI.**

Effettueremo analisi trascrittomiche su singola cellula di cellule del sistema immunitario presenti in nervi infiltranti il tumore. Isoleremo le cellule da regioni isolate tramite *laser-capture microdissection* (LCM). La preparazione delle librerie di sequenziamento e la quantificazione dei trascritti sarà effettuata con approcci standard per il sequenziamento su singola cellula.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

### **1.b Analisi di cellule di PDAC che infiltrano i nervi.**

Al fine di caratterizzare le cellule di PDAC che invadono i nervi, useremo approcci di trascrittomico *in situ* (GEO-Mx) e imaging (smRNA-FISH) su campioni clinici di PDAC di cui disponiamo di informazioni cliniche. Valuteremo inoltre l'attivazione di programmi di espressione genica infiammatoria caratteristici di cellule PDAC differenziate.

### **1.c Analisi trascrittomico di infiltrati di cellule del sistema immunitario associati con PNI e cellule tumorali della prostata che infiltrano i nervi.**

Il tumore alla prostata mostra aspetti in comune con il tumore pancreatico per quanto riguarda la PNI dei tessuti tumorali. Sfruttando gli stessi approcci analizzeremo quindi la PNI nel tumore della prostata.

## **2. Identificazione di marcatori di recidiva, risposta al trattamento, diagnostici e prognostici tramite proteomica *in situ*.**

Mediante spettrometria di massa quantitativa combinata a LCM, abbiamo dimostrato la possibilità di analizzare modifiche post-traduzionali degli istoni in aree diverse dello stesso tumore, caratterizzate da un diverso microambiente. Ciò consente di correlare i profili trascrittomici con i corrispondenti pattern di espressione proteica e profili epigenetici. Le metodiche saranno applicate per identificare marcatori di recidiva, risposta al trattamento, diagnostici e prognostici, nel tumore mammario triplo negativo (TNBC). Evidenze sperimentali indicano un link tra tratti epigenetici, progressione del tumore, farmacoresistenza. In dettaglio:

### **2.a Profili epigenetici di campioni tumorali associati all'attività del TME (tumore al seno e ovarico).**

Mapperemo gli epiproteomi delle lesioni tumorali e del tessuto stromale circostante (TME). Confrontando regioni ricche di TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*) e regioni ricche di LDLs (*long-distance lymphocytes*), studieremo i cambiamenti epigenetici e di espressione genica che nel tumore sono associati all'attività del TME, comprendendo come il tumore stesso plasmi le cellule immunitarie circostanti.

### **2.b Profili epiproteomici come strumenti diagnostici (biopsia liquida).**

I livelli di PTM sono aumentati nei pazienti oncologici, in particolare dopo chemioterapia. Analizzeremo i livelli di PTM degli istoni da nucleosomi circolanti (biopsia liquida), potenziale strumento diagnostico potente, innovativo e non invasivo.

### **2.c Caratterizzazione di micro-aree del tumore al pancreas.**

Effettueremo una caratterizzazione/descrizione delle micro-aree di campioni di tumore al pancreas. Infine, la collaborazione con la *Drug Testing Platform* offrirà l'opportunità di identificare potenziali inibitori dei fattori identificati.

**IEO****Istituto Europeo di Oncologia**

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

## Progetto 3 –

### Segnali esogeni nella modulazione della progressione tumorale

L'insorgenza del cancro è determinata dall'interazione di segnali intrinseci cellulari e segnali esogeni. Il microambiente tumorale, incluse le cellule del sistema immunitario, contribuisce alla progressione tumorale ed è stato dimostrato il ruolo di alcuni virus nell'insorgenza del cancro. Analogamente, il microbioma gioca un ruolo critico nella progressione tumorale e nella risposta alla terapia. Diversi progetti saranno portati avanti in parallelo per svelare questi aspetti chiave dello sviluppo dei tumori.

#### **1. Fattori infiammatori solubili nello sviluppo del tumore e nella risposta alla terapia.**

Nel microambiente tumorale sono presenti componenti infiammatorie che ne promuovono la crescita. Utilizzando la tecnologia xMAP (Luminex) misureremo la presenza di fattori infiammatori solubili nei fluidi umani e ne analizzeremo il ruolo nella modulazione della progressione tumorale. Luminex è un saggio "high-throughput" per la misurazione di proteine secrete (citochine, chemochine e fattori di crescita), simultaneamente, in un singolo campione.

##### **1.a. La tecnologia xMAP per lo studio del profilo infiammatorio in pazienti con melanoma.**

Nel contesto dello studio clinico su melanoma avanzato (combinazione di inibitori del checkpoint immunologico in regime neoadiuvante seguito da terapia adiuvante con un unico agente immunoterapico), tramite tecnologia xMAP seguiremo i cambiamenti dello stato infiammatorio dei pazienti prima e durante la terapia, evidenziando elementi di tossicità immuno-relata.

#### **2. Rimozione delle cellule aneuploidi da parte del sistema immunitario.**

Errori nella segregazione dei cromosomi durante la divisione cellulare causano aneuploidia, aberrazione cromosomica diffusa nei tumori solidi. Definiremo i meccanismi che regolano la rimozione delle cellule aneuploidi da parte del sistema immunitario, i processi attraverso cui la trasformazione maligna può bypassare l'immunosorveglianza delle cellule aneuploidi, i fattori proinfiammatori rilasciati in conseguenza dell'aneuploidia.

#### **3. Approcci computazionali per studiare l'interazione tra microbioma e cancro al colon.**

Un'alterata composizione del microbiota intestinale in pazienti con cancro al colon potrebbe ridurre l'immunosorveglianza e promuovere lo sviluppo del tumore. Svilupperemo strumenti computazionali per comprendere l'interazione tra tumori e microambiente, identificando i fattori coinvolti nella progressione tumorale.

##### **3.a Composizione del microbiota del lato destro e sinistro nella tumorigenesi del cancro al colon.**

Studi precedenti descrivono le diverse caratteristiche biologiche e cliniche del tumore al colon del lato destro e sinistro. Analizzeremo le differenze nella composizione del microbioma tra tumori del lato destro e sinistro del colon e valuteremo la possibilità che siano tumore-specifiche.

##### **3.b Valore prognostico del microbioma tumorale.**

Verificheremo il possibile valore prognostico della composizione del microbiota tumorale, valutando il potenziale ruolo di una "signature" per la stratificazione dei pazienti o per predire la risposta alla terapia.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

#### **4. Approcci computazionali per l'analisi del microbioma per l'identificazione di nuove strategie antitumorali.**

Sfruttando i nostri strumenti per metagenomica, metatrascrittomica e metabolomica del microbioma orale e intestinale, identificheremo nuove associazioni clinicamente rilevanti tra batteri intestinali e tumore del colon e tra microbioma e successo dell'immunoterapia contro il melanoma. Queste associazioni saranno successivamente validate in modelli sperimentali.

#### **5. Il virus HPV nello sviluppo dei tumori testa-collo.**

Al fine di identificare nuovi target terapeutici, valuteremo la regolazione da parte delle proteine virali dei pathway responsabili delle modifiche post-traduzionali che forniscono segnali critici nella carcinogenesi virus-indotta, sfruttando i campioni raccolti nel corso del primo anno.

## **Progetto 4 -**

### **Identificazione di biomarcatori tumorali**

L'obiettivo di questo progetto è la valutazione del possibile ruolo della chinasi ciclina dipendente-12 (CDK12) nella tumorigenesi del cancro alla mammella. La CDK12 è coinvolta in diversi aspetti della fisiologia cellulare, quali la regolazione della trascrizione genica, lo splicing, la traduzione, la proliferazione cellulare, la risposta al danno al DNA, e il mantenimento della stabilità genomica. Disfunzioni di CDK12 sono state associate a difetti nell'espressione di geni della risposta al danno al DNA coinvolti nella ricombinazione omologa, come BRCA1, ATR, FANC1/2, e geni chiave della progressione del ciclo cellulare. CDK12 è stata inizialmente descritta come oncosoppressore in diversi tipi di tumore umani, quali il tumore ovarico, della prostata e il tumore alla mammella triplo negativo, in cui mutazioni che inattivano CDK12 sono associate ad un fenotipo aggressivo. La CDK12 è stata descritta anche come fattore pro-tumorigenico in tumori umani tra cui il tumore della mammella, in cui il suo ruolo tumorigenico sembra principalmente dipendente dalla sua cooperazione con l'oncogene HER2 o alla sua interazione sinergica con pathway oncogenici tra cui quello di WNT e la signalling di IRS1-ErbB-PI3K. Tuttavia, non è chiaro se la sovraespressione di CDK12 possa indurre per sé la trasformazione oncogenica dell'epitelio mammario e se ciò abbia un significato clinico.

#### **1. CDK12 come target terapeutico nel trattamento del tumore alla mammella.**

Valuteremo -attraverso analisi su campioni retrospettivi di pazienti e studi preclinici prospettici in modelli di *patient-derived xenograft* (PDX)- la possibilità di sfruttare CDK12 come possibile nuovo target terapeutico nel trattamento del tumore della mammella refrattario alle attuali terapie.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

## Progetto 5 –

### Screening Unit

L' Unità di Screening recentemente sviluppata fornisce una piattaforma automatizzata in modalità a bassa e media produttività che consente screening sistematici di farmaci e composti bioattivi. L'unità di screening utilizza una serie di librerie chimiche per identificare composti in grado di modulare specifiche funzioni cellulari, e quindi di modificarne il fenotipo. Per raggiungere questo obiettivo sono stati generati modelli tumorali tridimensionali (3D), associati ai più comuni modelli bidimensionali (2D), sia da colture primarie, sia da xenotrapianti di tumori derivati dal paziente, e sviluppate tecnologie adatte a rilevare i cambiamenti del fenotipo tumorale.

Per screening a bassa e media produttività abbiamo inoltre sviluppato: 1) colture in 3D, in particolare sferoidi di melanoma in piastre a 96 pozzetti “low attachment”, e 2) saggi di migrazione in piastre da 96 o 384 pozzetti in cui un gel biocompatibile idrosolubile crea una zona che non può essere invasa dalle cellule se non dopo la sua dissoluzione. Questo sistema consente di misurare la migrazione cellulare in tempo reale e in maniera automatizzata.

Le attività future dell'Unità di Screening saranno incentrate su:

#### **1. Sviluppo di screening innovativi: sistemi in 3D e saggi di migrazione.**

Ci occuperemo di sviluppare screening innovativi, sia analizzando la migrazione, sia utilizzando sistemi in 3D. Abbiamo dimostrato in precedenza che la migrazione è strettamente interconnessa con la crescita del melanoma nell'animale. Utilizzeremo quindi xenotrapianti di melanoma per identificare inibitori specifici della migrazione che verranno poi validati *in vitro* e *in vivo*. I sistemi 3D mostrano ancora la necessità di un accurato set-up per poter essere utilizzati nello screening di farmaci. Infatti, il numero, la forma e le dimensioni degli sferoidi devono essere uniformi per ridurre la variabilità tra le repliche e per consentire una corretta diffusione dei farmaci all'interno della sfera durante i tempi di trattamento. Testeremo quindi svariati tipi di reagenti, apparecchiature e protocolli con screening a bassa produttività (50-100 composti), per poterli poi trasferire su scala più ampia.



**IEO**

**Istituto Europeo di Oncologia**

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

## **Progetto 6 –**

### **CAR-T e vaccinazione antitumorale nelle neoplasie ematologiche: sviluppo di nuove tecniche**

Prosegue il nostro progetto per creare un centro di ricerca indirizzato alle terapie cellulari. Un importante passo in avanti è ora possibile dall'accordo di collaborazione stabilito tra IEO e il Centro Biotecnologie Molecolari (MBC) di Torino. Esso prevede la disponibilità di uno dei laboratori dell'Officina Cellulare di Torino, per la preparazione in GMP di cellule da utilizzare nei nostri pazienti. In parallelo, stiamo contribuendo in maniera significativa al progetto di Alleanza Contro il Cancro (ACC) che si propone di sviluppare nuovi approcci di manifattura di cellule CAR e di identificare nuovi targets espressi selettivamente sulle cellule neoplastiche e idonei per l'uso clinico di cellule CAR-T, oltre a strategie per migliorare il loro profilo di sicurezza. In dettaglio:

#### **1. Il trapianto di cellule ematopoietiche allogeniche (allo-SCT).**

L'attività e gli studi sul trapianto allo-SCT nel salvataggio di linfomi a cellule B recidivati/refrattari, prosegue, con la definizione di nuovi possibili target terapeutici che consentano di superare il ruolo sfavorevole dell'attivazione di alcuni "checkpoint immunologici" nell'andamento della malattia, ed in particolare del PD-L1 (Programmed death ligand 1) - PD1 (Programmed death 1), del LAG-3 (Leukocyte activation gene-3) - MHC class II axis, in cooperazione con altre molecole quale la CD27. Sfrutteremo tali osservazioni per impostare nuovi programmi clinici con l'aggiunta di "checkpoint" inibitori nel trapianto in soggetti a prognosi più sfavorevole, che potranno essere selezionati in fase di pre-trapianto sui tessuti bioptici prelevati.

#### **2. Strategie volte all'incremento dell'efficacia delle cellule effettrici trasdotte con CAR ("Chimeric Antigen Receptor").**

Proseguono le due linee di sviluppo che tentano di superare fattori limitanti l'efficacia e l'applicabilità delle terapie cellulari:

##### **1a. Implementazione ed utilizzo di cellule CAR-T.**

Valuteremo protocolli di produzione che arricchiscano le popolazioni T a fenotipo "stem cell memory", caratterizzate da una maggiore persistenza nel ricevente attraverso la modulazione di specifici "pathway" cellulari con farmaci che agiscano su bersagli molecolari o con metodiche innovative di "editing" del genoma, come ad esempio la tecnologia CRISPR-Cas9.

##### **1b. Uso di cellule CAR-NK.**

Ottimizzare la produzione di cellule CAR-NK, per ridurre la tossicità legata alla sindrome da rilascio di citochine, e per incrementarne l'efficacia regolando l'attività effettrice citolitica, con metodiche di "genome editing" o strategie farmacologiche.

#### **3. Vaccinazione antitumorale nelle emopatie maligne non-aggressive.**

Abbiamo da poco iniziato il progetto "vaccinazione cellulare", dopo una iniziale prevalutazione presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) insieme all'AIFA, previsto nei linfomi indolenti o in altre emopatie meno aggressive, quale ad esempio il mieloma multiplo "smouldering". Il progetto





prevede l'impiego di cellule dendritiche autologhe, manipolate in vitro, e cimentate con cellule neoplastiche adeguatamente trattate. Il titolo è "Immunization of selected patients with indolent lymphoma with autologous monocyte-derived dendritic cells loaded with apoptotic/necrotic autologous tumor cells exposed to heat shock". Una volta conclusi i test richiesti dall'ISS, potremo avere l'approvazione conclusiva del protocollo, che inizialmente prevede l'impiego di cellule dendritiche in pazienti con linfoma follicolare in fase di "watchful waiting" o in fase di iniziale recidiva di malattia.

#### **4. Tossicità cardiovascolare.**

Gli stanno riguardando, da un lato, la definizione di standard di riferimento per la valutazione basale del rischio cardiovascolare in soggetti candidati a ricevere terapie potenzialmente cardi tossiche, e dall'altro, la possibilità di diagnosi precoce utilizzando biomarcatori, ad esempio la troponina.

## **Progetto 7 –**

### **Supporto delle analisi di Intelligenza Artificiale (AI) per generare Real World Evidence (RWE) mediante integrazione dei dati clinici ed omici su pazienti con tumori solidi valutati nell'ambito del Molecular Tumor Board (MTB)**

L'intelligenza artificiale (AI) sta sempre più diventando un supporto prezioso nella gestione di tutte le fasi del percorso di cura oncologico per affrontare al meglio due necessità. La prima è la standardizzazione, vale a dire la riduzione delle variazioni indesiderate nei processi, la seconda è la personalizzazione, ovvero l'allineamento delle decisioni cliniche alle linee guida e alla Evidence Based Medicine (EBM). Per quanto attiene il percorso di cura dei pazienti oncologici, la maggiore efficacia si ritrova nei trattamenti personalizzati, la cui impostazione deve tenere conto di diversi elementi relativi al paziente, ma anche dei risultati della ricerca scientifica e delle ultime linee guida. Sul tema della personalizzazione, gli algoritmi di AI consentono l'accesso a tutte le informazioni rilevanti del paziente, organizzate in "order sets" specifici e strutturate utilizzando il Natural Language Processing per l'estrazione dei dati dal testo libero delle cartelle cliniche elettroniche. Inoltre, garantiscono l'aderenza alle linee guida di trattamento, attraverso un "risk assessment" specifico per il paziente. Tutto questo è di particolare beneficio quando è necessaria la condivisione dei casi all'interno di team multidisciplinari, tema attuale nei MTBoard, dove l'impiego dell'AI sta emergendo come fondamentale strumento di supporto alle decisioni. L'obiettivo primario del progetto è:



**1. Creazione di una piattaforma consolidata multi-istituzionale che raccolga dati di Real World per generare “Real World Evidence, RWE”.**

Come indicato nella campagna 2018, il nostro obiettivo generale era quello di generare una piattaforma consolidata multi-istituzionale per raccogliere dati di Real World utili a generare “Real World Evidence, RWE” sul ruolo della medicina di precisione nel trattamento di pazienti con tumori solidi nell’ambito della pratica clinica quotidiana. Questo progetto ci consentirà anche di contribuire alla elaborazione dei requisiti nazionali per l’istituzione dei MTB a livello delle Regioni.

La prima fase dello studio era consistita nel descrivere il processo decisionale di ogni MTB attraverso una serie di sei indicatori. I dati raccolti saranno quindi impiegati per progettare studi sperimentali, sviluppare una piattaforma per la generazione di dati Real World che giustifichino l’utilizzo di farmaci “off label”, studiare i trattamenti ed il decorso clinico dei tumori solidi in pazienti sottoposti a test NGS, e riportare l’assegnazione del trattamento in base a un’alterazione guidata dal “genome sequencing”.

Gli obiettivi di questa seconda e successiva fase sono qui elencati:

- 1) Dimostrare la fattibilità di un percorso diagnostico-terapeutico che permetta ai pazienti oncologici affetti da neoplasie ematologiche o solide avanzate di accedere a terapie con farmaci riposizionati e selezionati attraverso un’accurata analisi fenotipica e mutazionale;
- 2) Valutare l’attività antitumorale e la tossicità dei farmaci antitumorali utilizzati nello studio;
- 3) Verificare la fattibilità di un’analisi genomica tramite sequenziamento NGS e di altri biomarcatori su campioni biotipici di pazienti avanzati;
- 4) Verificare la fattibilità di un modello di condivisione delle decisioni terapeutiche basato su una rete nazionale di MTB;
- 5) Verificare la fattibilità di un modello di reclutamento dei pazienti oncologici basato su una rete nazionale di centri clinici Hub e Spoke;
- 6) Verificare la fattibilità di un sistema di raccolta, centralizzazione e analisi dei dati clinici e genetici;
- e, 7) Verificare la percentuale dei pazienti che verranno trattati con una terapia “in-label” non prevista prima dell’arruolamento nello studio e dei pazienti che verranno inviati ad altri trial clinici interventistici.



**IEO**

**Istituto Europeo di Oncologia**

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

## **Progetto 8 –**

### **Creazione e validazione di modelli predittivi e prognostici derivati da analisi radiomiche delle immagini digitali: studi metodologici e clinici**

Lo sviluppo del progetto sulla radiomica è descritto di seguito in dettaglio:

#### **1. Studi metodologici.**

I risultati degli studi metodologici nella prima fase del progetto, alcuni conclusi ed altri ancora in corso, saranno di notevole interesse per richieste analisi e validazioni molto specifiche per tipo di immagini, distretto anatomico, patologia, “endpoint” clinico.

#### **2. Studi clinici.**

Gli studi clinici offriranno dati di confronto per studi precedenti e/o di guida per future ricerche, e saranno utili per studi di validazione, requisito fondamentale per caratterizzare modelli radiomici che siano di reale supporto clinico. Essi riguardano diverse patologie. L’obiettivo è quello di sviluppare modelli predittivi e prognostici da applicare in clinica per la personalizzazione dei trattamenti. Per la gestione dei dati ricorremo a sistemi di analisi di intelligenza artificiale, nelle sue forme più avanzate, come il “deep-learning”.

Nei tumori polmonari lo studio sta riguardando le immagini TC di pazienti in stadio clinico fino al T3N1, per correlare presenza di noduli metastatici e sopravvivenza, creando un modello di predizione mediante calcolo Monte Carlo di casistiche cliniche con diverse caratteristiche di numerosità e composizione. Verificheremo la robustezza di modelli a partire da dati reali e dati simulati (database ampliati) mediante processi di machine learning. Inoltre abbiamo aderito a un progetto con l’Università di Berna su “Artificial Intelligence for the differentiation of lymphnode metastases and benign lymphnodes in NSCLC on contrast-enhanced CT”. Sono inoltre in corso studi di correlazione tra “signature” radiomiche e mutazioni genetiche, e quello derivato dallo studio COSMOS di screening con TC “low-dose”, dove utilizzeremo tecniche di “ensemble learning” per la classificazione TC dei noduli polmonari, sviluppando un data-base per intelligenza artificiale, in collaborazione con il Politecnico di Milano.

Per i tumori della mammella è stato creato un data-base clinico di pazienti operate con l’obiettivo di indagare la correlazione fra parametri radiomici estratti da immagini MR e profilo biologico del tumore, risposta alla chemioterapia neo-adiuvante e prognosi.

Sulla prostata è già disponibile un modello, basato su immagini RM pesate T2, per classificare l’aggressività tumorale a partire dall’analisi delle “feature” dell’intera ghiandola prostatica. Ora l’obiettivo è di ampliare il campione ad oltre 1500 pazienti, per valutare fattori prognostici utili ad indirizzare la terapia, chirurgica piuttosto che radiante.

Anche per i linfomi si sta procedendo ad una valutazione tra dati genomici e parametri di radiomica da immagini PET/TC, per un’analisi di tipo radiogenomico.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

In pazienti con carcinoma dell'orofaringe sottoposti a RM si sta valutando lo studio radiomico in rapporto al fenotipo tumorale e alla presenza o meno di infezione virale (HPV), per creare modelli in grado di predire la probabilità di ripresa locale di malattia.

Infine, la nostra partecipazione ai progetti multicentrici di Alleanza Contro il Cancro, dove sono previsti studi basati su RM nei carcinomi del retto, dell'ovaio e della mammella, e su PET-TC nei linfomi di Hodgkin, nonché uno studio di Dosomica, che deriva dall'analisi delle mappe di dose dei piani di radioterapia.

Per realizzare gli obiettivi stiamo implementando una rete di collaborazioni con istituti nazionali ed internazionali, tra i quali la Fondazione Champalimaud di Lisbona, le Università di Milano, Pavia, Cambridge e Maastricht, l'MD Anderson Cancer Center a Houston, ed il German Cancer Research di Heidelberg. Abbiamo iniziato anche un programma di formazione di professionalità specifiche mediante l'istituzione di corsi dottorali in Fisica e in "Computational Biology".

## Progetto 9 –

### Terapie target/immunoterapia

Target therapy e immunoterapia rappresentano presidi fondamentali per realizzare la Medicina di Precisione e Personalizzata. La prima in quanto diretta in modo specifico contro un "bersaglio molecolare" presente nelle cellule tumorali, che va individuato singolarmente. La seconda in quanto in grado di eliminare la tolleranza immunologica attraverso una manipolazione molecolare finalizzata a riattivare la risposta immunitaria verso il tumore. Anche in questo caso è fondamentale la selezione dei pazienti su base molecolare. La caratterizzazione dei profili omici sul singolo individuo consentirà di guidare la terapia. Le principali attività di ricerca riguarderanno:

#### ***1. Nuove combinazioni farmacologiche con agenti biologici target ed aspetti relativi alla ottimale selezione dei pazienti ed agli impatti sulla qualità di vita.***

La valutazione delle eterogeneità tumorale, vale a dire della evoluzione spaziale e temporale dei cloni cellulari tumorali, è alla base dell'ottimizzazione nell'impiego delle terapie a bersaglio molecolare, e per il superamento della farmaco-resistenza. Stiamo analizzando il ruolo della biopsia liquida basata sulla NGS ("next-generation sequencing") in pazienti con tumore del polmone che presentano mutazioni di ALK. Anche nel tumore della mammella BRCA-mutato o triplo-negativo (TNBC) sono in corso ricerche su nuove combinazioni farmacologiche. Per quest'ultimo, stiamo ponendo particolare attenzione alla qualità di vita dei pazienti, trattandosi di casi con malattia avanzata o metastatica.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

## **2. Le procedure angiografiche selettive: integrazioni con farmaci o sostanze radioattive.**

La radiologia interventistica, ed in particolare le procedure di angiografia intrarteriosa selettiva, rappresentano una opportunità per veicolare farmaci nelle sedi tumorali, a livello del fegato, sia per i tumori primitivi, sia per quelli metastatici. Questa tecnica è applicabile in associazione a particelle caricate con farmaci, ad esempio l'irinotecan, o con microsferi radioattive di ittrio-90. In quest'ultimo caso si parla di radio-embolizzazione trans-arteriale. L'integrazione tra questi trattamenti loco-regionali e le nuove opportunità fornite dalla immuno-oncologia rappresenteranno la base per sviluppare nuovi concetti sulle sinergie terapeutiche, che fanno parte dei nostri programmi di ricerca.

## **3. Nuove prospettive nel campo dell'immunoterapia.**

La nostra ricerca ha come obiettivi il miglioramento della risposta, la riduzione degli effetti collaterali avversi e la ricerca di nuovi biomarcatori prognostici, quali potrebbero essere l'indice di massa corporea (BMI), l'adiposità o la presenza di TIL (tumor infiltrating lymphocytes). In quest'ultimo caso stiamo raccogliendo interessanti risultati sui nostri pazienti inseriti in studi di "early-phase"

Nel tumore polmonare, il programma è focalizzato nello studio traslazionale e clinico di combinazioni di agenti immunoterapici con farmaci di nuova generazione (tiragolumab e canakinumab), in associazione a chemioterapia.

Altri studi stanno riguardando il melanoma localmente avanzato o oligometastatico, dove particolare attenzione agli aspetti relativi alla qualità di vita dei pazienti.

Proseguono le attività precliniche e cliniche nel timoma, ed in particolare con lo studio di combinazione tra due farmaci, avelumab e axitinib, nel carcinoma del timo in stadio B3 ed avanzato.

Nel tumore della prostata, un nuovo filone è stato aperto grazie ad uno studio clinico prospettico che si propone di individuare nuovi biomarcatori che identifichino il paziente oligometastatico, nella prospettiva di una maggiore personalizzazione del trattamento.

Ancora, prosegue la nostra attività in cardiocologia, per la prevenzione e il trattamento delle cardiotoxicità relativa ai nuovi farmaci.

## **Progetto 10 –**

### **Applicazioni di realtà aumentata, intelligenza artificiale e ricostruzione volumetrica virtuale in ambito di chirurgia robot-assistita**

In IEO la chirurgia robotica assistita è applicata in modo estensivo, il che ha consentito di diventare il primo centro italiano per numero di interventi. L'obiettivo è quindi quello di una valutazione obiettiva di questo utilizzo su ampia scala, in quanto in letteratura emergono ancora dati non conclusivi, da cui deriva la necessità di eseguire studi mirati ad ottenere risultati più robusti.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

Le tecniche di precisione robot-assistite consentono di eseguire asportazioni accurate di tumori localizzati in vari distretti anatomici grazie ad ottiche così sofisticate da consentire al chirurgo di operare controllando le sue azioni su schermi ad alta definizione ed in 3D. Oggi, il chirurgo può agire anche in quella che viene definita “la realtà aumentata”, una visione ingrandita e assistita dal computer, che aumenta la capacità di dettaglio e rende la resezione più accurata. L’intelligenza artificiale (AI) attraverso metodi di “machine learning” rappresenta una straordinaria opportunità per incrementare l’automazione delle operazioni chirurgiche, standardizzare le procedure, garantire una adeguata formazione, e facilitare l’interazione tra il chirurgo e il robot e l’ambiente circostante. Tra i progetti legati alla robotica ed alle AI e realtà aumentata sono da segnalare:

### ***1. Confronto tra chirurgia tradizionale, “open”, e l’approccio robotico in diverse specialità.***

Tale confronto sarà utile per meglio definirne le differenze, non solo in termini di esito post-operatorio nell’immediato e nel breve periodo, ma soprattutto in termini di risultati oncologici a lungo termine, e fornire risposte ai quesiti ancora in sospeso. Al più semplice confronto sulla base dei dati clinici affiancheremo anche una valutazione sulla base della “Valued Based Medicine (VBM)”, un’analisi costo-efficacia di medio e lungo periodo che si basa sulla valutazione multidimensionale di esiti clinici e di costi. Il valore non più inteso quindi come concetto astratto, ma come una vera e propria misura di sintesi che coglie la dimensione della tutela della salute in rapporto alle risorse, umane ed economiche, investite.

### ***2. Modelli olografici 3D da elaborazione di immagini digitali.***

Continua la sperimentazione sulla possibilità di acquisire immagini da esami diagnostici digitali e di trasformarli in modelli 3D, veri e propri avatar digitali che rappresentano in modo accurato la condizione patologica dell’organo scansionato. Successivamente i modelli si trasformano in un contenuto olografico tridimensionale che può essere visualizzato con speciali visori di realtà aumentata. Questi consentono di mantenere il contatto con la realtà circostante, permettendo al chirurgo di che li indossa di interagire con l’ologramma dell’organo, la cosiddetta “mixed reality”, e quindi in una modalità non esclusivamente virtuale. La fattibilità tecnica in pazienti affetti da tumore polmonare è l’attività che abbiamo in corso.

### ***3. Risonanza Magnetica Multiparametrica (mp-RM) e ricostruzione virtuale della prostata.***

Continua la sperimentazione della mp-MRI della prostata come metodo per una precisa riproduzione ghiandolare con accurata distribuzione spaziale e dimensionamento volumetrico della neoplasia. Questo progetto si collega con il precedente, relativo alla “mixed reality”. La mp-MR si sta confermando un utile ausilio anche in altre situazioni. Stiamo conducendo ricerche per sviluppare un nomogramma che consenta di predire l’invasione dei linfonodi sulla base o meno della presenza di estensione extra-capsulare, per valutare il ruolo delle biopsie “MR-target” nei confronti di quelle sistematiche, al fine di comprendere se in un paziente con RM negativa possa essere evitato un ulteriore esame bioptico, ed ancora se le immagini RM preoperatoria possano essere predittive dei margini chirurgici positivi.



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

W [www.ieo.it](http://www.ieo.it)

## Progetto 11 –

### Screening omici e prevenzione personalizzata

Screening e prevenzione medica dei diversi tumori sono incluse in un programma multifasico, coordinato dall'High-Risk Center, che ha come obiettivo quello di individuare i soggetti ad aumentato rischio di sviluppare un tumore per stile di vita, fattori endocrini, metabolici e genetico/familiari, o a causa di altre condizioni favorevoli. Continuiamo quindi nella ricerca per identificare e validare marcatori in grado di predire il rischio, e implementare nuovi studi clinici con farmaci che modifichino l'impatto di queste condizioni biologiche. I progetti principali sono:

#### **1. Attività di screening mediante diagnosi omica.**

Oltre al tumore polmonare, per il quale ci aspettiamo i risultati preliminari della nostra ricerca sui soggetti sani forti fumatori o ex fumatori sottoposti ai programmi di screening annuale con TC spirale a basso dosaggio, CoSMOS I e II, che ha come obiettivo la validazione di una "signature" serica di microRNA circolanti in grado di predire la presenza di carcinomi polmonari asintomatici, per potere meglio selezionare la popolazione a cui proporre lo screening, e per determinarne l'intervallo ottimale, e su quella relativa all'impiego della proteomica in campioni di plasma per individuare possibili proteine/marcatori che selezionino la popolazione ad alto rischio da sottoporre a successivo screening con TC spirale con analisi dell'esalato (naso elettronico, e-Nose), in grado di differenziare il respiro degli affetti da cancro del polmone da quello dei soggetti sani, l'obiettivo di questo anno sarà il completamento dell'arruolamento delle partecipanti allo studio "Mutazioni germinali nei geni BRCA1 e BRCA2 ed impatto sulla prognosi del carcinoma mammario".

Prevediamo inoltre l'avvio dello "Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon (studio Gersom)". Si tratta di un progetto prospettico multicentrico a livello nazionale che prevede l'arruolamento di circa 1500 pazienti con tumore ovarico, 1500 della mammella e 1000 del colon. Obiettivo primario sarà di identificare nelle tre popolazioni la prevalenza di mutazioni genetiche germinali nel pannello Gersom, che comprende 172 geni di rischio, 295 geni alterati nei tumori e 196 varianti farmacogenomiche.

#### **2. Prevenzione farmacologica.**

Completeremo l'analisi di tutti i biomarcatori circolanti e tissutali dello "Studio prechirurgico randomizzato con exemestane a posologie diverse in donne in postmenopausa con tumore mammario (stadio 0-II) ormono responsivo". Avvieremo inoltre lo studio clinico "Time restricted Eating And Metformin (TEAM) in invasive breast cancer (IBC) or ductal carcinoma in situ (DCIS). A randomized, phase IIb, window of opportunity presurgical trial". Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato infatti che la combinazione di uno stato di ipoglicemia e metformina riduce la crescita del tumore nel modello animale. Lo studio, pre-chirurgico, si propone di valutare l'effetto della combinazione di un digiuno notturno prolungato ( $\geq 16$  ore) e di metformina sulla variazione



IEO

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Ripamonti 435 20141 Milano

[W www.ieo.it](http://www.ieo.it)

dell'indice di proliferazione Ki-67 nel tessuto tumorale tra biopsia e intervento chirurgico definitivo. Altro obiettivo sarà la differenza di indice ki-67 nel tessuto adiacente D tra trattamento attivo e gruppo di controllo. Si prevede di arruolare 120 donne.

### ***3. Ruolo della microflora intestinale.***

Per i tumori del colon-retto esistono numerosi fattori di rischio. Il nostro interesse è di comprendere meglio il ruolo di questi fattori, ed in particolare quelli della microflora intestinale e della Vitamina D, che è un regolatore chiave dell'omeostasi gastrointestinale e potenziale agente farmacopreventivo. Questo avverrà attraverso studi prospettici multifattoriali. Importante è il ruolo della Divisione di Endoscopia, anch'essa impegnata in progetti di ricerca sulla prevenzione delle neoplasie colo-rettali.





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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**Meccanismi di disseminazione metastatica**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 829.787,55</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 407.774,21</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 422.013,34</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	339.811,84	351.874,89

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	67.962,37	70.138,45
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>407.774,21</b>	<b>422.013,34</b>



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**Integrazione di approcci omici per l’analisi ad alta risoluzione dei tessuti tumorali**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 652.508,90</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 319.070,89</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 333.438,01</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	265.892,41	278.020,01

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	53.178,48	55.418,00
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>319.070,89</b>	<b>333.438,01</b>



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019  
Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020

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

**Titolo del progetto:  
Segnali esogeni nella modulazione della progressione  
tumorale**

<b>Data di inizio progetto: 01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto: 31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 588.366,05</b>	<b>Di cui: Quota sostenuta: € 281.860,66 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 306.505,39</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	234.883,88	255.560,92

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	46.976,78	50.944,47
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>281.860,66</b>	<b>306.505,39</b>



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**Identificazione di biomarcatori tumorali**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 453.610,54</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 224.016,67</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 229.593,87</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	186.680,56	191.435,98

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	37.336,11	38.157,89
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>224.016,67</b>	<b>229.593,87</b>





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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**Screening Unit**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 280.228,87</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 142.122,09</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 138.106,78</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	118.435,08	115.155,55

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	23.687,01	22.951,23
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>142.122,09</b>	<b>138.106,78</b>



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**CAR-T e vaccinazione antitumorale nelle neoplasie**  
**ematologiche: sviluppo di nuove tecniche**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 735.055,54</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 352.338,05</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 382.717,49</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	288.589,02	311.071,53

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	1.641,63	1.641,63
Spese amministrative	58.723,01	63.786,25
Altro (Biblioteca, spese di viaggio, partecipazione a congressi)	3.384,39	6.218,08
<b>TOTALE</b>	<b>352.338,05</b>	<b>382.717,49</b>



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019  
Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020

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

**Titolo del progetto:**  
**Supporto delle analisi di Intelligenza Artificiale (AI) per generare Real World Evidence (RWE) mediante integrazione dei dati clinici ed omici su pazienti con tumori solidi valutati nell’ambito del Molecular Tumor Board (MTB)**

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/01/2020	<b>Data di fine progetto:</b> 31/12/2022
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 169.593,94</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 81.292,36</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 88.301,58</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	66.584,01	71.771,24
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	378,76	378,76
Spese amministrative	13.548,73	14.716,93
Altro (Biblioteca, spese di viaggio, partecipazione a congressi)	780,86	1.434,65
<b>TOTALE</b>	<b>81.292,36</b>	<b>88.301,58</b>



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019  
Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020

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

**Titolo del progetto:**  
**Creazione e validazione di modelli predittivi e prognostici derivati da analisi radiomiche delle immagini digitali: studi metodologici e clinici**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 1.650.454,28</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 792.833,32</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 857.620,96</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	611.172,08	658.785,40
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	38.212,76	38.212,76
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	3.694,02	3.694,02
Spese amministrative	132.138,89	142.936,82
Altro (Biblioteca, spese di viaggio, partecipazione a congressi)	7.615,57	13.991,96
<b>TOTALE</b>	<b>792.833,32</b>	<b>857.620,96</b>





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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**Terapie target/immunoterapia**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 1.136.282,66</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 544.642,89</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 591.639,77</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	445.269,79	479.958,50

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	2.808,76	2.808,76
Spese amministrative	90.773,81	98.606,62
Altro (Biblioteca, spese di viaggio, partecipazione a congressi)	5.790,53	10.265,89
<b>TOTALE</b>	<b>544.642,89</b>	<b>591.639,77</b>



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019  
Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020

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

**Titolo del progetto:**  
**Applicazioni di realtà aumentata, intelligenza artificiale e ricostruzione volumetrica virtuale in ambito di chirurgia robot-assistita**

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/01/2020	<b>Data di fine progetto:</b> 31/12/2022
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 925.625,20</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 392.632,22</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 532.992,98</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	195.867,94	211.127,02

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	125.724,77	224.275,23
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	1.829,38	1.829,38
Spese amministrative	65.438,69	88.832,16
Altro (Biblioteca, spese di viaggio, partecipazione a congressi)	3.771,44	6.929,19
<b>TOTALE</b>	<b>392.632,22</b>	<b>532.992,98</b>



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2019**  
**Contributo percepito € 7.790.283,07 in data 02/10/2020**

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

**Titolo del progetto:**  
**Screening omici e prevenzione personalizzata**

<b>Data di inizio progetto:</b> <b>01/01/2020</b>	<b>Data di fine progetto:</b> <b>31/12/2022</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 368.769,54</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta:</b> <b>€ 176.764,25</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 192.005,29</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	144.782,04	156.061,28

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati	823,59	823,59
Spese amministrative	29.460,71	32.000,88
Altro (Biblioteca, spese di viaggio, partecipazione a congressi)	1.697,91	3.119,54
<b>TOTALE</b>	<b>176.764,25</b>	<b>192.005,29</b>