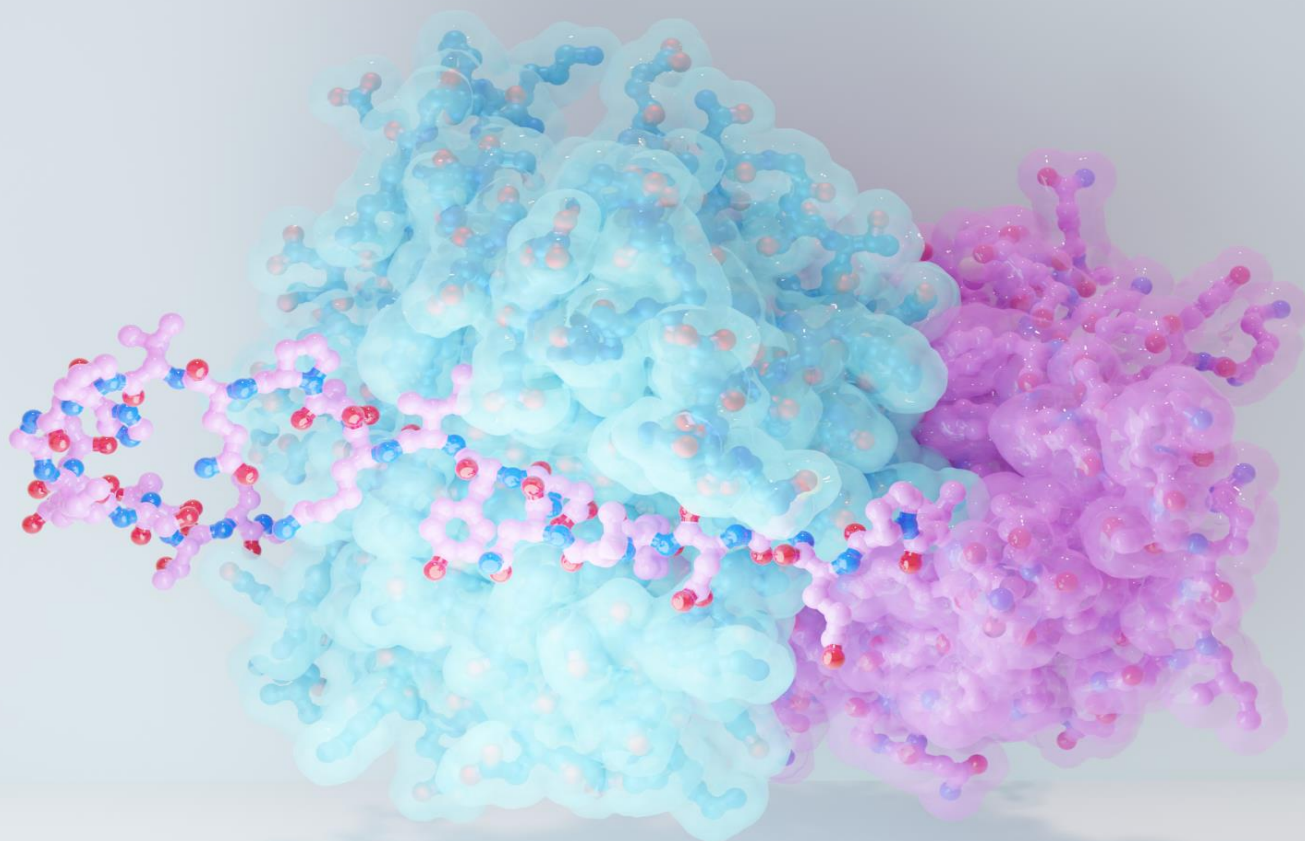




IEO Research  
Istituto Europeo di Oncologia

# IEO RESEARCH NEWSLETTER

*n. 1 November 2023*




*Cover image by Luigi Scietti  
Figure legend on the last page*


# IEO RESEARCH NEWSLETTER

*n.1 – November 2023*

## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

 Il microbiota intestinale e la resistenza all'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari.

[pag 5](#)

 Gut microbiota and resistance to immune checkpoint inhibitors-based immunotherapy.


[page 56](#)

 Il ruolo della genomica nella formazione delle metastasi.


[pag 8](#)

 The role of genomics in metastasis formation.

[page 59](#)

 Le cellule di melanoma con specifiche caratteristiche molecolari acquisiscono resistenza alla terapia con vemurafenib.

[pag 10](#)

 Melanoma cells with specific intrinsic molecular features become resistant upon vemurafenib-based therapy.

[page 61](#)


## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

 Tiziana Bonaldi è un nuovo membro EMBO.

[pag 12](#)

 Tiziana Bonaldi is a new EMBO member.

[page 63](#)

 Un'isoforma più corta e cataliticamente inattiva della proteina KDM5B regola l'espressione genica nel tumore al seno.


[pag 13](#)

 A shorter –catalytically inactive– form of KDM5B protein regulates gene expression in breast cancer.


[page 64](#)

 LSD1 nelle cellule staminali del tumore del colon retto.


[pag 15](#)

 LSD1 in cancer stem cells of colorectal cancer.


[page 66](#)

 La somministrazione di vitamina D e l'aderenza alle indicazioni del World Cancer Research Fund contro il tumore del colon-retto.


[pag 17](#)

 Vitamin D supplementation and adherence to World Cancer Research Fund recommendations against colorectal cancer.


[page 68](#)

 Sara Sigismund è il nuovo presidente della società ABCD.


[pag 19](#)

 Sara Sigismund is the new president of ABCD society.


[page 70](#)

 Il trapianto di microbiota fecale da donatori sani aumenta l'efficacia dell'immunoterapia (anti-PD1) nei pazienti con melanoma in stadio avanzato – risultati di uno studio clinico di fase I.


[pag 20](#)

 Fecal microbiota transplantation from healthy donors safely increases efficacy of (anti-PD1) immunotherapy in advanced melanoma patients – results of a phase I clinical trial.


[page 71](#)

 Il microbioma per predire l'efficacia dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari.


[pag 22](#)

 The microbiome to predict efficacy of immune checkpoint inhibitor-based immunotherapy.


[page 73](#)

 In che modo il microbiota influenza il sistema immunitario e in che modo a sua volta il sistema immunitario influenza la progressione del tumore del colon-retto?


[pag 24](#)

 How does, mechanistically, the microbiota influence the immune system and how the immune system, in turn, affects colorectal cancer progression?


[page 75](#)

 Sesso e genere sono sufficientemente considerati negli studi clinici sui tumori testa-collo?


[pag 26](#)

 Are sex and gender adequately considered in head and neck cancer clinical studies?


[page 77](#)

 Un'applicazione web per individuare interazioni geni/proteine nei meccanismi molecolari alla base della malattia.

[pag 28](#)

 A web-based tool to detect genes/proteins in molecular mechanisms of disease.


[page 79](#)

 Un po' di ordine tra le signature del microbiota.


[pag 30](#)

 Tidying up microbiota signatures.


[page 81](#)

 Gli adipociti riprogrammano il metabolismo delle cellule tumorali ovariche, supportando la progressione del tumore.


[pag 32](#)

 Adipocytes reprogram ovarian cancer cell metabolism, supporting tumor progression.


[page 83](#)

 Uno sguardo approfondito ai meccanismi che regolano l'espressione degli elementi trasponibili, alla ricerca di punti deboli delle cellule tumorali con cui poter eventualmente interferire.


[\*pag 33\*](#)

 Delving into the mechanisms regulating the expression of Transposable Elements to find potentially targetable cancer vulnerabilities.


[\*page 84\*](#)

 Francesco Pileri vince un premio per la migliore presentazione alla Scuola Internazionale di Immunologia Avanzata ImmunoSensation2-IFReC.


[\*pag 35\*](#)

 Francesco Pileri wins the Best Talk Award at the ImmunoSensation2-IFReC International School on Advanced Immunology.


[\*page 86\*](#)

 Farmaci epigenetici: in che modo la spettrometria di massa può fare la sua parte.

[\*pag 36\*](#)


 Epigenetic drugs: how mass spectrometry can help.

[\*page 87\*](#)


 Tumore del seno: scoperta l'origine ereditaria di una forma rara.


[\*pag 38\*](#)

 The hereditary origin of a rare breast cancer subtype has been discovered.


 Tumore del seno avanzato: una nuova opportunità di cura.


[\*pag 39\*](#)

 Advanced stage breast cancer: A new treatment option.

 Nuova tappa nella cura del tumore del seno: meno chirurgia, stessa efficacia.

[\*pag 41\*](#)

 A step forward in breast cancer treatment: Less surgery, same efficacy.

 IEO e Monzino primi ospedali specialistici in Italia secondo Newsweek.

[\*pag 42\*](#)

 IEO and Monzino first specialized hospital in Italy according to Newsweek.


 Conferenza di Consenso di San Gallo.

[\*pag 43\*](#)

 St. Gallen Consensus Conference.

 AIRC con IEO per la prevenzione.


[\*pag 44\*](#)


 AIRC and IEO for cancer prevention.


 Nasce IEO Cosmetica.


[\*pag 45\*](#)


 IEO Cosmetics.


 La sonda “cerca-tumore” migliora la chirurgia dei tumori neuroendocrini.  
[pag 46](#)


 An innovative probe improves the surgery of neuroendocrine tumors.


 Premio alla Carriera della Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO) alla Prof.ssa Colombo.  
[pag 47](#)


 Career Award from the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) to prof Colombo.


 AMMI donne per la salute, premio a Paola Zagami.  
[pag 48](#)


 AMMI women for health, award to Paola Zagami.


 IEO nelle Top 100 aziende sostenibili italiane.  
[pag 49](#)

 IEO among the top 100 Italian sustainable companies.


 Carcinoma gastrico: buone notizie dal workshop IEO sulla cura multidisciplinare.  
[pag 50](#)


 Gastric carcinoma: good news from IEO workshop on multidisciplinary treatment.

 Il giornata della ricerca - l'evoluzione della qualità nella ricerca clinica.  
[pag 52](#)

 2nd research day - evolution of clinical research quality.

 Terzo workshop “Hot topics in the clinical management of GEP NETS: interaction between surgeon and clinician”.  
[pag 53](#)

 On November 29th, the 3rd workshop “Hot topics in the clinical management of GEP NETS: interaction between surgeon and clinician”.

 Follow the Pink: l'iniziativa della Fondazione IEO-MONZINO per la Ricerca sui tumori femminili.  
[pag 54](#)

 Follow the Pink: the IEO-MONZINO foundation initiative for female tumor research.

## **IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER**

This month Karan Jyotsna (PhD student, Scaffidi Lab) and Pospelova lunona (PhD student, Scaffidi Lab).

[pag 55 - page 89](#)

## **THE BRIEFING**

A glance through recent papers from IEO Researchers, and from the whole scientific community.

[page 90](#)

## **THIS MONTH WE WELCOME**

[page 103](#)



## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

### Il microbiota intestinale e la resistenza all'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari.

**Il trattamento antibiotico compromette l'efficacia dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari: la somministrazione degli antibiotici ampicillina, colistina e streptomicina altera la composizione del microbiota intestinale, aumentando, al termine del trattamento antibiotico, l'abbondanza di determinate specie batteriche (come *E. clostridioformis*). Ciò a sua volta determina un aumento dei livelli degli acidi biliari, che riducono l'espressione della proteina MAdCAM1 nell'intestino. In seguito alla ridotta espressione di MAdCAM1 si osserva una maggiore migrazione verso il tumore dei linfociti T immunosoppressivi che compromette l'efficacia della terapia anti-PD1.**

L'immunoterapia si è rivelata un approccio terapeutico notevolmente efficace in ambito oncologico. In particolare, gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), prevenendo l'interazione di specifiche proteine sulla superficie dei linfociti T (e.g. PD1) con proteine presenti sulla membrana delle cellule tumorali (e.g. PDL1), rimuovono un "freno" all'attività delle cellule immunitarie contro i tumori, promuovendo di conseguenza la risposta immunitaria antitumorale. Molti pazienti sono però resistenti alla terapia con ICI. La resistenza a questa terapia è stata attribuita a diversi fattori. Studi precedenti, ad esempio, hanno dimostrato che il trattamento antibiotico compromette l'efficacia dell'immunoterapia con ICI, che non riesce quindi ad arrestare la crescita del tumore.

**Scoperta principale.** In un articolo di Fidelle et al., recentemente pubblicato sulla rivista *Science*, gli autori –tra cui Nicola Segata, Group Leader del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO e Professore ordinario dell'università di Trento–

hanno dimostrato il meccanismo alla base della ridotta efficacia dell'immunoterapia con ICI in seguito alla terapia antibiotica: la somministrazione di ampicillina, colistina e streptomicina altera la composizione del microbiota intestinale, aumentando, al termine del trattamento antibiotico, l'abbondanza di determinate specie batteriche (come *E. clostridioformis*). Ciò aumenta i livelli degli acidi biliari, che a loro volta inducono una riduzione dell'espressione della proteina MAdCAM1 da parte delle cellule dei vasi dell'intestino. In seguito alla ridotta espressione di MAdCAM1 si osserva una maggiore migrazione verso il tumore dei linfociti T immunosoppressivi, che compromette l'efficacia della terapia anti-PD1.

**Risultati.** Analizzando il microbiota intestinale, gli autori hanno identificato alcune specie batteriche (*Enterocloster clostridioformis* e *Enterocloster boltea*) la cui abbondanza aumentava dopo la somministrazione degli antibiotici. Le stesse specie batteriche erano presenti anche nei

pazienti resistenti al trattamento con anti-PD1 e, nei topi, giocano un ruolo nella resistenza al trattamento con anti-PD1. La somministrazione di una di queste specie batteriche maggiormente presenti dopo la somministrazione degli antibiotici –*Enterocloster clostridioformis*– riduceva l'espressione di MAdCAM1, mentre la somministrazione di due specie batteriche diverse (*Akkermansia p2261* o *Enterococcus hirae*) ne aumentava l'espressione. Analogamente a quanto accadeva nei modelli in vivo, gli autori hanno osservato una ridotta espressione di MAdCAM1 nei pazienti (nell'ileo, ma non nel ceco o nel colon) trattati con antibiotici (rispetto a quelli non trattati).

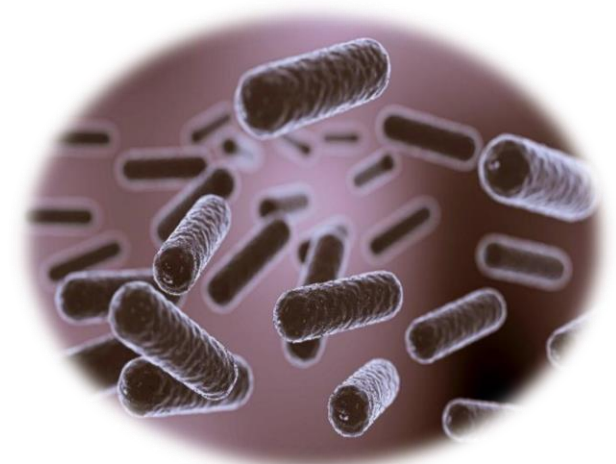
Dato che studi clinici hanno precedentemente mostrato gli effetti benefici del trapianto di microbiota fecale (FMT) sulla terapia anti-PD1, gli autori hanno trapiantato il microbiota fecale di pazienti con tumore al polmone in topi pretrattati con antibiotici e hanno osservato, nella metà degli animali riceventi, una riduzione dell'espressione di MAdCAM1, fornendo una prova ulteriore che il microbiota influenzava i livelli di espressione di MAdCAM1. Analisi ulteriori hanno rivelato che il microbiota di questi pazienti donatori era ricco di *E. clostridioformis* (la specie batterica più abbondante nell'intestino dei topi dopo trattamento antibiotico) rispetto al microbiota dei donatori che non avevano indotto, negli animali riceventi, alcuna alterazione dell'espressione di MAdCAM1. Il microbiota dei topi che avevano ricevuto il microbiota ricco di *E. clostridioformis* era anch'esso ricco di *E. clostridioformis*.

Analisi approfondite del meccanismo alla base dell'effetto del trattamento antibiotico-aumentata abbondanza di *E. clostridioformis*-ridotta espressione di MAdCAM1 hanno rivelato il coinvolgimento degli acidi biliari: gli antibiotici alteravano i livelli degli acidi biliari e, in vitro, il trattamento delle colture cellulari con gli acidi biliari –o con *E. clostridioformis*– modulava l'espressione di MAdCAM1.

Analizzando gli eventi a valle, gli autori hanno mostrato che, dopo il trattamento antibiotico e la ridotta espressione di MAdCAM1, i linfociti T (in particolare il sottotipo Treg17) migravano verso il tumore. La somministrazione di *E. clostridioformis* (la cui abbondanza aumentava dopo la

somministrazione degli antibiotici, influenzando a sua volta i livelli degli acidi biliari e modulando di conseguenza l'espressione di MAdCAM1) era sufficiente a promuovere la migrazione di questi linfociti T verso il tumore. Questi linfociti T erano immunosoppressivi.

Se da un lato la ridotta espressione MAdCAM1 – modulata dagli antibiotici, che alterano il microbiota, arricchendo in *E. clostridioformis*– promuove il reclutamento dei linfociti T immunosoppressivi all'interno del tumore, verosimilmente con conseguente resistenza alla



terapia anti-PD1; dall'altro, l'espressione ectopica di MAdCAM1 nel fegato –che aumentava anche i livelli circolanti di MAdCAM1 solubile– era efficace nel prevenire la migrazione dei linfociti T immunosoppressivi nel tumore e determinava una maggiore efficacia del trattamento anti-PD1 e un miglior controllo della crescita del tumore.

Infine, sottolineando ulteriormente la rilevanza clinica delle loro scoperte, hanno mostrato la presenza di linfociti T immunosoppressivi all'interno dei tumori umani. Inoltre, il livello di MAdCAM1 circolante (che nei topi variava in conseguenza dell'espressione ectopica di MAdCAM1 nel fegato e che molto probabilmente contribuiva a prevenire la migrazione dei linfociti T immunosoppressivi nel tumore) nel sangue dei pazienti era un fattore in grado di predire in maniera accurata la sopravvivenza dei pazienti con tumore al polmone in trattamento con ICI (sia pretrattati con antibiotici che non): livelli elevati di MAdCAM1 circolante erano associati con una maggiore

**“l'espressione di MAdCAM1 gioca un ruolo nell'effetto degli antibiotici sull'efficacia della terapia anti-PD1”**

sopravvivenza. Inoltre, la composizione del microbiota intestinale era molto diversa tra i pazienti con livelli bassi e alti di MAdCAM1; in particolare, livelli bassi di MAdCAM1 circolante erano associati ad un aumento di *E. clostridioformis*.

**Conclusioni.** Gli autori hanno dimostrato che l'espressione di MAdCAM1 gioca un ruolo nell'effetto degli antibiotici sull'efficacia della

terapia anti-PD1: gli antibiotici alterano la composizione del microbiota intestinale, aumentando l'abbondanza di *E. clostridioformis*, che a sua volta aumenta il livello degli acidi biliari, i quali riducono l'espressione di MAdCAM1. In seguito alla minore espressione di MAdCAM1 si osserva una maggiore migrazione dei linfociti T immunosoppressivi all'interno del tumore, che compromette l'efficacia della terapia anti-PD1.

**Referenza.** A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers. *Marine Fidelle, Conrad Rauber, Carolina Alves Costa Silva, ..., Nicola Segata, François-Xavier Danlos, Aurélien Marabelle, Bertrand Routy, Lisa Derosa, Guido Kroemer, Laurence Zitvogel.* Science 2023.





## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

### Il ruolo della genomica nella formazione di metastasi.

**Nel tumore renale indotto dalla perdita di funzione di specifici geni, la perdita del cromosoma 16 –e in particolare la perdita dei geni del recettore dell’interferone, situati su quel cromosoma– fa sì che le cellule tumorali acquisiscano la capacità di metastatizzare. Al contrario, l’espressione di una copia extra di questi geni è sufficiente a prevenire la disseminazione metastatica delle cellule tumorali, mostrando un ruolo delle alterazioni genomiche nel processo di metastatizzazione.**

Studi precedenti hanno identificato nei tumori renali alterazioni genetiche associate con l'emergenza delle metastasi, tra cui la perdita di funzione di fattori epigenetici (SETD2, BAP1), regolatori del ciclo cellulare (TP53, CDKN2A/B) e del destino cellulare (NF2, FAT1), o la presenza di specifiche alterazioni cromosomiche (ad esempio la perdita del braccio lungo del cromosoma 14 e del braccio corto del cromosoma 9). L'effettivo ruolo che eventi genomici specifici giocano nella disseminazione metastatica non è però ancora noto; ad esempio, non è chiaro infatti se queste mutazioni siano effettivamente responsabili di indurre la disseminazione metastatica oppure siano semplicemente un fenomeno collaterale.

**Scoperta principale.** In un articolo recentemente pubblicato sulla rivista *Nature Cancer*, gli autori hanno mostrato che la delezione del cromosoma 16 murino, e in particolare la perdita del gene del recettore dell'interferone, localizzato su quel cromosoma, è responsabile –nel tumore renale caratterizzato da specifiche mutazioni– dell'acquisizione del potenziale metastatico da parte delle cellule tumorali.

**Risultati.** Gli autori hanno ingegnerizzato dei modelli murini eliminando gli oncosoppressori la cui perdita di funzione è nota indurre tumori renali (come Vhl, Nf2, Setd2, Bap1 e Trp53). I tumori renali che ne derivavano erano però molto poco aggressivi, con una scarsa capacità di formare

metastasi, indicando che l'inattivazione di questi oncosoppressori non era sufficiente ad indurre la metastatizzazione. Hanno quindi eliminato anche geni che negli esseri umani sono presenti su una specifica regione cromosomica che, quando alterata, è associata con tumore renale metastatico (nello specifico, Cdkn2a e Cdkn2b, sul cromosoma 4 murino che nell'uomo corrispondono ad una regione del cromosoma 9, insieme ai geni Nf2 e Setd2 oppure Vhl e Setd2). In questo modo, hanno ottenuto dei tumori molto aggressivi.

Una volta messo a punto un modello murino di tumore renale aggressivo (in un ambiente immunocompetente), hanno analizzato il genoma dei tumori primari, delle metastasi, di linee cellulari derivanti dal tumore e dei controlli sani. Innanzitutto, in questi modelli, il profilo mutazionale assomigliava molto a quello tipico dei tumori renali umani.

Inoltre, i loro risultati indicavano che in questi tumori l'instabilità genomica contribuisce a dotare le cellule tumorali di potenziale metastatico. Infatti, effettuando delle analisi più approfondite, hanno notato che i tumori indotti potevano essere classificati in due gruppi principali: i. un gruppo caratterizzato da poche alterazioni cromosomiche e variazioni casuali delle copie di un gene (copy number variations, CNV), e ii. un gruppo caratterizzato da genoma instabile, CNV ricorrenti

(come ad esempio la frequente perdita del cromosoma 12 e 16 e l'acquisizione del cromosoma 5 nelle metastasi rispetto ai tumori primari), presenza di micronuclei, mitosi anomala, attivazione del pathway cGAS/STING, un decorso aggressivo della malattia, con un aumentato numero di metastasi e una minore sopravvivenza degli animali.

In particolare, la perdita del cromosoma 16 era responsabile di indurre la progressione metastatica; infatti, le cellule tumorali che mancavano del cromosoma 16 mostravano un comportamento più aggressivo quando trapiantate in topi riceventi. Il cromosoma 16 murino ha un elevato grado di omologia con il cromosoma 21 umano. La regione in comune tra i cromosomi 21 umano e 16 murino include geni che

codificano per il recettore dell'interferone (IFN). Infatti, le cellule tumorali che metastatizzavano e mancavano del cromosoma 16 (in aggiunta alle alterazioni genomiche introdotte per indurre la tumorigenesi) mostravano una down-regolazione della risposta all'IFN. In pratica, il pathway di risposta all'IFN –attraverso la signaling JAK/STAT– sopprimeva la capacità delle cellule tumorali di formare metastasi e quindi la sua perdita –in seguito alla delezione del cromosoma 16– faceva sì che le cellule acquisissero potenziale metastatico. Infatti, in modelli murini di sindrome di down (ovvero trisomia del cromosoma 16, corrispondente al 21 umano, che implicava l'amplificazione del gene del recettore dell'IFN e in cui le mutazioni nei geni oncosoppressori inducevano la tumorigenesi) la perdita del cromosoma 16 era necessaria per la progressione del tumore. L'inibizione farmacologica del pathway JAK/STAT –che è attivato insieme alla risposta all'IFN e quindi ostacola la progressione del tumore– riproduceva gli stessi effetti della perdita del gene del recettore dell'IFN, con conseguente perdita del potenziale metastatico. La presenza di una copia extra del gene del

*“...un ruolo delle alterazioni genomiche nella disseminazione metastatica, sottolineando ancora una volta la necessità di un approccio analitico in grado di integrare i diversi livelli del funzionamento della cellula tumorale per una comprensione approfondita degli eventi che determinano la progressione del tumore”.*

recettore dell'IFN era sufficiente, sia in vitro che in vivo, a compromettere la progressione del tumore (facendo quindi perdere alle cellule la capacità di formare metastasi) inducendo la senescenza delle cellule, mentre l'inibizione del pathway JAK/STAT invertiva l'effetto associato alla copia extra del recettore dell'IFN.

Infine, sfruttando gli organoidi generati da questi modelli murini, hanno osservato durante l'evoluzione del tumore una elevata eterogeneità in termini di espressione genica –che si aggiunge alla variabilità genomica, contribuendo ad aumentare l'eterogeneità intratumorale– a fronte di una eterogeneità genomica piuttosto bassa (infatti, nonostante l'instabilità genomica causasse una notevole eterogeneità genomica, le cellule con le caratteristiche genetiche “più adatte” venivano rapidamente, positivamente selezionate).

**Conclusioni.** Gli autori hanno dimostrato che l'instabilità genomica genera dei profili alterati che quando forniscono alle cellule un vantaggio evolutivo –come in questo caso la capacità di metastatizzare– vengono stabilmente acquisiti dalle cellule tumorali. In particolare, hanno mostrato che in specifici contesti (nel tumore renale indotto dalla perdita di funzione di specifici geni) la perdita del cromosoma 16 e più precisamente la perdita dei geni del recettore dell'interferone fornisce alle cellule tumorali la capacità di metastatizzare. Al contrario, la presenza di una copia extra di questi geni è sufficiente a compromettere la disseminazione metastatica.

Questi risultati indicano quindi un ruolo delle alterazioni genomiche nella disseminazione metastatica, sottolineando ancora una volta la necessità di un approccio analitico in grado di integrare i diversi livelli del funzionamento della cellula tumorale per una comprensione approfondita degli eventi che determinano la progressione del tumore.

**Referenza.** Interferon signaling promotes tolerance to chromosomal instability during metastatic evolution in renal cancer. *Perelli et al.*, Nat Cancer 2023.



## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

# Le cellule di melanoma con specifiche caratteristiche molecolari acquisiscono resistenza alla terapia con vemurafenib.

**Nel melanoma, in seguito al trattamento con vemurafenib –un inibitore specifico della proteina mutata BRAF-V600E– cellule con caratteristiche differenti acquisiscono resistenza al trattamento. Le specifiche caratteristiche che permettono alle cellule di acquisire la resistenza alla terapia dipendono ampiamente dalle caratteristiche molecolari preesistenti della cellula prima del trattamento, sono praticamente indipendenti dal microambiente tumorale, ma dipendenti dal tipo di farmaco e dalla sua concentrazione.**

Ogni cellula tumorale all'interno del tumore reagisce in maniera diversa a stimoli esterni, soprattutto a causa delle sue caratteristiche intrinseche, che la distinguono da altre cellule all'interno della massa tumorale. Ad esempio, la terapia rappresenta uno stimolo –uno stress– a cui diverse sottopopolazioni cellulari reagiscono diversamente: alcune muoiono, alcune sopravvivono, diventano resistenti e sostengono la recidiva. Queste cellule sono molto diverse le une dalle altre e attivano programmi di espressione genica differenti. Questa eterogeneità emerge dopo la terapia, da popolazioni cellulari inizialmente omogenee, oppure è già presente prima del trattamento?

**Scoperta principale.** Combinando sequenziamento dell'RNA su singola cellula, “marcatura” del DNA con brevi sequenze *barcode* (DNA barcoding) e specifici strumenti analitici –in un singolo workflow, FateMap–, gli autori hanno mostrato che in seguito al trattamento le cellule tumorali possono acquisire resistenza alla terapia accendendo programmi di espressione genica differenti (risultando quindi trascrizionalmente diverse). Ciò dipende ampiamente dalle caratteristiche intrinseche della cellula tumorale prima del trattamento –piuttosto che dal

microambiente tumorale– e dal trattamento stesso.

**Risultati.** Analizzando l'espressione genica delle singole cellule di melanoma, in coltura, con mutazione BRAF-V600E, resistenti al trattamento con vemurafenib (un inibitore selettivo della proteina mutata BRAF-V600E), gli autori hanno evidenziato un'elevata eterogeneità, in termini di espressione genica, tra le varie cellule resistenti (alcune di queste cellule esprimevano marcatori tipici di resistenza, come AXL e SERPINE1); ovvero, in seguito al trattamento con vemurafenib, queste cellule riuscivano a sopravvivere –e diventare resistenti– attivando programmi di espressione genica differenti. Hanno quindi valutato il grado di eterogeneità, in termini di espressione genica, tra le varie cellule all'interno della stessa sottopopolazione (o “clone”, ovvero una sottopopolazione cellulare derivante da una stessa cellula d'origine, marcata con la stessa sequenza “barcode”) e tra diverse sottopopolazioni/cloni: le cellule di cloni diversi erano piuttosto differenti, mentre le cellule di uno stesso clone erano trascrizionalmente piuttosto simili le une alle altre.

I cloni resistenti non solo differivano da un punto di vista trascrizionale, ma erano anche diversi dal punto di vista funzionale, mostrando una diversa

capacità proliferativa, una diversa morfologia, un diverso potenziale invasivo (esperimenti in linee cellulari di melanoma hanno mostrato che queste differenze apparivano indipendenti dalla specifica mutazione driver).

La variabilità osservata tra i vari cloni, in termini funzionali e di espressione genica, era principalmente dipendente da differenze intrinseche della cellula, esistenti già prima del trattamento, piuttosto che indotta dal microambiente tumorale.

Gli autori hanno anche valutato in che modo si comportavano in vivo le cellule resistenti in presenza di un microambiente tumorale e un sistema immunitario pienamente funzionante. Analisi di trascrittoma spaziale di campioni tumorali ottenuti dai pazienti che andavano incontro a recidiva dopo il trattamento mostravano che marcatori di resistenza diversi erano espressi in aree diverse del tumore, indicando, in vivo come in vitro, l'esistenza di cellule resistenti differenti. Anche in termini di cellule del sistema immunitario all'interno della massa tumorale gli autori hanno osservato un certo grado di eterogeneità prima della terapia (nei campioni corrispondenti dello stesso paziente) e una notevole eterogeneità dopo la terapia. Risultati simili sono emersi anche in modelli murini trapiantati con cellule di melanoma umano.

Concentrazioni più basse di farmaco causavano la sopravvivenza di un maggior numero di cloni resistenti e che crescevano più velocemente. I cloni resistenti erano nel complesso

trascrizionalmente molto simili in entrambe le condizioni, ma alcuni cloni erano praticamente assenti nel trattamento a basse dosi, indicando che in qualche modo la concentrazione del farmaco influenzava le caratteristiche delle cellule resistenti. Inoltre, anche in queste condizioni, la capacità dei cloni resistenti di sopravvivere appariva essere intrinseca alla cellula piuttosto che indotta dal microambiente.

*“nel melanoma, in seguito al trattamento, emergono cellule resistenti caratterizzate da tratti diversi, che dipendono ampiamente da caratteristiche molecolari preesistenti della cellula prima del trattamento, sono praticamente indipendenti dal microambiente tumorale, ma dipendenti dal tipo di farmaco e dalla sua concentrazione”*

In seguito a terapia metronomica –un regime terapeutico in cui il farmaco viene somministrato a dosi più basse, per periodi più lunghi– gli autori hanno evidenziato, nel complesso, un maggior numero di cellule resistenti –sia derivanti da una maggiore crescita di cloni esistenti, sia derivanti da nuovi cloni.

Infine, il trattamento con un diverso farmaco (ovvero, l'inibitore di MEK trametinib al posto del vemurafenib) causava anch'esso la sopravvivenza di cellule tumorali resistenti differenti, ma alcune specifiche sottopopolazioni cellulari identificate in seguito al trattamento con vemurafenib scomparivano nelle colture trattate con trametinib.

**Conclusioni.** Utilizzando FateMap, gli autori hanno mostrato che nel melanoma, in seguito al trattamento, emergono cellule resistenti caratterizzate da tratti diversi, che dipendono ampiamente da caratteristiche molecolari preesistenti della cellula prima del trattamento, sono praticamente indipendenti dal microambiente tumorale, ma dipendenti dal tipo di farmaco e dalla sua concentrazione.

**Referenza.** Diverse clonal fates emerge upon drug treatment of homogeneous cancer cells. *Yogesh Goyal et al.*, Nature 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Tiziana Bonaldi è un nuovo membro EMBO.



Tiziana Bonaldi è stata eletta nuovo membro EMBO.

EMBO è un'organizzazione che raccoglie oltre 1800 ricercatori al fine di promuovere l'eccellenza nel campo delle scienze della vita. I membri EMBO –insieme ai membri associati– sono parte del Concilio EMBO, di Comitati e Board editoriali e lavorano per guidare i programmi EMBO e attività volte ad influenzare la direzione della scienza europea e rafforzare le comunità di ricercatori in Europa.

Essere eletto membro EMBO significa essere riconosciuto come ricercatore che ha raggiunto l'eccellenza scientifica e obiettivi eccezionali.

Tiziana Bonaldi è entrata a far parte del dipartimento di oncologia sperimentale di IEO nel 2008 come junior group leader e ha completato con successo il suo percorso di tenure track nel 2015.

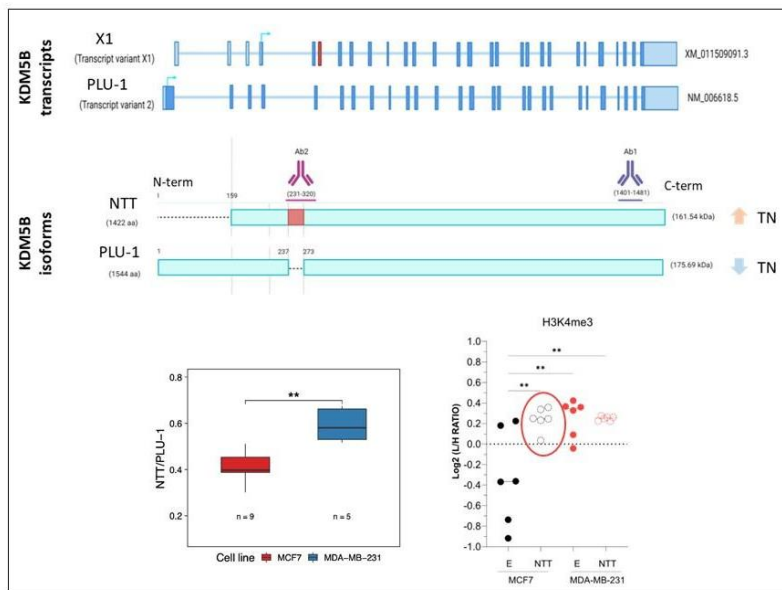
Associando la tecnologia emergente della spettrometria di massa allo studio dei meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica, in particolare in relazione all'epigenetica, Tiziana Bonaldi ha effettuato la prima analisi integrata di trascrittomica e proteomica quantitativa, mostrando la scarsa correlazione tra proteoma e trascrittoma, legata alla regolazione post-trascrizionale. I suoi numerosi traguardi scientifici includono le analisi –basate su spettrometria di massa– delle modificazioni post-traduzionali delle proteine istoniche, che rappresentano il primo esempio dell'applicazione della spettrometria di massa per l'identificazione di modificazioni post-traduzionali degli istoni come marcatori tumorali; la messa a punto della prima piattaforma per l'analisi del metil-proteoma a livello di lisina/arginina, che l'ha resa un riferimento nell'ambito della metil-proteomica; l'analisi – basata su spettrometria di massa– di modificazioni post-traduzionali degli istoni in campioni clinici, aprendo la strada all'utilizzo della spettrometria di massa in ambito clinico, per la scoperta di nuovi marcatori di malattia. Inoltre, tramite analisi quantitative basate su spettrometria di massa, ha contribuito a definire il meccanismo d'azione di inibitori epigenetici in sviluppo per la cura del cancro.

Attualmente, con una continua attenzione all'ottimizzazione degli approcci tecnologici impiegati, l'attività del suo gruppo di ricerca si focalizza sull'utilizzo della spettrometria di massa sia per l'identificazione di nuovi marcatori per la stratificazione dei pazienti con tumore al seno e ovarico, per distinguere i tumori chemio-sensibili da quelli maligni, aggressivi e chemio-resistenti – che permetterebbero di disegnare trattamenti più efficaci–, sia per definire nuovi meccanismi di tumorigenesi e plasticità con cui poter interferire per trattare i pazienti oncologici.  
Congratulazioni a Tiziana Bonaldi!

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Un'isoforma più corta e cataliticamente inattiva della proteina KDM5B regola l'espressione genica nel tumore al seno.



Adapted from Di Nisio et al., *Cancer Gene Therapy*, 2023

La metilazione degli istoni gioca un ruolo cruciale nella regolazione dell'espressione genica ed è il risultato dell'attività coordinata degli enzimi che aggiungono (metiltransferasi) o rimuovono (demetilasi) i gruppi metili dalle proteine. KDM5B è un membro della famiglia delle metiltransferasi KDM5, la cui deregolata espressione è stata descritta in molti tipi di tumore, contribuendo all'insorgenza e alla progressione del tumore. A partire dal gene KDM5B, vengono generate (per splicing alternativo) diverse isoforme di KDM5B. In un articolo recente di Di Nisio et al., gli autori – tra cui Giulia Robusti, Roberta Noberini e Tiziana Bonaldi – hanno caratterizzato una nuova isoforma, cataliticamente inattiva, di KDM5B (l'isoforma NTT, priva del dominio N terminale), la cui sovraespressione influenza il profilo di espressione genica delle cellule del tumore al seno.

Gli autori hanno valutato l'espressione dell'isoforma NTT in diverse linee cellulari di

tumore al seno, che corrispondevano ai diversi sottotipi, ovvero luminale, HER2+, triplo negativo A e B. L'isoforma NTT era più espressa dell'isoforma canonica ("PLU1") nel sottotipo basale (ovvero nelle cellule MDA-MB-231) e meno espressa nel sottotipo luminale (MCF7). A questo proposito è interessante sottolineare che KDM5B gioca ruoli diversi nelle due diverse linee cellulari, ovvero inibendo la crescita e le metastasi nelle cellule MDA-MB-231 e promuovendo la proliferazione delle MCF7.

Le differenze nei livelli di espressione delle isoforme PLU1 e NTT erano dovute ad una differente stabilità della proteina: l'isoforma NTT era più stabile dell'isoforma PLU1 (che mostrava, invece, un turnover –associato alla degradazione mediata dal proteasoma– più rapido).

Così come l'isoforma canonica PLU1, anche l'isoforma NTT cataliticamente inattiva era localizzata nel nucleo. La sovraespressione

dell'isoforma NTT determinava un aumento dei livelli di metilazione della lisina 4

dell'istone H3 (H3K4), un noto marker di attivazione trascrizione che, di conseguenza, alterava l'espressione genica.

Gli autori hanno quindi caratterizzato una nuova isoforma cataliticamente inattiva di KDM5B, che è espressa nelle cellule del tumore al seno e regola l'espressione genica. Studi precedenti propongono che la relativa abbondanza tra due isoforme, quella canonica ed una più lunga (generata attraverso splicing alternativo, e che

includeva l'esone 6), piuttosto che il livello totale di espressione di KDM5B contribuisca alla progressione del melanoma. In particolare, l'isoforma più lunga era maggiormente presente nel melanoma rispetto ai nevi ed era associata ad una peggiore prognosi dei pazienti. Sebbene il meccanismo alla base della espressione di questa isoforma cataliticamente inattiva KDM5B in cellule di tumore al seno e della sua diversa stabilità rispetto alla isoforma completa non siano ancora stati definiti, il suo potenziale ruolo nella tumorigenesi merita ulteriori studi.

**Referenza.** A truncated and catalytically inactive isoform of KDM5B histone demethylase accumulates in breast cancer cells and regulates H3K4 tri-methylation and gene expression. *Elena Di Nisio, Valerio Licursi, Cecilia Mannironi, Valentina Buglioni, Alessandro Paiardini, Giulia Robusti, Roberta Noberini, Tiziana Bonaldi, Rodolfo Negri.* Cancer Gene Ther 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### LSD1 nelle cellule staminali del tumore del colon retto.

Nel tumore del colon-retto, le cellule staminali tumorali (CSCs) alimentano la malattia, essendo responsabili dell'eterogeneità intratumorale, della resistenza alla terapia, della recidiva e della disseminazione metastatica. Colpire in maniera specifica le cellule staminali tumorali risparmiando quelle normali è però difficile. Dato che le cellule tumorali generalmente sono caratterizzate da alterazioni a livello epigenetico, una potenziale terapia potrebbe colpire i tratti epigenetici tipici delle cellule tumorali.

LSD1 è un fattore epigenetico sovraespresso in diversi tipi di tumore, è associato ad una cattiva prognosi e la sua inibizione riduce in maniera efficiente la progressione del tumore, sia in vitro che in vivo. In particolare, LSD1 gioca un ruolo nel mantenere le caratteristiche staminali delle CSCs. In un articolo recente di Antona et al., gli autori – tra cui Giuliana Pelicci e Stefania Faletti – hanno definito il ruolo di LSD1 nelle cellule staminali tumorali del tumore del colon-retto, identificando il suo ruolo come potenziale marcatore prognostico e target terapeutico.

Analizzando 41 campioni tumorali di pazienti con tumore del colon-retto, gli autori hanno osservato che sebbene l'espressione di LSD1 non apparisse associata allo stadio del tumore, il livello di espressione (elevato) di LSD1 era un fattore prognostico in grado di predire, indipendentemente da altri fattori, una minore sopravvivenza.

Dal punto di vista del meccanismo, il silenziamento di LSD1 riduceva la vitalità cellulare, aumentava la morte cellulare (apoptosi), arrestava il ciclo cellulare (in G2/M) e comprometteva la risposta al danno al DNA (nello specifico, in seguito al danno al DNA, l'assenza di LSD1 preveniva l'assemblaggio dell'intero macchinario di risposta al danno, compromettendo così il riparo del DNA e la

progressione del ciclo cellulare). Il silenziamento di LSD1 alterava inoltre in maniera significativa le caratteristiche staminali delle CSC. Considerando il ruolo delle CSC nella formazione delle metastasi e il legame tra LSD1 e la staminalità delle CSC, gli autori hanno approfondito il ruolo di LSD1 nella disseminazione metastatica. Primo, nella loro



coorte di pazienti, hanno evidenziato un'associazione tra l'espressione di LSD1 nei tumori primari e la malattia metastatica. Secondo, il silenziamento di LSD1 limitava la migrazione cellulare. In particolare, in vitro, l'inibizione farmacologica di LSD1 riduceva significativamente la migrazione cellulare a dosi clinicamente rilevanti, indicando un ruolo chiave di LSD1 nel promuovere il potenziale metastatico del CRC.

Analisi molecolari (trascrittomiche e proteomiche) delle cellule silenziate per LSD1 hanno rivelato un ruolo cruciale di LSD1 nel metabolismo del RNA, nella traduzione delle proteine, nel metabolismo cellulare, nell'organizzazione del citoscheletro e nella risposta al danno al DNA nelle cellule di CRC.



**Referenza.** Targeting lysine-specific demethylase 1 (KDM1A/LSD1) impairs colorectal cancer tumorigenesis by affecting cancer cells stemness, motility, and differentiation. *Annamaria Antona, Giovanni Leo, Francesco Favero, Marco Varalda, Jacopo Venetucci, Stefania Faletti, Matilde Todaro, Eleonora Mazzucco, Enrica Soligo, Chiara Saglietti, Giorgio Stassi, Marcello Manfredi, Giuliana Pelicci, Davide Corà, Guido Valente, Daniela Capello.* Cell Death Discov 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



# La somministrazione di vitamina D e l'aderenza alle indicazioni del *World Cancer Research Fund* contro il tumore del colon-retto.

Un comportamento non salutare –come una dieta non sana, uno stile di vita sedentario e l'obesità– sono noti fattori di rischio per il tumore del colon-retto (CRC). Studi precedenti suggeriscono che la somministrazione di vitamina D rappresenti un fattore protettivo nei confronti dell'insorgenza (mentre non è stata trovata alcuna associazione con i livelli di vitamina D circolante) e della progressione del tumore del colon-retto, soprattutto negli individui con un elevato indice di massa corporea (BMI). La vitamina D agisce legandosi al proprio recettore e alcuni polimorfismi del recettore –compromettendo il legame e quindi la risposta della cellula alla vitamina D– sono stati associati con il rischio di tumore.

Nel contesto dello studio clinico ColoViD, i cui risultati “primari” sono stati precedentemente pubblicati –suggerendo un effetto della vitamina D sulla composizione del microbiota intestinale, che a sua volta media gli effetti della somministrazione di vitamina D sui livelli della forma biologicamente attiva di vitamina D\*– i ricercatori co-supervisionati da Patrizia Gnagnarella e Sara Gandini hanno mostrato che, nei pazienti con tumore del colon-retto, l'aderenza alle indicazioni del World Cancer Research Fund (WCRF) –ovvero le [linee guida](#) volte a ridurre l'incidenza di tumore attraverso l'adozione di uno stile di vita salutare, redatte sulla base di forti evidenze scientifiche disponibili che associano i fattori di rischio e il cancro– è significativamente associata con un minore rischio di nuovi eventi come nuovi adenomi e/o recidive del tumore.

Sulla base degli stili di vita e dei regimi alimentari dei soggetti arruolati nello studio, i pazienti sono stati suddivisi in aderenti e non alle linee guida mondiali volte a ridurre il rischio di tumore. I valori di leptina (che viene secreta dal tessuto adiposo, gioca un ruolo nell'infiammazione e nel rischio di tumore, soprattutto nei tumori associati all'obesità) e le misurazioni del BMI erano significativamente più elevati negli individui che non seguivano le linee guida rispetto a coloro che le seguivano, mentre i valori di vitamina D erano più elevati nei soggetti che seguivano le linee guida. Al contrario, i valori di leptina o altri marcatori circolanti, come molecole infiammatorie, non erano influenzati dalla somministrazione di vitamina D. Inoltre, gli autori hanno osservato una certa variabilità nei livelli circolanti di vitamina D in relazione ai polimorfismi del recettore.

Indipendentemente dalla loro aderenza alle linee guida del WCRF, i pazienti arruolati nello studio ColoViD sono stati casualmente assegnati a

ricevere vitamina D o al gruppo placebo. I risultati indicano un più basso numero di “eventi” come fattori di rischio tumorali e/o progressione della malattia anche nei pazienti a cui veniva somministrata vitamina D,

indipendentemente dal fatto che aderissero o no alle linee guida, suggerendo una possibile interazione tra vitamina D e adesione alle linee guida WCRF.

Questo studio quindi conferma il ruolo della vitamina D nella prevenzione e suggerisce



fortemente che la somministrazione di vitamina D dovrebbe essere considerata al pari dell'aderenza

ad uno stile di vita salutare per la prevenzione dei tumori.

**Referenza.** Colorectal cancer, Vitamin D and microbiota: A double-blind Phase II randomized trial (ColoViD) in colorectal cancer patients. *Federica Bellerba, Davide Serrano, Harriet Johansson, Chiara Pozzi, Nicola Segata, Amir NabiNejad, Elisa Piperni, Patrizia Gnagnarella, Debora Macis, Valentina Aristarco, Chiara A Accornero, Paolo Manghi, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Roberto Biffi, Luca Bottiglieri, Cristina Trovato, Maria Giulia Zampino, Federica Corso, Rino Bellocco, Sara Raimondi, Maria Rescigno, Sara Gandini.* Neoplasia 2022.

\* Bellerba et al., Colorectal cancer, Vitamin D and microbiota: A double-blind Phase II randomized trial (ColoViD) in colorectal cancer patients . Neoplasia 2022.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Sara Sigismund è il nuovo presidente della società ABCD.



ABCD (Associazione di Biologia Cellulare e del Differenziamento) è una società scientifica la cui missione è promuovere lo studio integrato della biologia cellulare, molecolare e dello sviluppo, partendo dal principio che la conoscenza degli aspetti fondamentali associati con la funzione delle cellule e la risposta allo stress ambientale è critica per comprendere la patogenesi della malattie.

A partire dalla sua fondazione nel 1983, rinomati ricercatori in questo ambito si sono avvicinati alla [presidenza dell'ABCD](#). Sara Sigismund – ricercatrice del dipartimento di oncologia sperimentale e professoressa associata all'università di Milano – è stata recentemente

nominata presidente; la prima presidente donna della società.

Allo scopo di sostenere lo studio della biologia cellulare, l'ABCD è impegnata a promuovere l'interazione tra gli scienziati, attraverso meeting nazionali ed internazionali, così come l'istruzione di giovani ricercatori. Proprio a supporto dei giovani e della loro crescita professionale, ogni due anni ABCD organizza il [National PhD Meeting](#), dove i dottorandi di tutta Italia hanno la possibilità di presentare il proprio lavoro e confrontarsi con i loro colleghi. Durante la pandemia, il suo impegno a questo proposito non si è arrestato e ha organizzato una serie di *distinguished lectures* che sono rimaste accessibili gratuitamente per tre mesi a tutti i membri ABCD. Quest'anno, dal 21 al 23 settembre, l'ABCD organizza un [congresso](#) che raduna personalità importanti della ricerca, tra cui Andrea Ballabio (TIGEM), Giorgio Scita (University of Milan and IFOM), Aurelien Roux (University of Geneva), Verena Ruprecht (CRG), Johanna Ivaska (University of Turku), Francesco Cecconi (Danish Cancer Society Research Center), Katia Simon (University of Oxford), Christian Frezza (CECAD), Nico Mitro (University of Milan and IEO), Anna Kajaste-Rudnitski (HSR), Nuria Montserrat (IBEC), Stephanie Ellis (Max Perutz Labs), Kim Jensen (University of Copenhagen), Antonello Cutolo (University of Naples Federico II), Tobias Walther (Sloan Kettering Institute), Na Ji (University of California Berkeley), Cordelia Imig (University of Copenhagen), Francesco Nicassio (IIT), Cristian Bellodi (Lund University), Stefano Biffo (INGM).  
Congratulazioni a Sara Sigismund e non perdetevi il congresso ABCD 2023!

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



# Il trapianto di microbiota fecale da donatori sani aumenta l'efficacia dell'immunoterapia (anti-PD1) nei pazienti con melanoma in stadio avanzato – risultati di uno studio clinico di fase I.

Nonostante la terapia basata sugli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) abbia rivoluzionato il trattamento dei tumori, i pazienti spesso manifestano resistenza al trattamento. Studi precedenti hanno mostrato che specifici batteri del microbiota intestinale sono associati con la risposta alla terapia con ICI e con effetti collaterali e che FMT dai responder era in grado di ripristinare l'attività degli ICI nei non responder.

In un articolo di Routy et al., recentemente pubblicato sulla rivista *Nature Medicine*, i ricercatori –tra cui Nicola Segata, Group leader del dipartimento di oncologia sperimentale, direttore del laboratorio di *Computational Metagenomics*– riportano i risultati di uno studio clinico di fase I che mostra sicurezza ed efficacia di un approccio terapeutico che combina il trapianto di microbiota fecale (FMT) da donatori sani con terapia anti-PD1 come trattamento di prima linea per i pazienti con melanoma in stadio avanzato.

Venti pazienti con melanoma inoperabile o metastatico, non precedentemente trattati, sono stati arruolati nell'ambito di questo studio clinico; sono stati trattati con immunoterapia anti-PD1 e hanno ricevuto FMT da donatori sani. I pazienti trattati con FMT non hanno manifestato alcun evento avverso di grado 3 e solo il 25% dei pazienti ha manifestato eventi avversi di grado 3 dopo l'inizio della terapia anti-PD1 (in nessun caso i pazienti hanno

manifestato eventi avversi di grado 4, e non sono stati riportati nuovi sintomi), indicando la sicurezza del trattamento combinato. Riguardo all'efficacia clinica, il 75% dei pazienti ha beneficiato del trattamento; in particolare, il 65% dei pazienti rispondeva al trattamento, e il 20% di essi mostrava una risposta completa. La variabilità in termini di efficacia -ovvero risposta completa, parziale, malattia progressiva, nessuna risposta- non dipendeva dal donatore. Dopo oltre 20 mesi di follow up, 16 pazienti erano ancora vivi. Nel complesso, i risultati mostravano una migliore risposta dei pazienti a questo approccio terapeutico combinato rispetto al trattamento immunoterapico standard anti-PD1.

Gli autori hanno quindi approfondito le radici biologiche di questi risultati clinici: innanzi tutto, le analisi dei campioni raccolti prima e dopo FMT e terapia anti-PD1 hanno mostrato una maggiore diversità nella composizione del microbiota dei donatori sani rispetto ai pazienti. Inoltre, in seguito a FMT il microbiota del donatore e del

ricevente diventavano sempre più simili sia nei responder che nei non-responder, ma nel tempo questa somiglianza scompariva nei non-responder, mentre aumentava nei responder. Il microbiota intestinale dei responder era ricco di specifiche specie batteriche (come *Ruminococcus*

*“i loro risultati propongono la combinazione di immunoterapia anti-PD1 con FMT da donatori sani come approccio terapeutico nuovo, sicuro e più efficace della terapia standard con ICI. La maggiore facilità di reperire donatori sani rispetto a pazienti responder rende questa terapia di combinazione uno strumento dall'enorme potenziale clinico”*

SGB15229 e SGB1505, *Eubacterium ramuleus* e *Eubacterium sp. AM28 29* e *Faecalibacterium SGB15346*) dopo FMT, mentre i non-responder mostravano alterazioni meno pronunciate in termini di composizione del microbiota dopo FMT. L'esito clinico dei pazienti non era associato alla composizione del microbiota prima di FMT.

Analisi degli effetti del FMT a livello sistemico hanno rivelato delle variazioni in termini di metaboliti nel sangue (ovvero aumento di acidi biliari e istidina; quest'ultimo è stato precedentemente associato ad un'aumentata attivazione di linfociti T CD8 ed una migliore risposta a inibitori dei checkpoint immunitari nel tumore al polmone) e un leggero aumento (sebbene non significativo, probabilmente a causa del numero limitato di pazienti analizzati) delle cellule immunitarie all'interno del tumore e di

linfociti T attivati nel sangue periferico dei responder rispetto ai non-responder dopo FMT. Infine, hanno confermato in modelli preclinici in vivo gli stessi effetti osservati nei pazienti: un effetto benefico del FMT da donatori sani –e da responder, ma non dai non-responder– in termini di capacità di ripristinare efficacia della terapia anti-PD1 e di aumento di linfociti T intratumorali nei topi che avevano ricevuto FMT da pazienti donatori responder.

In conclusione, questi risultati propongono la combinazione di immunoterapia anti-PD1 con FMT da donatori sani come approccio terapeutico nuovo, sicuro e più efficace della terapia standard con ICI. La maggiore facilità di reperire donatori sani rispetto a pazienti responder rende questa terapia di combinazione uno strumento dall'enorme potenziale clinico.

**Referenza.** Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Bertrand Routy, John G Lenehan, Wilson H Miller Jr, Rahima Jamal, Meriem Messaoudene, Brendan A Daisley, Cecilia Hes, Kait F Al, Laura Martinez-Gili, Michal Punčochář, Scott Ernst, Diane Logan, Karl Belanger, Khashayar Esfahani, Corentin Richard, Marina Ninkov, Gianmarco Piccinno, Federica Armanini, Federica Pinto, Mithunah Krishnamoorthy, Rene Figueredo, Pamela Thebault, Panteleimon Takis, Jamie Magrill, LeeAnn Ramsay, Lisa Derosa, Julian R Marchesi, Seema Nair Parvathy, Arielle Elkrief, Ian R Watson, Rejean Lapointe, Nicola Segata, S M Mansour Haeryfar, Benjamin H Mullish, Michael S Silverman, Jeremy P Burton, Saman Maleki Vareki.* Nat Med 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Il microbioma per predire l'efficacia dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari.

La progressione tumorale è il risultato dell'interazione tra fattori intrinseci della cellula – come il profilo genetico, epigenetico, trascrittomico, proteomico, metabolomico– e fattori ambientali –come il sistema immunitario ed endocrino, il microbiota intestinale. Definire questi fattori consentirebbe, da un lato, di identificare i punti deboli delle cellule tumorali da poter sfruttare a scopo terapeutico, dall'altro, di identificare biomarcatori utili per la diagnosi, il monitoraggio della malattia e per predire la risposta alla terapia.

In una review di *Andrew Maltez Thomas* et al., recentemente pubblicata sulla rivista *Nature Reviews Clinical Oncology*, gli autori, tra cui Nicola Segata, Group Leader del dipartimento di oncologia sperimentale, descrivono e discutono il ruolo del microbiota intestinale in questo scenario, sottolineando le specifiche differenze nella composizione del microbiota intestinale tra individui sani e pazienti oncologici ed evidenziando come il microbiota possa essere sfruttato come biomarcatore non invasivo per valutare l'efficacia dell'immunoterapia.

E' difficile definire una "firma universale del microbiota" –ovvero la specifica composizione del microbiota intestinale di tutti gli individui sani–, a causa dell'enorme variabilità tra gli individui, per ragioni metodologiche o per altri fattori che possono influenzarne la composizione, come farmaci, dieta, stili di vita, ma consentirebbe di identificare un dato stato patologico sulla base delle alterazioni nella composizione del microbiota. Ad esempio, la progressione del tumore è accompagnata da specifici cambiamenti nella composizione del microbiota, dovuti probabilmente ad alterazioni indotte dal tumore

stesso che modifica attivamente il microbiota a proprio vantaggio. Essendo specificatamente associati al cancro, e rilevabili in maniera non invasiva, questi cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale rappresentano dei candidati ideali come biomarcatori diagnostici. Studi precedenti hanno identificato, nonostante le difficoltà, una cosiddetta "firma del microbiota intestinale sano"; deviazioni da questa firma del microbiota sano sono state osservate in individui con malattie diverse, come cancro, malattie cardiovascolari, disordini metabolici, sindromi gastrointestinali e disordini mentali. Sfruttando uno strumento recentemente pubblicato – *MetaPhlan4\**–, gli autori hanno rifinito la firma del microbiota intestinale alterato associata alla malattia e hanno identificato una firma "pan-cancer", o "GOMS" (Gut OncoMicrobiome Signature), ovvero una firma specificatamente

***“il microbiota intestinale può essere sfruttato come biomarcatore non invasivo per valutare l'efficacia dell'immunoterapia”***

associata con una disbiosi intestinale che accompagna il processo di tumorigenesi.

Ulteriori analisi hanno consentito di definire anche una firma del microbiota intestinale associata in maniera specifica al tumore al seno (in particolare, in grado di distinguere tumori in stadio II-III da quelli in stadio I, e pazienti resistenti a chemioterapia neoadiuvante). Gli autori riportano anche evidenze scientifiche riguardo all'esistenza di altre GOMS specifiche per altri tipi di tumore, come il tumore pancreatico e quello del colon-retto (queste ultime validate come strumenti diagnostici).

In questa review viene inoltre discusso in dettaglio il potenziale e l'utilità delle GOMS come biomarcatore di risposta ad immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) nel tumore al polmone, nel melanoma, e in diversi tipi di tumore. Infatti, pur essendo un potente



strumento antitumorale, la terapia con ICI può determinare un'elevata tossicità; perciò avere a disposizione dei marcatori –come le firme del microbiota– in grado di predire la risposta al trattamento sarebbe estremamente utile nella gestione dei pazienti oncologici. Le loro analisi hanno rivelato che l'esito clinico dei pazienti con tumore al polmone era associato all'abbondanza, nel microbiota intestinale, di una particolare specie batterica; riportano inoltre in dettaglio gli

studi che hanno mostrato i benefici del trapianto di microbiota fecale nei pazienti con melanoma trattati con ICI e le specie batteriche maggiormente presenti nei responder rispetto ai non-responder. Le loro analisi hanno inoltre evidenziato la presenza di alcune specie batteriche diversamente abbondanti nelle GOMS di responder (specie pro-infiammatorie) e non-responder (specie immunosoppressive) indipendentemente dal tipo di tumore.

Infine, la review offre una panoramica sulle interazioni tra composizione del microbiota intestinale e sistema immunitario negli individui sani e il loro ruolo nell'immunosorveglianza tumorale e nella risposta al trattamento con ICI, così come sui pathway metabolici mediati dal microbiota intestinale con funzioni rilevanti per la biologia tumorale o l'immunosorveglianza, ovvero sui principali metaboliti derivanti dai batteri intestinali, il loro ruolo nell'efficacia o resistenza ad immunoterapia e il loro potenziale come biomarcatori prognostici.

In conclusione, questa review raccoglie, discute ed integra le evidenze scientifiche disponibili sul potenziale, in termini diagnostici, prognostici e del valore predittivo, del microbiota intestinale, enfatizzando la futura evoluzione verso lo sviluppo di uno "score" che, sulla base della composizione del microbiota, consenta di discriminare responder e non-responder.

**Referenza.** Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) as next-generation biomarkers for cancer immunotherapy. Andrew Maltez Thomas, Marine Fidelle, Bertrand Routy, Guido Kroemer, Jennifer A Wargo, Nicola Segata, Laurence Zitvogel. Nat Rev Clin Oncol 2023.

\*Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlan 4. Aitor Blanco-Míguez, Francesco Beghini, Fabio Cumbo, Lauren J McIver, Kelsey N Thompson, Moreno Zolfo, Paolo Manghi, Leonard Dubois, Kun D Huang, Andrew Maltez Thomas, William A Nickols, Gianmarco Piccinno, Elisa Piperni, Michal Punčochář, Mireia Valles-Colomer, Adrian Tett, Francesca Giordano, Richard Davies, Jonathan Wolf, Sarah E Berry, Tim D Spector, Eric A Franzosa, Edoardo Pasolli, Francesco Asnicar, Curtis Huttenhower, Nicola Segata. Nat Biotechnol 2023.



## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



# In che modo il microbiota influenza il sistema immunitario e in che modo a sua volta il sistema immunitario influenza la progressione del tumore del colon-retto?

Le cellule iNKT (invariant Natural Killer T cells) sono cellule del sistema immunitario che risiedono nell'intestino umano, dove giocano un ruolo nell'immunosorveglianza del tumore del colon-retto. Studi precedenti hanno mostrato che le cellule iNKT (intestinali e circolanti) sono citotossiche nei confronti delle cellule del tumore del colon-retto.

Il microbiota intestinale influenza la fisiologia e la patologia dell'ospite; ad esempio, influenza il fenotipo delle cellule iNKT: un microbiota alterato spinge le cellule iNKT verso un fenotipo pro-infiammatorio, mentre riportare il microbiota alle condizioni normali –ad esempio attraverso il trapianto di microbiota fecale– ripristina il loro fenotipo anti-infiammatorio. Variazioni nella composizione e funzione del microbiota intestinale contribuiscono in maniera significativa alla progressione del tumore, ma quali sono i meccanismi attraverso cui il microbiota influenza le cellule iNKT e in che modo le cellule iNKT a loro volta influenzano la progressione del tumore del colon-retto?

In un articolo recentemente pubblicato sulla rivista *Mucosal Immunology*, di Lattanzi, Strati et al., i ricercatori supervisionati da Federica Facciotti, PI del dipartimento di oncologia sperimentale, hanno mostrato che una specifica specie batterica del microbiota intestinale –

***“l'abbondanza di una specifica specie batterica del microbiota intestinale – *Fusobacterium nucleatum*– induce un fenotipo pro-tumorigenico delle cellule iNKT, le quali a loro volta richiamano all'interno della massa tumorale neutrofili immunosoppressivi. Ciò determina una maggiore crescita del tumore e quindi una peggiore prognosi dei pazienti”***

*Fusobacterium nucleatum*– regola il fenotipo delle cellule iNKT: in particolare, l'abbondanza di *F. nucleatum* induce un fenotipo pro-tumorigenico delle iNKT le quali a loro volta richiamano all'interno della massa tumorale neutrofili immunosoppressivi. Ciò determina una maggiore crescita del tumore e quindi una peggiore prognosi dei pazienti.

Analizzando campioni umani di tumore del colon-retto, gli autori hanno osservato un'abbondanza di cellule iNKT nell'area tumorale rispetto alle aree non tumorali adiacenti. Inoltre, le cellule iNKT all'interno del tumore erano fenotipicamente diverse – ovvero erano pro-tumorigeniche– rispetto a quelle in aree non tumorali. Questa maggiore presenza di cellule iNKT nelle aree tumorali

si accompagnava ad un'abbondanza di neutrofili. Ulteriori analisi hanno rivelato che una specifica specie batterica pro-tumorigenica del microbiota intestinale –*Fusobacterium nucleatum*– era la più abbondante nelle aree tumorali e, sebbene non influenzasse l'attività citotossica delle cellule iNKT contro le cellule tumorali, era in grado di modificare la funzione delle cellule iNKT che quindi erano maggiormente in grado di attirare i neutrofili verso il tumore. I neutrofili reclutati nelle aree tumorali dalle cellule iNKT “modificate” dalla presenza di *Fusobacterium* erano immunosoppressivi e ciò determinava una maggiore crescita del tumore. Se invece le cellule

iNKT venivano eliminate, nelle aree tumorali venivano reclutati meno neutrofili e di conseguenza la crescita/formazione del tumore si riduceva notevolmente. L'attività antitumorale delle cellule iNKT poteva essere inoltre modulata ripristinando il loro potenziale citotossico attraverso il trattamento con  $\alpha$ -galactosylceramide (una molecola con un noto ruolo nella stimolazione delle iNKT); questo trattamento conferiva infatti nuovamente alle cellule la capacità di limitare la crescita del tumore.

Infine, a sostegno della rilevanza clinica delle loro scoperte, gli autori hanno mostrato che era

possibile stratificare i pazienti con tumore del colon-retto sulla base dell'abbondanza di cellule iNKT all'interno della massa tumorale: un minor numero di cellule iNKT (che richiamava meno neutrofili immunosoppressivi) rifletteva una migliore sopravvivenza dei pazienti a quattro anni. E' interessante sottolineare che gli effetti –in termini prognostici–, riportati in studi precedenti, associati con la presenza/assenza dei neutrofili, si perdevano nel caso in cui nel tumore fossero presenti le cellule iNKT, indicando che gli effetti benefici dei neutrofili sul decorso clinico richiedevano una concomitante scarsa infiltrazione del tumore da parte delle cellule iNKT.

**Referenza.** iNKT cell-neutrophil crosstalk promotes colorectal cancer pathogenesis. *Georgia Lattanzi, Francesco Strati, Angélica Díaz-Basabe, Federica Perillo, Chiara Amoroso, Giulia Protti, Maria Rita Giuffrè, Luca Iachini, Alberto Baeri, Ludovica Baldari, Elisa Cassinotti, Michele Ghidini, Barbara Galassi, Gianluca Lopez, Daniele Noviello, Laura Porretti, Elena Trombetta, Eleonora Messuti, Luca Mazzearella, Giandomenica Iezzi, Francesco Nicassio, Francesca Granucci, Maurizio Vecchi, Flavio Caprioli, Federica Facciotti.* *Mucosal Immunol* 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Sesso e genere sono sufficientemente considerati negli studi clinici sui tumori testa-collo?

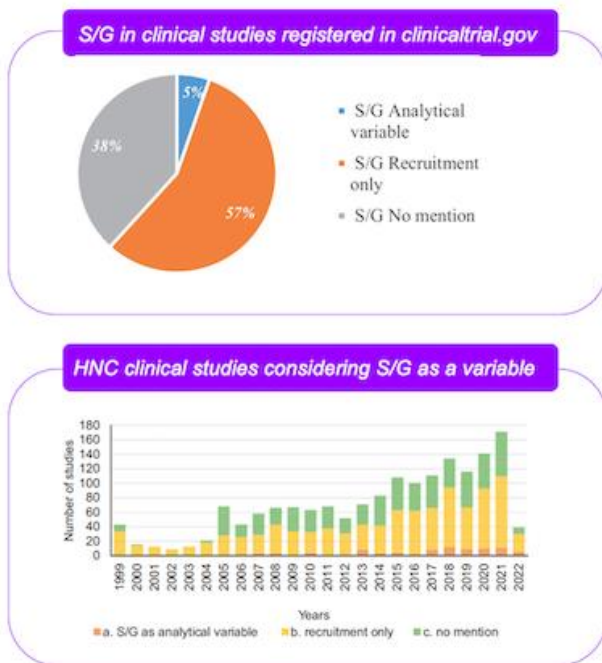


Figure from Gaeta, Tagliabue et al., *npj Precision Oncology* 2023.

Sesso –ovvero le differenze biologiche maschio/femmina– e genere –ovvero le differenze associate ai comportamenti sociali uomo/donna– influenzano la salute umana. Ad esempio, il tumore testa-collo è molto più frequente negli uomini che nelle donne. Le ragioni alla base di queste differenze non sono note, ma indicano la necessità di includere queste variabili per un’analisi più accurata e obiettiva dei risultati scientifici e per un approccio adeguato alla cura del paziente.

In un studio di Gaeta, Tagliabue et al., finanziato dalla fondazione Cariplo ed AIRC, recentemente pubblicato sulla rivista *npj Precision Oncology*, gli autori –tra cui Oriana D’Ecclesiis, Lavinia Ghiani, Paolo Maugeri e Sara Gandini del dipartimento di oncologia sperimentale; Rita De Berardinis e Mohssen Ansarin di IEO–, coordinati da Susanna

Chiocca, PI del dipartimento di oncologia sperimentale, hanno valutato quanto sesso e genere siano attualmente considerati nella ricerca clinica sui tumori testa-collo.

Gli autori hanno ricercato gli studi clinici sui tumori testa-collo registrati su clinicaltrials.gov –l’archivio di studi clinici riconosciuto da FDA più grande e universalmente accettato– tra il 1999 e il 2022 che consideravano sesso e genere come variabili da analizzare. I loro risultati sono stati validati analizzando i lavori corrispondenti pubblicati su riviste scientifiche che consideravano sesso o genere nelle loro analisi.

Questo lavoro fornisce un’immagine della situazione attuale riguardo all’inclusione di sesso e genere nella ricerca clinica. I loro risultati hanno evidenziato che, nonostante la crescente consapevolezza riguardo all’importanza di considerare le differenze di sesso/genere così come altre variabili biologiche, sesso e genere ad oggi vengono spesso ignorati negli studi clinici sui tumori testa-collo, dove rappresentano, invece, una variabile importante, dato che influenzano in maniera significativa l’incidenza del tumore. Appena il 5% degli studi clinici include sesso/genere tra le variabili da analizzare e ciò avviene più frequentemente negli studi osservazionali su coorti ampie di pazienti (sufficientemente ampie da essere suddivise in sottogruppi) rispetto a studi interventistici e condotti su gruppi più piccoli di pazienti.

Il loro lavoro indica fortemente la necessità di uno sforzo ulteriore per aumentare la consapevolezza all’interno della comunità scientifica riguardo all’importanza di una ricerca che consideri sesso e genere, attraverso la raccolta e la diffusione delle sempre più numerose evidenze scientifiche disponibili.

**Referenza.** Are sex and gender considered in head and neck cancer clinical studies? *Gaeta A, Tagliabue M, D'Ecclesiis O, Ghiani L, Maugeri P, De Berardinis R, Veneri C, Giaschi C, Cacace M, D'Andrea L, Ansarin M, Gandini S, Chiocca S.* NPJ Precis Oncol 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Un'applicazione web per individuare interazioni geni/proteine nei meccanismi molecolari alla base della malattia.

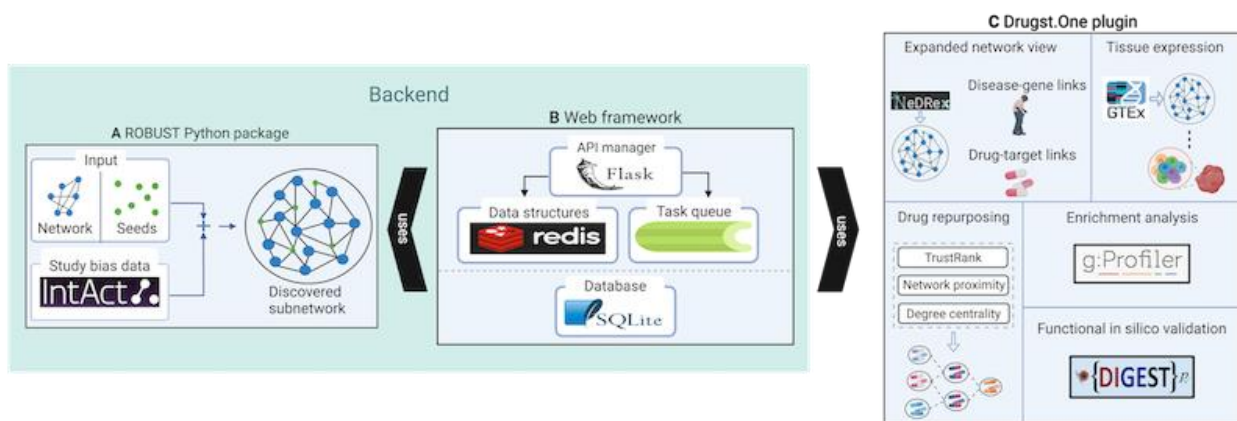


Figure from Sarkar et al., *Bioinformatics* 2023.

Uno stato patologico è la conseguenza dell'alterato funzionamento delle cellule, causato a sua volta da una proteina alterata, una proteina più o meno espressa o attiva, o difetti nelle interazioni tra le proteine in una cellula. Identificare quindi le interazioni, e gli eventuali errori in queste interazioni, è uno degli obiettivi della ricerca di base, per poter interferire e correggere l'errore.

Esistono diversi metodi computazionali che permettono di identificare i meccanismi molecolari alla base di una malattia sulla base di dati di espressione genica. Recentemente, alcuni ricercatori hanno sviluppato un metodo – "Robust" – che, sulla base di informazioni riguardanti le interazioni proteina-proteina, partendo da una lista di geni/proteine di interesse noti per essere associati ad una determinata malattia, trova dei sottoreti di proteine che interagiscono in maniera stretta, verosimilmente responsabili della patogenesi di una malattia.

In un articolo recente, di *Sarkar et al.*, gli autori –tra cui Martin Schaefer, Group leader del

dipartimento di oncologia sperimentale di IEO, e Marta Lucchetta– presentano una versione perfezionata di Robust –Robust-web– che è più facile da usare, grazie ad un'interfaccia web, e prendendo in considerazione potenziali difetti nell'analisi, di fatto restituisce dei risultati più solidi e affidabili rispetto alla versione precedente. Perché Robust-web funzioni, uno user deve semplicemente interrogare l'algoritmo con una determinata lista di geni associati ad una malattia. Lo strumento poi troverà in che modo questi –e possibilmente altri– geni/proteine interagiscono all'interno di un network, in una specifica malattia. Sfruttando database disponibili, è possibile eventualmente ottenere e visualizzare diverse informazioni aggiuntive attraverso Robust-web,

come farmaci potenzialmente in grado di interagire con le proteine identificate come parte del network e il loro eventuale riposizionamento nel contesto di una diversa patologia; informazioni disponibili riguardo alle



malattie note per essere associate ai geni di interesse; i livelli di espressione genica in un tessuto. Inoltre, il nuovo strumento computazionale, perfezionato, fornisce risultati più robusti, riproducibili e affidabili, prendendo in considerazione eventuali errori (ovvero, considerando un “bias-aware edge cost”).

“L’idea –spiega Martin Schaefer– è che i network di interazione proteina-proteina tendono ad essere fortemente influenzati dal fatto che alcune proteine semplicemente sono state testate più

frequentemente per ciò che riguarda l’interazione con le diverse proteine partner. Questo diventa un problema quando si costruiscono dei network intorno a quelle proteine, dato che le proprietà del network potrebbero semplicemente riflettere la maggiore attenzione che alcune proteine hanno ricevuto nel processo di generazione del network stesso; per questo, devono essere maneggiati con cura. Robust-web elimina il problema affrontando e rimuovendo questo tipo di errore”.

Robust-web è disponibile [qui](#).

**Referenza.** Online bias-aware disease module mining with ROBUST-Web. *Suryadipto Sarkar, Marta Lucchetta, Andreas Maier, Mohamed M Abdrabbou, Jan Baumbach, Markus List, Martin H Schaefer, David B Blumenthal.* Bioinformatics 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

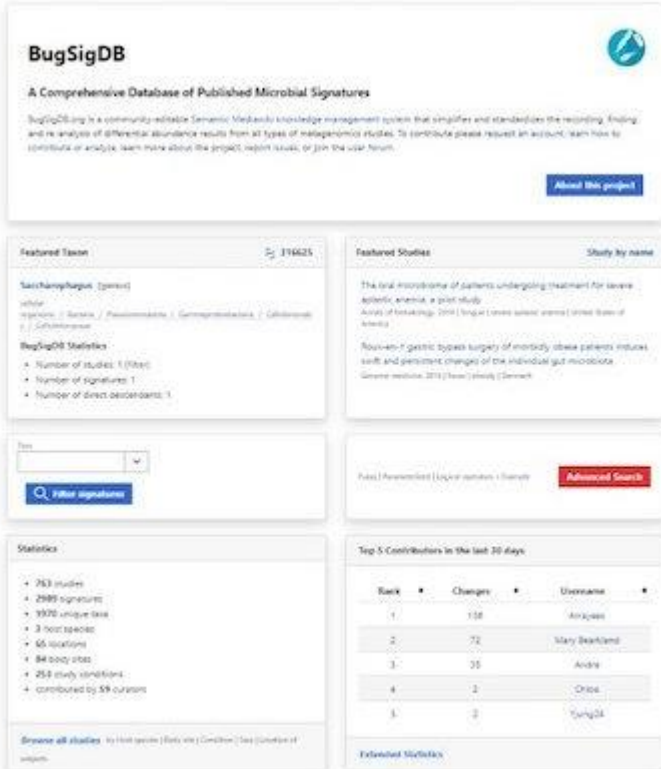


## Un po' di ordine tra le signature del microbiota.

Diversi studi mostrano l'associazione, e i meccanismi coinvolti, tra il microbiota intestinale e la fisiologia umana. In particolare, specifiche signature del microbiota intestinale –ovvero una specifica composizione, in termini di specie batteriche, del microbiota intestinale–, sono state associate al decorso di diverse malattie –tra cui aterosclerosi, malattie cardiovascolari, cancro e diabete– o terapie. Eppure, pur rappresentando una preziosa fonte di informazione, confrontare ed interpretare le numerose signature esistenti è difficile. Come è possibile sfruttare informazioni frammentate, derivanti da studi precedenti, per trovare dei punti in comune o delle differenze che siano informative, consolidando dei risultati nuovi o nell'ambito di nuove scoperte? Senza la possibilità di confrontare e correlare i dati di signature del microbiota, queste preziose informazioni rischiano di andare perse.

In un articolo recente pubblicato sulla rivista *Nature Biotechnology*, i ricercatori, tra cui Nicola Segata –Group Leader del dipartimento di oncologia sperimentale e professore ordinario all'Università di Trento–, coordinati da Levi Waldron –Professore alla City University of New York e Visiting professor all'università di Trento– riportano la creazione di un database – BugSigDB– che raccoglie oltre 2500 signature del microbiota, da oltre 600 studi pubblicati, associate con varie condizioni di salute e trattamenti (ad esempio, assunzione di antibiotici), derivanti da esperimenti su modelli animali e studi clinici, corredate di informazioni riguardanti il design dello studio, metodi sperimentali e statistici, consentendo di effettuare dei confronti sistematici tra studi nuovi e

pubblicati. Il database può essere continuamente modificato e aggiornato dall'intera comunità scientifica. Gli autori hanno anche sfruttato BugSigDB per delle analisi iniziali, dimostrando che l'interpretazione di nuovi studi sul microbioma può beneficiare del confronto sistematico con altre signature precedentemente pubblicate. BugSigDB –che è disponibile attraverso



**BugSigDB**  
A Comprehensive Database of Published Microbial Signatures

BugSigDB.org is a community-editable Semantic Mediasite knowledge management system that simplifies and standardizes the recording, finding, and re-analysis of differential abundance results from all types of metagenomic studies. To contribute please request an account, learn how to contribute or analyze, learn more about the project, report issues, or join the user forum.

[About this project](#)

**Featured Taxa** 21625

**Featured Studies** Study by name

**Statistics**

- 263 studies
- 2589 signatures
- 1970 unique taxa
- 3 host species
- 65 locations
- 84 body sites
- 253 study variations
- contributed by 59 curators

**Top 5 Contributors in the last 30 days**

Rank	Changes	Username
1	158	Ameyash
2	72	Mary Borkland
3	35	Andre
4	2	Orion
5	2	Yungqi

[Advanced Search](#)

[Browse all studies](#) [By host species](#) [By site](#) [Condition](#) [See complete list](#)

[Extended Statistics](#)

un'interfaccia web qui: <https://bugsigdb.org> – contiene signature del microbiota derivanti da studi umani, murini e di ratto (generati sia tramite 16S amplicon sequencing che metagenomic shotgun sequencing), ad una risoluzione che permette di distinguere fino alle singole specie batteriche, selezionabili per patologia –tra cui diversi tipi di tumore–, facilitando così le meta-analisi.

Innanzitutto le loro analisi hanno evidenziato un certo grado di coerenza tra i vari studi, quindi tra le varie signature, soprattutto per quanto riguarda alcune malattie. Inoltre, per verificare la possibilità di applicare all'analisi del microbioma strumenti analitici tipicamente utilizzati nell'ambito delle signature geniche, hanno analizzato (applicando *enrichment analysis*) tutte le signature nel database, includendo due specifiche signature associate al tumore del colon-retto e ottenute per meta-analisi da due studi precedenti. Questa analisi ha individuato, all'interno del database, le signature di tumore del colon-retto; tra queste, erano presenti le due derivanti dalla meta-analisi, confermando allo stesso tempo l'affidabilità di queste signature associate al tumore del colon-retto. Inoltre, confrontando le signature nel database, hanno valutato quanto spesso, o in che condizioni sperimentali, singole specie microbiche erano positivamente associate, ovvero presenti (nello specifico, maggiormente abbondanti) insieme nelle signature, oppure quanto spesso la presenza



di una specie significava automaticamente che un'altra non era presente (o meno abbondante). Queste relazioni ricapitolavano quelle tipicamente riscontrate nei campioni sani, suggerendo che uno stato patologico non sia indotto dal manifestarsi di interazioni anomale tra diverse specie microbiche. Le loro analisi hanno anche evidenziato dei punti in comune tra signature di malattie differenti ma in qualche modo collegate, come infezione da HIV e tumori gastrointestinali, entrambi caratterizzati da infiammazione cronica del tratto gastrointestinale, oppure nel caso della sindrome da affaticamento cronico e la tiroidite di Hashimoto: le due condizioni hanno signature simili e l'affaticamento cronico è un sintomo diffuso tra gli individui con tiroidite di Hashimoto. Infine, i loro risultati hanno mostrato che alcune specie microbiche erano associate in maniera specifica ad una data malattia e quindi rappresentavano dei potenziali biomarcatori. BugSigDB offre quindi alla comunità scientifica uno strumento prezioso per gli studi sul microbiota.

**Referenza.** BugSigDB captures patterns of differential abundance across a broad range of host-associated microbial signatures. Geistlinger L, Mirzayi C, Zohra F, Azhar R, Elsafoury S, Grieve C, Wokaty J, Gamboa-Tuz SD, Sengupta P, Hecht I, Ravikrishnan A, Gonçalves RS, Franzosa E, Raman K, Carey V, Dowd JB, Jones HE, Davis S, Segata N, Huttenhower C, Waldron L. Nat Biotechnol 2023.



# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Gli adipociti riprogrammano il metabolismo delle cellule tumorali ovariche, supportando la progressione del tumore.

Il tumore ovarico generalmente metastatizza prima nell'addome, in cui le cellule tumorali trovano un microambiente molto diverso –ricco di lipidi– rispetto al microambiente in cui il tumore ha origine. Le cellule tumorali devono quindi adattarsi profondamente per poter sopravvivere e proliferare in questo nuovo ambiente.

In un articolo, di Mukherjee et al., recentemente pubblicato sulla rivista Nature metabolism, gli autori –tra cui Luigi Nezi, Group leader al Dipartimento di Oncologia Sperimentale– mostrano che gli adipociti influenzano direttamente le cellule tumorali, modificando il loro metabolismo. Nello specifico, gli adipociti aumentano, nelle cellule tumorali, il metabolismo del glucosio, consentendo l'utilizzo del glucosio per la produzione di lipidi necessari per la crescita del tumore.

Analisi metabolomiche hanno rivelato un'interazione tra gli adipociti e le cellule del tumore ovarico (in coltura), evidenziando l'incremento del metabolismo del glucosio e dei lipidi indotto dagli adipociti nelle cellule tumorali, che viene sfruttato per la produzione di lipidi in primis necessari per la formazione di membrane cellulari, un processo importante per la divisione cellulare e la crescita del tumore, e che possono essere anche riutilizzati

dalle cellule tumorali, specialmente nelle condizioni di scarsità di nutrienti tipiche della massa tumorale in crescita, per supportare la maggiore domanda energetica delle cellule tumorali altamente proliferanti (attraverso l'ossidazione degli acidi grassi).

Dal punto di vista del meccanismo, gli adipociti riprogrammano il metabolismo delle cellule tumorali –aumentando la produzione di lipidi– attraverso l'attivazione del pathway IL-6/JAK/STAT che a sua volta determina l'aumento dell'espressione di HIF1alpha e induce la signaling intracellulare a valle, promuovendo la glicolisi e la

sintesi dei lipidi. Se invece l'espressione di HIF1alpha viene ridotta, le cellule tumorali ovariche sono spinte verso la morte cellulare (tramite ferroptosi).

Gli adipociti supportano quindi la crescita del tumore ovarico inducendo delle profonde alterazioni del metabolismo del glucosio, reindirizzando il

glucosio destinato ad essere utilizzato principalmente come fonte energetica verso le vie metaboliche per la formazione di molecole di tipo strutturale. L'interazione "metabolica" tra adipociti e cellule tumorali ovariche influenza l'esito clinico, promuovendo la crescita del tumore e la colonizzazione delle metastasi nell'addome.

*“gli adipociti supportano la crescita del tumore ovarico inducendo delle profonde alterazioni del metabolismo del glucosio, reindirizzando il glucosio destinato ad essere utilizzato principalmente come fonte energetica verso le vie metaboliche per la formazione di molecole di tipo strutturale. L'interazione “metabolica” tra adipociti e cellule tumorali ovariche influenza l'esito clinico, promuovendo la crescita del tumore e la formazione di metastasi”*

**Referenza.** Adipocytes reprogram cancer cell metabolism by diverting glucose towards glycerol-3-phosphate thereby promoting metastasis. Mukherjee A, Bezwada D, Greco F, Zandbergen M, Shen T, Chiang CY, Tasdemir M, Fahrman J, Grapov D, La Frano MR, Vu HS, Faubert B, Newman JW, McDonnell LA, Nezi L, Fiehn O, DeBerardinis RJ, Lengyel E. Nat Metab 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Uno sguardo approfondito ai meccanismi che regolano l'espressione degli elementi trasponibili, alla ricerca di punti deboli delle cellule tumorali con cui poter eventualmente interferire.

Quando alcune brevi sequenze di DNA –gli elementi trasponibili (TE)– si spostano e si inseriscono in altri punti del DNA possono influenzare l'espressione genica e risultare patogeni, ad esempio inducendo tumorigenesi. La trascrizione di queste sequenze è regolata da meccanismi epigenetici; ad esempio, l'aggiunta di gruppi metili ne induce il silenziamento. Nei tumori, l'espressione dei TE è alterata; di solito temporaneamente aumentata.

In un articolo, di Pal et al., recentemente pubblicato sulla rivista *Nature Structural and Molecular Biology*, i ricercatori –tra cui Paola Scaffidi, PI al dipartimento di oncologia sperimentale– hanno mostrato che una specifica modificazione epigenetica –ovvero l'acetilazione della proteina istonica 4 associata al DNA (H4K16ac)– attiva un tipo di TE, causando l'espressione anomala di sequenze ripetute di DNA. Oltre a minacciare il mantenimento dell'integrità del genoma, questi TE modulano l'espressione di geni vicini; infatti, la delezione di questi TE epigeneticamente modificati –o semplicemente la rimozione della modificazione epigenetica– altera l'espressione di specifici geni.

Dato che almeno alcuni dei TE caratterizzati da livelli elevati di acetilazione dell'istone 4 (H4K16ac) –che sono generalmente

upregolati nei tumori– funzionano come enhancer, influenzando la struttura tridimensionale della cromatina e l'espressione di geni vicini, questi TE potrebbero rappresentare un meccanismo di regolazione genica tumore-specifico con cui poter interferire, attraverso il complesso proteico responsabile dell'acetilazione dei TE.

—

Gli autori hanno osservato una maggiore presenza di specifici marcatori epigenetici (H4K16ac, H3K122ac e H3K4me1) a livello dei TE nelle cellule staminali embrionali umane così come nelle cellule tumorali, nel cervello umano e nei tessuti murini. Questi TE (in particolare il tipo L1) – caratterizzati da livelli elevati di H4K16ac– mostravano i tratti tipici degli enhancer attivi. Successivamente, hanno dimostrato che questi TE acetilati contribuivano alla regolazione trascrizionale, infatti il loro silenziamento determinava la ridotta espressione di alcuni specifici geni vicini.

Inoltre, hanno osservato che fattori di trascrizione noti per attivare la trascrizione dei TE del tipo L1 (ovvero YY1, CTCF, RAD21, SP1, TCF12 e NANOG) legavano questi enhancer/TE caratterizzati da livelli elevati di H4K16ac, mentre altri fattori di trascrizione (ovvero Myc e KDM1A) che sono noti reprimere la

***“una specifica modificazione epigenetica –ovvero l'acetilazione della proteina istonica 4 associata al DNA (H4K16ac)– attiva un tipo di elementi trasponibili, causando l'espressione anomala di sequenze ripetute di DNA. Oltre a minacciare il mantenimento dell'integrità del genoma, questi elementi trasponibili modulano l'espressione di geni vicini”***

trascrizione dei TE non si legavano a questi enhancer/TE. Da notare, i fattori di trascrizione YY1, CTCF e RAD21 giocano un ruolo nel facilitare l'interazione tra enhancer e promotori, creando dei loop, suggerendo che questi TE contribuiscano a definire la struttura tridimensionale del DNA, influenzando quindi l'espressione genica. L'acetilazione (H4K16ac) a livello di questi TE richiedeva l'attività della proteina KAT8 legata al

complesso proteico MSL, il cui silenziamento, infatti, riduceva l'espressione dei TE (riducendo H4K16ac a livello di questi TE). Infine, la perdita di acetilazione a livello di questi TE (dovuta alla perdita del complesso MSL) determinava una minore accessibilità del DNA, alterando la struttura tridimensionale della cromatina (ovvero il DNA risultava essere più compatto).

**Referenza.** H4K16ac activates the transcription of transposable elements and contributes to their cis-regulatory function. *Pal D, Patel M, Boulet F, Sundarraj J, Grant OA, Branco MR, Basu S, Santos SDM, Zabet NR, Scaffidi P, Pradeepa MM.* Nat Struct Mol Biol 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Francesco Pileri vince un premio per la migliore presentazione alla Scuola Internazionale di Immunologia Avanzata *ImmunoSensation2-IFReC*.



Congratulazioni a Francesco per il premio per il miglior seminario alla “IFReC-ImmunoSensation International School on Advanced Immunology”. La scuola, lanciata con successo nel 2022 si tiene annualmente, a turno in Germania e in Giappone, e rappresenta un’eccellente opportunità per i giovani immunologi di incontrarsi e discutere con i loro colleghi e con personalità di rilievo nell’ambito dell’immunologia. Il processo di selezione è altamente competitivo.

Il progetto presentato da Francesco si pone l’obiettivo di identificare fattori critici nell’attivazione dei macrofagi, concentrandosi sulle chinasi, proteine che giocano un ruolo chiave nella fisiologia -e nella patologia- umana, in

quanto parte di numerosi pathway intracellulari, attraverso la modificazione chimica di proteine target. Per via della loro alterata attività in molte condizioni patologiche, numerosi inibitori delle chinasi sono stati approvati per uso clinico, tra cui gli inibitori delle chinasi BCR-Abl (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib), JAK (Ruxolitinib), ErbB (lapatinib, afatinib), EGFR (gefitinib, erlotinib, lapatinib), VEGFR (sorafenib, vandetanib), MEK1/2 (trametinib), PI3K (idelalisib, alpelisib), e ampiamente utilizzati come terapie antitumorali, per il trattamento di neoplasie solide ed ematologiche.

Eppure, in rapporto al gran numero di chinasi esistenti, solo poche sono sufficientemente caratterizzate, rappresentando quindi dei buoni target farmacologici. Il progetto di Francesco mira ad identificare le cosiddette “dark kinases”, ovvero le chinasi ad oggi non ancora caratterizzate, coinvolte nell’attivazione dei macrofagi. Impiegando screening basati su CRISPR, stimoli diversi e attraverso la misurazione della produzione di molecole infiammatorie, il suo lavoro contribuirà a caratterizzare il ruolo delle “dark kinases” nella fisiopatologia umana, aprendo la strada all’identificazione di nuovi inibitori da poter utilizzare in futuro in ambito terapeutico.

Francesco lavora nel laboratorio Natoli al dipartimento di oncologia sperimentale dal 2020 come dottorando della Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM), con una laurea magistrale dall’Università di Bologna, ed è co-autore di tre articoli in riviste scientifiche.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Farmaci epigenetici: in che modo la spettrometria di massa può fare la sua parte.

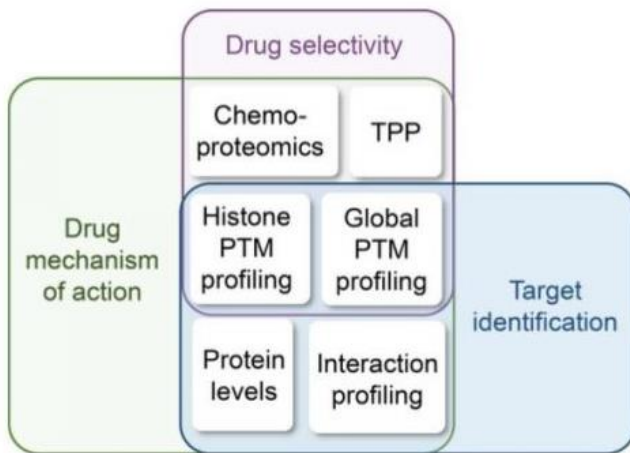


Figure from Noberini and Bonaldi, *Proteomics* 2023.

L'epigenetica è l'insieme delle modificazioni chimiche del DNA e delle proteine associate al DNA – gli istoni. Gli istoni vengono modificati in maniera dinamica da enzimi che aggiungono e rimuovono queste modificazioni chimiche –le modificazioni post-traduzionali (PTMs)– regolando di conseguenza l'espressione genica. Modulando l'espressione genica, le alterazioni epigenetiche –e le proteine responsabili– giocano un ruolo in diverse malattie, tra cui il cancro. Per questo interferire con l'attività di queste proteine, utilizzando i cosiddetti farmaci epigenetici, è un modo per interferire con il decorso della malattia. Diversi farmaci epigenetici sono in uso in ambito clinico, altri attualmente in sperimentazione clinica (come gli inibitori di LSD1 e HDAC). L'identificazione di nuovi farmaci epigenetici, efficaci e specifici, richiede innanzi tutto l'identificazione di nuovi target, ovvero proteine coinvolte nello sviluppo dei tumori e la cui inibizione è in grado di interferire con la proliferazione delle cellule

*“la proteomica basata su spettrometria di massa può giocare e sta già giocando un ruolo chiave nell'intero processo di definizione di nuove terapie epigenetiche”*

tumorali; in un secondo momento l'identificazione di composti in grado di interferire con la loro attività e infine la caratterizzazione di queste molecole in ambito preclinico e clinico.

In questo contesto, le tecnologie omiche sono fondamentali, consentendo l'identificazione di nuovi target e meccanismi con cui interferire tramite i farmaci epigenetici. In particolare, la proteomica basata su spettrometria di massa rappresenta uno strumento chiave, sfruttabile a diversi livelli, dall'identificazione di nuovi target per interferire con il processo di tumorigenesi alla scoperta di biomarcatori che consentano una diagnosi e un monitoraggio non invasivo della malattia.

In una review recente, Roberta Noberini e Tiziana Bonaldi discutono il modo in cui le analisi proteomiche basate sulla spettrometria di massa contribuiscono all'identificazione di nuovi farmaci epigenetici, le principali metodologie impiegate e il loro ruolo nello sviluppo e nella caratterizzazione dei farmaci epigenetici.

La review sottolinea i vantaggi associati all'utilizzo dei farmaci epigenetici per modulare le PTMs, principalmente legati alla loro reversibilità; ovvero, dato che le PTMs sono il risultato dell'aggiunta e della rimozione di modificazioni chimiche, interferire farmacologicamente con questi meccanismi consente di modulare con precisione il panorama epigenetico finale e quindi l'espressione genica e i meccanismi cellulari

associati. La spettrometria di massa è ampiamente utilizzata nella ricerca di nuovi farmaci epigenetici e la review discute in maniera approfondita i principali approcci tecnologici comunemente impiegati, sia per la caratterizzazione di

specifiche PTM a livello degli istoni sia nell'intero proteoma. La spettrometria di massa può anche essere impiegata per misurare eventuali variazioni nell'abbondanza delle proteine –che possono essere la manifestazione di uno stato patologico– o le interazioni proteina-proteina, o per identificare gli effettivi target di un farmaco epigenetico e gli eventuali target non-specifici, potenzialmente responsabili di possibili effetti collaterali associati. Infine, viene discusso il potenziale della spettrometria di massa per le analisi di “proteomica spaziale”, che permettono di caratterizzare in maniera precisa la distribuzione delle PTM nel tessuto e il loro ruolo

nel trattamento, così come la distribuzione di un dato farmaco all'interno del tessuto.

Quello delle terapie epigenetiche è un campo emergente, che sta ricevendo sempre maggiore attenzione per il suo potenziale in ambito clinico, come dimostrato dai numerosi farmaci epigenetici attualmente approvati o in sperimentazione clinica. In parallelo con il progresso tecnologico, e l'integrazione con altre scienze omiche, la proteomica basata su spettrometria di massa può giocare e sta già giocando un ruolo chiave nell'intero processo di definizione di nuove terapie epigenetiche.

**Referenza.** Proteomics contributions to epigenetic drug discovery. *Roberta Noberini, Tiziana Bonaldi.* Proteomics 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Tumore del seno: scoperta l'origine ereditaria di una forma rara.



Dott. Giovanni Corso



Prof. Paolo Veronesi



Dott. Bernardo Bonanni

*Un gruppo di ricerca IEO scopre che il tumore metaplastico può essere collegato a mutazioni genetiche del gene BRCA1. I risultati dello studio su European Journal of Human Genetics.*

Il tumore al seno metaplastico, forma rara e aggressiva di carcinoma mammario, può avere origine ereditaria.

Lo asserisce la ricerca condotta dal nostro Istituto, e appena pubblicata su 'European Journal of Human Genetics', dimostrando per la prima volta l'esistenza di un legame fra questa neoplasia e le mutazioni del gene BRCA1. L'articolo è stato immediatamente accolto con plauso e commentato dal prof. Gareth Evans, genetista del Manchester University Hospital (Gb). Il lavoro – sottolinea lo specialista – permette di capire meglio i meccanismi di nascita e sviluppo di un tumore complesso ed eterogeneo, com'è quello metaplastico, per aumentarne le opzioni di cura, ad oggi limitate e scarsamente efficaci.

Giovanni Corso, chirurgo senologo del nostro Istituto, ricercatore dell'università La Statale di Milano e primo autore dell'articolo, riporta che questa scoperta dimostra un evidente legame ereditario del tumore metaplastico con il gene

BRCA1 e apre finalmente anche nuove prospettive terapeutiche.

Il Direttore del Programma di Senologia IEO, Paolo Veronesi aggiunge che questi risultati suggeriscono che le opzioni chirurgiche per il tumore metaplastico potrebbero essere più estese, come anche la mastectomia profilattica controlaterale. Bernardo Bonanni, Direttore della Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica e coautore dello studio, insieme a Mariarosaria Calvello, coautrice e Monica Marabelli, 'corresponding author' dell'articolo (entrambe della stessa Divisione) sottolineano quanto ancora siano necessari altri studi su popolazioni di pazienti non selezionate con test genetico per capire quale sia il vero ruolo del gene BRCA1 e studiare il coinvolgimento di altri geni nell'origine di questa rara forma di tumore.

Team di ricerca costituito da Giovanni Corso, Monica Marabelli, Mariarosaria Calvello, Sara Gandini, Matilde Risti, Irene Feroce, Sara Mannucci, Antonia Girardi, Alessandra De Scalzi, Francesca Magnoni, Elena Marino, Loris Bernard, Paolo Veronesi, Elena Guerini-Rocco, Massimo Barberis, Aliana Guerrieri-Gonzaga, e Bernardo Bonanni.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Tumore del seno avanzato: una nuova opportunità di cura.



Dott.ssa Elisabetta Munzone



Dott. Marco Colleoni

La chemioterapia metronomica rappresenta una nuova opportunità di cura, più efficace e meno tossica, per le pazienti con tumore del seno avanzato: lo confermano i risultati dello studio accademico METEORA-II, coordinato dall'Istituto Europeo di Oncologia sotto l'egida dell'IBCSG (International Breast Cancer Study Group), appena pubblicati sulla rivista scientifica *Jama Oncology*. I dati erano stati anticipati all'ultimo congresso ESMO (European Society of Medical Oncology) di Parigi e accolti con entusiasmo dalla comunità scientifica e dai pazienti.

La terapia metronomica consiste in farmaci in pillole a basse dosi da assumere a casa propria, invece che in ospedale per endovena a dosi più alte. Per lo studio, durato da settembre 2017 a gennaio 2021, sono state reclutate 140 pazienti con tumore metastatico di tipo ER+/ERB2, provenienti da 15 centri oncologici italiani, a cui era stata somministrato un ciclo di chemioterapia oppure due cicli di terapia endocrina. Le pazienti sono state randomizzate in due bracci: uno ha seguito lo schema metronomico VEX (Vinorelbina, Ciclofosfamide e

*“uno studio coordinato da IEO conferma che la chemioterapia metronomica, da assumere a casa in normali compresse, è più efficace e meno tossica rispetto a quella tradizionale. I risultati sono stati recentemente pubblicati su *Jama Oncology*”*

Capecitabina) e l'altro ha assunto la chemioterapia tradizionale con Paclitaxel per via endovenosa.

“La terapia con lo schema VEX si è dimostrata superiore rispetto alla chemioterapia standard relativamente all'efficacia e ad alcuni effetti collaterali: per esempio non causa la caduta dei capelli – dichiara la Dr.ssa Elisabetta Munzone, oncologa della Divisione di Senologia Medica IEO e prima firma del lavoro – Il TTF (time-to-treatment-failure, vale a dire l'intervallo fra il momento del reclutamento e la fine del trattamento per cause diverse) è stato in media significativamente più

lungo con VEX che con Paclitaxel, rispettivamente 8,3 mesi e 5,7 mesi. A 12 mesi, la percentuale di pazienti che continuava a beneficiare del trattamento era del 34,3% nel braccio VEX e dell'8,6% nel braccio Paclitaxel. Anche la PFS (progression free survival, cioè sopravvivenza senza progressione di malattia) è

stata significativamente più lunga con VEX che con Paclitaxel, rispettivamente 11,1 mesi e 6,9. Il tasso di PFS a 12 mesi è stato del 43,5% nel braccio VEX e del 21,9% nel braccio Paclitaxel.

In sintesi la terapia metronomica offre un controllo migliore della malattia perché rallenta il tempo di progressione di circa 4 mesi e riduce il



rischio di dover interrompere la terapia per effetti collaterali, con un vantaggio in termini di tempo di 3 mesi e mezzo. Il beneficio è però soprattutto per la qualità di vita della donna: le pazienti non solo non perdono i capelli, ma non sono costrette a recarsi una volta al mese in ospedale per ricevere un'alta dose farmaci, concentrata nel solo tempo dell'infusione, che purtroppo può causare effetti avversi importanti. Le tossicità ci sono anche con la somministrazione metronomica, ovviamente. Ad esempio le tossicità ematologiche sono più frequenti. Ma la grande differenza è che possono essere gestite con la personalizzazione, adattando i tempi e i modi dell'assunzione della terapia alle caratteristiche individuali di ogni paziente, e alla sua personale risposta ai farmaci. È quindi fondamentale che le pazienti assumano la terapia metronomica in centri oncologici superspecializzati, orientati alla Medicina di Precisione”.

“Abbiamo iniziato a studiare la terapia metronomica presso IEO circa 25 anni or sono, sulla base di alcune evidenze precliniche che evidenziavano come i tempi e i modi di somministrazione giocassero un ruolo importante

nelle cure chemioterapiche – dichiara il Dr. Marco Colleoni Direttore della divisione di Senologia Medica e Co-Chair del Scientific Committee dell'International Breast Cancer Study Group, IBCSG – Il nome deriva infatti dal metronomo, che in musica “misura il tempo”: si seguono quindi tempi di somministrazione diversi per i farmaci, assunti a basso dosaggio e in maniera continuativa, con l'obiettivo di ottenere maggiore efficacia e minore tossicità. I risultati pubblicati su *Jama Oncology*, già presentati in anteprima all'ultimo congresso ESMO di Parigi, confermano il valore della somministrazione metronomica in un confronto di efficacia con la somministrazione tradizionale”.

“Grazie allo studio METEORA abbiamo quindi una ulteriore opzione terapeutica per le nostre pazienti che devono ricevere una chemioterapia, poiché lo schema VEX orale sembra offrire un controllo della malattia più lungo rispetto alla terapia endovenosa con paclitaxel settimanale. Inoltre, la chemioterapia orale metronomica è un trattamento domiciliare che richiede un minor numero di visite in ospedale e che evita la perdita di capelli” concludono gli autori.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Nuova tappa nella cura del tumore del seno: meno chirurgia, stessa efficacia.

#### NUOVA TAPPA NELLA CURA DEL TUMORE DEL SENO: MENO CHIRURGIA, STESSA EFFICACIA



 Prof. Paolo Veronesi

I risultati dello studio internazionale SOUND, coordinato da IEO, appena pubblicati su *Jama Oncology*, confermano che le pazienti con tumore al seno di piccole dimensioni, che non mostrano linfonodi metastatici all'ecografia ascellare e già candidate alla chirurgia conservativa, possono evitare anche la biopsia del linfonodo sentinella. Paolo Veronesi, Direttore del Programma IEO, spiega come questo studio rappresenti un importante passo in avanti nel percorso della chirurgia mininvasiva: "Abbiamo dimostrato che la biopsia del linfonodo sentinella nei tumori iniziali si può evitare perché non ci fornisce informazioni

che possono modificare le terapie postoperatorie e migliorare la guarigione. Naturalmente a patto che i linfonodi vengano studiati oltre che con l'esame clinico anche con una accurata ecografia. I vantaggi per le pazienti sono evidenti ed oltretutto diminuiscono i costi per il nostro SSN". L'auspicio è che un giorno si possa definitivamente dire addio ai bisturi, ma nel frattempo i progressi già conseguiti permettono alle donne di avvicinarsi alla prevenzione con meno paura e di affrontare un eventuale tumore, scoperto per tempo, come un'altra qualsiasi malattia. Leggi il comunicato stampa [QUI](#).

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## IEO e MONZINO primi ospedali specialistici in Italia secondo Newsweek.



*La nuova classifica dei migliori ospedali al mondo è pubblica.*

Elaborata dal settimanale internazionale [Newsweek](#), in collaborazione con la società di ricerca “Statista”. A livello internazionale IEO e Monzino si posizionano nei primi 20 al mondo rispettivamente nell’oncologia e nella cardiologia. Le classifiche vengono stilate da un panel di esperti formato da medici e giornalisti scientifici che hanno valutato più di 2.300 ospedali in 28 Paesi del mondo, utilizzando indici di performance ospedaliera, associati ai risultati di indagini

internazionali sulle opinioni e le esperienze di pazienti e operatori sanitari. “I pazienti si trovano di fronte alla difficile e critica scelta dell’ospedale giusto per il loro bisogno – si legge nella presentazione di Newsweek – Negli ultimi dieci anni sono aumentati i portali, i siti web e i database a supporto di questa scelta, ma nessuna delle fonti disponibili si è impegnata a fornire una classifica, basata su una solida metodologia, che indichi come si posiziona un ospedale rispetto ai centri analoghi nel suo paese e nel mondo. Il progetto “World’s Best Hospitals” vuole colmare questo vuoto”.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Conferenza di Consenso di San Gallo.



*Sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista Annals of Oncology i risultati della conferenza di Consenso di San Gallo tenutasi nel marzo 2023 a Vienna.*

Il meeting è il più importante tumor Board al mondo sulla gestione del tumore mammario in stadio precoce e quest'anno è stato coordinato scientificamente dall'Istituto Europeo di Oncologia. IEO conferma la sua leadership globale nella gestione del tumore mammario.

Il board ha valutato le nuove scoperte per terapie locali e sistemiche per il cancro al seno in fase iniziale, concentrandosi sulla valutazione delle opzioni di trattamento multimodale. L'emergere di agenti più efficaci e innovativi sia nel contesto preoperatorio (primario o neoadiuvante) che postoperatorio (adiuvante), ha sottolineato il ruolo chiave di un approccio multidisciplinare nel processo decisionale sul trattamento, in particolare quando si seleziona la terapia sistemica per un singolo paziente.

L'importanza delle discussioni multidisciplinari riguardanti i benefici clinici degli interventi è stata

esplicitamente sottolineata dal Consensus Panel come parte integrante dello sviluppo di un piano di trattamento ottimale con il "giusto" grado di intensità e durata. I relatori si sono concentrati sulle controversie relative alla gestione dei tumori al seno duttale e lobulare. L'opinione degli esperti si è basata sulle interpretazioni dei dati disponibili, nonché sulle pratiche attuali nei loro Paesi di riferimento, sui fattori personali e socioeconomici che influenzano i pazienti nelle scelte e sulla consapevolezza dei diversi vincoli di rimborso e accessibilità in tutto il mondo. I relatori hanno fortemente sostenuto la partecipazione dei pazienti a studi clinici ben progettati, ove possibile.

Tenendo presenti queste considerazioni, la Conferenza di Consenso di San Gallo mira a offrire una guida ai medici riguardo ai trattamenti appropriati per il cancro al seno in stadio iniziale e ad aiutare a bilanciare i compromessi realistici tra beneficio del trattamento e tossicità, consentendo ai pazienti e ai medici di fare bene scelte consapevoli attraverso un processo decisionale condiviso.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## AIRC con IEO per la prevenzione.



Venerdì 15 e sabato 16 settembre IEO ha aperto le sue porte a 150 dipendenti di AIRC per due giornate all'insegna della prevenzione: la prima dedicata all'aspetto informativo-educativo, la seconda a check up mirati e personalizzati. Sono state due giornate molto impegnative ma ricche di soddisfazioni, in cui ogni momento si è svolto al meglio grazie alla professionalità di un team IEO veramente affiatato.

Con queste Giornate IEO e AIRC hanno voluto proporre un modello di welfare aziendale replicabile anche in altre realtà, e allo stesso tempo celebrare una collaborazione proficua e longeva, che dura sin dalla fondazione del nostro Istituto. Ringraziamo di cuore tutti i Colleghi che con competenza e passione hanno reso possibile tutto questo.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Nasce IEO Cosmetica.



**IEO Cosmetica**  
la nuova linea  
dedicata alla  
tua pelle

Dall'esperienza pluriennale della nostra Farmacia nasce una nuova linea di cosmetici e solari studiata per donare benessere, luminosità e protezione alla nostra pelle attraverso prodotti specifici di altissima qualità.

Con i fondi raccolti dalla vendita dei nostri prodotti verrà supportato lo sviluppo di una nuova linea funzionale dedicata esclusivamente alla cura della persona con patologia oncologica, per gestire al

meglio le tossicità che potrebbero insorgere durante il percorso di cura.

Acquistando IEO Cosmetica facciamo del bene alla nostra pelle e anche ai nostri pazienti: i prodotti sono disponibili online e possono essere ritirati direttamente in IEO, senza alcun costo di spedizione.

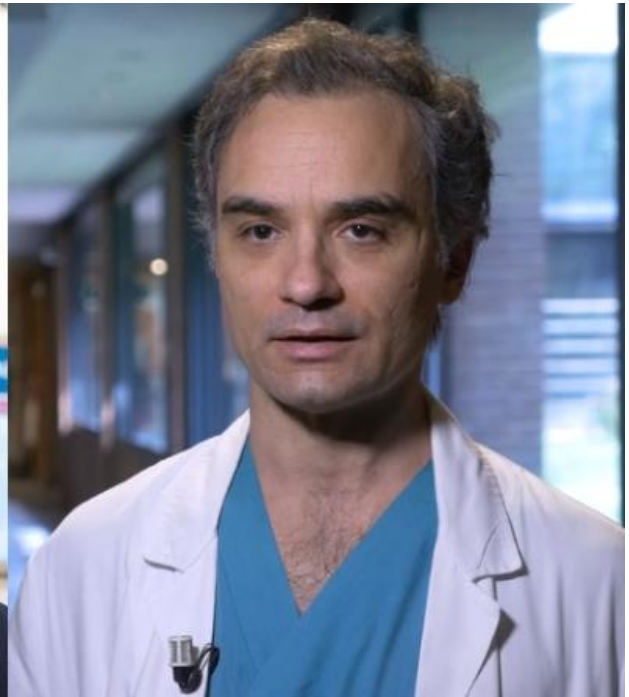
[Clicca qui](#) per scoprire tutti i prodotti

Per qualsiasi necessità o informazioni aggiuntive scrivere a: [info@ieocosmetica.it](mailto:info@ieocosmetica.it).

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### La sonda “cerca-tumore” migliora la chirurgia dei tumori neuroendocrini.



Un team congiunto di medici, ricercatrici e ricercatori dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e di Sapienza Università di Roma, coordinato dal Dr Emilio Bertani della Divisione di Chirurgia dell'apparato digerente e Direttore dell'Unità di Chirurgia dei tumori neuroendocrini dello IEO, e dal Prof Francesco Ceci Direttore della Divisione di Medicina Nucleare dello IEO, ha dimostrato con

uno studio clinico che l'impiego di una innovativa sonda “cerca-tumore” migliora l'efficacia della chirurgia dei tumori neuroendocrini gastrointestinali.

Grazie all'impiego della sonda le operazioni chirurgiche, sia tradizionale che con robot, risulteranno più precise e conservative.

Scopri di più, [leggi la news](#).

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Premio alla Carriera della Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO) alla Prof.ssa Colombo.



Nicoletta Colombo, Direttore del Programma Ginecologia IEO, è stata la prima donna a ricevere il Premio alla Carriera della Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO). Il prestigioso riconoscimento è stato consegnato poche settimane fa ad Istanbul durante il Congresso Annuale ESGO, che riunisce gli oltre 3000 iscritti, provenienti da tutto il mondo.

Già nel 2011 la Prof. Colombo era stata la prima Presidente donna delle Società che ad Istanbul l'ha premiata "per la sua dedizione alla ricerca, all'insegnamento e alla divulgazione della giusta pratica clinica nella disciplina", citandola come "regina della ginecologia oncologica europea". Il Premio si affianca, infatti, ad altri importanti riconoscimenti internazionali, che fanno di Nicoletta Colombo un punto di orgoglio per lo IEO e per l'oncologia Italiana.

"Sono onorata per questo Premio, che dedico a tutte le donne che affrontano un tumore ginecologico, in particolare quelle che soffrono di un tumore dell'ovaio. Su questa forma di cancro, che era un tempo un inesorabile killer silenzioso, ho concentrato tutti i miei sforzi e oggi sono felice di poter affermare che il tumore ovarico ha cambiato identità, diventando una malattia curabile in molti casi, pur nella sua complessità. Questo risultato, impensabile quando ho iniziato la mia carriera, è stato ottenuto grazie ad anni e anni di ricerca scientifica internazionale, ma anche grazie alla partecipazione delle pazienti agli studi clinici sperimentali, alla loro adesione alle loro terapie e alla fiducia che hanno accordato a noi medici e ricercatori", ha dichiarato la Professoressa.



## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### AMMI donne per la salute, premio a Paola Zagami.



Paola Zagami, 31 anni, oncologa e ricercatrice presso la Divisione Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, è la vincitrice del dodicesimo concorso AMMI Donne per la salute per il supporto di un progetto di Medicina e Farmacologia di Genere.

Il progetto di ricerca di Paola Zagami ha l'obiettivo di individuare le differenze negli eventi

cardiovascolari fra donne e uomini, trattati con farmaci immunoterapici per tumori metastatici all'interno di studi clinici di fase 1.

La ricerca rientra nell'ampio filone della Cardioncologia, in cui IEO è pioniere e punto di riferimento della ricerca internazionale.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## IEO nelle Top 100 aziende sostenibili italiane.



Lo IEO è l'unico ospedale presente nella lista delle Top 100 aziende sostenibili italiane e destinatario del Premio per la Sostenibilità in Italia, Sustainability Award: un riconoscimento della capacità delle aziende italiane di crescere in modo sostenibile, creando valore aggiunto anche per la comunità e predisponendo i processi, i sistemi e le risorse in modo da poter ridurre il proprio impatto ambientale e sociale.

Una capacità di mantenere il più alto standard di cura tenendo conto non solo dell'impatto sociale sulla comunità contemporanea, ma anche dell'impronta ambientale e degli impatti prodotti per le generazioni future che lo IEO misura attraverso il Bilancio di Sostenibilità. Scopri di più, leggi [qui](#) il comunicato.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Carcinoma gastrico: buone notizie dal workshop IEO sulla cura multidisciplinare.



Per il temuto carcinoma gastrico, il quinto in ordine di incidenza in Italia con 15.000 nuovi casi ogni anno in Italia, l'approccio multidisciplinare alla malattia è cruciale per ottenere maggiori probabilità di efficacia della cura. È quanto è emerso dal Workshop "Classificazione molecolare del carcinoma esofagogastrico: le implicazioni terapeutiche nel contesto multidisciplinare", promosso da Nicola Fazio, Direttore del Programma Tumori digestivi neuroendocrini e da Uberto Fumagalli Romario, Direttore Chirurgia Apparato Digerente, che ha riunito un panel di relatori di altissimo livello, fra oncologi, patologi, patologi molecolari e chirurghi.

Tutti hanno sottolineato che l'asportazione chirurgica radicale rimane l'unica opzione terapeutica potenzialmente risolutiva. La prognosi dei pazienti operati è inoltre migliorata negli anni dall'utilizzo della chemioterapia +/- radioterapia perioperatoria. Tuttavia accanto ad una chirurgia di alto livello e con numeri elevati occorre un team

multidisciplinare con oncologo, patologo, endoscopista, radioterapista, radiologo e medico nucleare con competenze specifiche nel carcinoma gastrico.

Purtroppo frequentemente la malattia viene diagnosticata in fase metastatica, e quindi inoperabile, ma in questo caso ci viene in aiuto la biologia molecolare: la ricerca in questo settore ha individuato, infatti, alcuni biomarcatori che possono fare la differenza in termini di strategia terapeutica e, quindi, di prognosi. Ad esempio, nella malattia metastatica, all'HER-2 si è recentemente aggiunto il PD-L1 nel definire l'indicazione verso terapie mirate di prima linea da associare alla chemioterapia, con efficacia maggiore rispetto alla sola chemioterapia.

Inoltre, il deficit degli enzimi che riparano il DNA - instabilità dei microsatelliti - è un target che va ricercato sempre e il prima possibile poiché può indirizzare il paziente verso l'immunoterapia anziché la chemioterapia, garantendogli migliori

risultati. Il suo ruolo è meglio definito nella malattia avanzata, ma è in rapida evoluzione anche nella malattia localmente avanzata potenzialmente operabile, dove tra l'altro la sua frequenza arriva al 15% circa dei casi. Ed è proprio

sulla malattia localmente avanzata suscettibile di intervento chirurgico radicale che si stanno concentrando gli sforzi massimi della ricerca clinica.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Il giornata della ricerca - l'evoluzione della qualità nella ricerca clinica.

13 dicembre 2023

### II° Giornata della Ricerca - L'evoluzione della Qualità nella Ricerca Clinica



 IEO  
Istituto Europeo di Oncologia



Responsabile Scientifico:  
Giulia Peruzzotti, Responsabile CTO IEO

Il prossimo 13 dicembre il Training Team CTO dell'Istituto Europeo di Oncologia organizza la II° Giornata dedicata alla Ricerca Clinica le cui tematiche questa volta si focalizzano sull'evoluzione della Qualità, rivolgendosi a tutti i professionisti coinvolti in questo ambito.

Grazie alla partecipazione e alla collaborazione di diversi stakeholders, che contribuiscono

costantemente nel mantenere alta la qualità degli studi clinici, si potrà discutere e riflettere sia sulle tappe fondamentali dell'evoluzione della Qualità nella Ricerca Clinica che sul sistema di gestione della stessa.

Responsabile Scientifico: Giulia Peruzzotti

Il programma è disponibile [qui](#).

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Terzo workshop “Hot topics in the clinical management of GEP NETS: interaction between surgeon and clinician”.



“Hot topics in the clinical management of GEP NETS: interaction between surgeon and clinician”. È il titolo del 3° workshop dedicato ai tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico (GEP\_NET), in programma per il 29 novembre, che vedrà come

Responsabili Scientifici il Dottor Bertani e il Dottor Fazio.

Un incontro che tratterà in maniera completa e approfondita i GEP-NET, con un focus sull'importanza della collaborazione fra clinici e chirurghi dei centri NET di riferimento.

Per maggiori informazioni, clicca [qui](#).

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Follow the Pink: l'iniziativa della Fondazione IEO-MONZINO per la Ricerca sui tumori femminili.

Torna per il quarto anno Follow the Pink, l'iniziativa della Fondazione IEO-MONZINO a sostegno della Ricerca sui tumori femminili. Tante iniziative e collaborazioni con aziende e brand che andranno a finanziare il lavoro della giovane ricercatrice Giulia Robusti dell'Unità di Proteomica e regolazione dell'espressione genica in cancro diretta dalla Dott.ssa Tiziana Bonaldi del Dipartimento di Oncologia Sperimentale IEO. Scopri le collaborazioni a cui tutti possono partecipare per sostenere la Ricerca!

- **BORBONESE:** Per tutto il mese di ottobre Borbone devolve a *Follow the Pink* il 10% sul venduto di ogni prodotto rosa della sua collezione Fall Winter 2023. [Scopri di più.](#)
- **FRATELLI ROSSETTI:** Fratelli Rossetti aderisce alla campagna con la scarpa iconica Hobo Sport che per l'occasione sarà personalizzata con l'inserimento di un charms "R" di colore rosa. Il 10% del ricavato di vendita nel mese sarà destinato alla Ricerca.
- **LOVABLE:** Per tutto il mese di ottobre, parte del ricavato di una selezione di prodotti distribuiti nei negozi retail e nell'e-shop online sarà donato alla Fondazione, a sostegno della ricerca oncologica. [Scopri di più.](#)
- **MAX&Co.:** Max&Co devolve il 10% del ricavato di vendita della selezione di capi rosa della collezione FW23 e della mini capsule sempre rosa, creata per il progetto e inoltre acquistando uno o più capi legati alla campagna *Follow The Pink*, in regalo l'iconica shopping bag MAX&Co. con un tocco rosa. [Scopri di più.](#)
- **MILKSHAKE:** milk\_shake supporta la Fondazione con una donazione a favore della ricerca sul cancro. Per l'occasione ha creato una grafica in limited edition che riveste la linea flower power: linea vegan friendly pensata per la routine di benessere e bellezza per capelli colorati. [Scopri di più.](#)
- **NUXE:** Nuxe aderisce alla campagna *Follow The Pink* con i prodotti crema mani, latte corpo e balsamo labbra della linea Very Rose. Per sostenere la campagna anche nel punto vendita all'acquisto di 2 tra i prodotti elencati, sarà possibile ricevere la tote bag NUXE FOLLOW THE PINK dedicata all'iniziativa.
- **NENETTE:** Il brand Nenette rinnova anche quest'anno la sua adesione alla campagna realizzando una limited edition di cinque t-shirt illustrate, realizzate ad hoc dall'ufficio stile, ispirate alla collezione autunno-inverno e caratterizzate da un piccolo nastro rosa simbolo della prevenzione. [Scopri di più.](#)
- **NATURELLE:** Non è una semplice parrucca di capelli veri ma è la prima e unica protesi fissa studiata e prodotta per la chemioterapia, la soluzione innovativa completa per scegliere di mantenere la propria personalità anche durante i trattamenti oncologici: NaturElle contribuisce alla campagna impegnandosi a devolvere l'1% del suo fatturato annuo alla Fondazione.
- **WOLFORD:** Wolford aderisce alla campagna realizzando in una special limited edition nel colore Pink, due dei suoi iconici prodotti: il body Colorado e la calza Satin De Luxe. Per tutto il mese di ottobre i prodotti sono disponibili nelle boutique Europee e online. [Scopri di più.](#)
- **TERCOMPOSTI:** Per tutto l'anno parte dei ricavati della vendita del terriccio universale **Triplo Donna** di TerComposti nella versione classica 20L sarà destinato alla Fondazione IEO-MONZINO per Follow the Pink.
- **CONSORZIO FUNGHI DI TREVISO:** Anche quest'anno tornano i funghi del Consorzio Funghi di Treviso che sostengono la Ricerca con una speciale etichetta tutta rosa.

## IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER

### Jyotsna Karan



*Durante un tirocinio estivo, mi sono innamorata dell'epigenetica. Sono quindi entrata al Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research (JNCASR), in India, per la tesi specialistica. Ho lavorato ad un progetto volto a comprendere il ruolo di una proteina della cromatina nell'architettura e nel funzionamento dei neuroni. Eventi imprevisti hanno però presto fatto sì che il mio viaggio nella ricerca cambiasse rotta, portandomi in un laboratorio di virologia per la mia tesi specialistica, presso il laboratorio HIV-AIDS al JNCASR, sotto la supervisione del prof Udaykumar Ranga. Il mio progetto di tesi si focalizzava sull'importanza di una duplicazione aminoacidica per la replicazione di HIV-1C e ho continuato questo lavoro per un paio d'anni dopo la laurea. Ho poi lavorato brevemente sulla sorveglianza della resistenza antimicrobica nelle acque reflue come parte del Alliance for Pathogen Surveillance Innovation (Rockefeller Foundation), prima di essere selezionata nell'ambito del programma di dottorato della SEMM.*

*Sono ora tornata a seguire i miei interessi, come dottoranda del laboratorio della dott.ssa Paola Scaffidi, dove lavoro per capire in che modo le mutazioni nei geni regolatori epigenetici favoriscono lo sviluppo dei tumori. La mia ricerca si focalizzerà sulla comprensione del diverso ruolo dei paraloghi nel cancro e nel definire il loro ruolo durante il processo di tumorigenesi. Questo lavoro potrebbe avere delle ripercussioni in ambito terapeutico, in quanto il network epigenetico è spesso un target farmacologico. I miei interessi al di fuori della ricerca molecolare includono la cucina, il bird watching, la lettura e la pittura.*

### Iunona Pospelova



*La mia più grande passione scientifica è la ricerca nell'ambito della cromatina. E' iniziato tutto durante gli studi per la mia laurea triennale alla Moscow State University in Russia. Quando ero studentessa al secondo anno, ho realizzato che volevo diventare una biologa computazionale. A quel tempo i miei studi erano volti a comprendere la plasticità intrinseca delle proteine istoniche nei nucleosomi sfruttando approcci di molecular modeling and dynamics. Ero interessata soprattutto a capire il processo di rimodellamento della cromatina da parte della proteina Snf2h. Durante la laurea specialistica ho deciso di approfondire lo studio dell'epigenetica. Il mio progetto si focalizzava sul lncRNA FTX e il suo impatto sui profili di metilazione del DNA nei fibroblasti umani. Ero al MIPT – una delle migliori università in Russia per la fisica e le scienze computazionali. Ho iniziato ad interessarmi al machine learning e ho iniziato a lavorare part-time come bioinformatica in Quantori LLC; ho preso parte ad un*

*progetto per predire la struttura terziaria del RNA tramite approcci di machine learning. Dopo la laurea ho iniziato a cercare delle opportunità per un dottorato in epigenetica perché non volevo continuare a lavorare nell'ambito della biologia strutturale, ma mi piacevano gli studi sulla cromatina. Ad aprile 2023 ho trovato una posizione come biologa computazionale nel laboratorio di Epigenetica Tumoriale della dott.ssa Paola Scaffidi e sono stata fortunata a ricevere un'offerta. Lavoro con Paola da Maggio. Sono felice di far parte di questo laboratorio e dell'IEO come dottoranda della SEMM. Il mio progetto si focalizza sulla ricerca di una possibile correlazione tra la deregolazione del network epigenetico (ERN) e la sensibilità ai farmaci. Non è ancora chiaro perché le cellule tumorali reagiscano diversamente a certi regolatori, e non c'è un legame diretto tra la sensibilità ai farmaci e il background genetico della cellula. Utilizzerò approcci di data science e machine learning per definire gli aspetti coinvolti nella risposta ai farmaci epigenetici così come nella deregolazione del network epigenetico. Spero che il mio progetto permetterà di sviluppare strumenti in grado di migliorare le terapie personalizzate usando profili individuali di ERN dei pazienti.*





## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

### Gut microbiota and resistance to immune checkpoint inhibitors-based immunotherapy.

**Antibiotic treatment damages the efficacy of immune checkpoint inhibitor-based immunotherapy: The administration of the combination of ampicillin, colistin and streptomycin antibiotics alters the gut microbiota composition, increasing the abundance of specific bacterial species (such as *E. clostridioformis*) after antibiotic discontinuation. That in turn enhances the levels of biliary acids, which reduce MAdCAM1 protein expression in the gut. Following reduced MAdCAM1 expression, an enhanced migration of immunosuppressive T cells towards the tumor is observed, which impairs anti-PD1 therapy efficacy.**

Immunotherapy represents a powerful tool in oncology. In particular, Immune Checkpoint Inhibitors (ICI), by preventing the interaction between specific proteins on T cell surface (e.g. PD1) and proteins on the membrane of cancer cells (e.g. PDL1), remove the “brake” to immune cell activity against tumor cells, thus fostering the antitumor immune response. However, several patients show resistance to ICI-based therapy. Resistance has been attributed to several different factors. For instance, antibiotic treatment has been previously shown to impair ICI efficacy, resulting in tumor overgrowth.

**Main finding.** In a paper by Fidelle et al., recently published in Science, the authors—including Nicola Segata, Group Leader of the dept of experimental oncology of IEO and full professor of the University of Trento—revealed the mechanism underlying the reduced ICI-based immunotherapy efficacy following antibiotic treatment: The administration of the combination of ampicillin, colistin and streptomycin antibiotics alters the gut microbiota composition, increasing the abundance of specific bacterial species (such as *E. clostridioformis*) after antibiotic discontinuation. That enhances the

levels of biliary acids, which in turn reduce MAdCAM1 protein expression in the gut vasculature. Following the reduced MAdCAM1 expression, an enhanced migration of immunosuppressive T cells towards the tumor is observed, which impairs anti-PD1 therapy efficacy.

**Results.** Analyzing the gut microbiota, the authors found some specific bacteria (*Enterocloster clostridioformis* and *Enterocloster bolteae*) whose abundance increased after antibiotic administration. The same bacterial species were also present in patients resistant to anti-PD1 treatment and, in mice, have been reported to be involved in resistance to anti-PD1.

Administration of one of these bacterial species enriched after antibiotics administration – *Enterocloster clostridioformis*– reduced MAdCAM1 expression. Conversely, administration of two other different bacterial species (*Akkermansia p2261* or *Enterococcus hirae*) increased MAdCAM1 expression. Similar to the in vivo results, they observed reduced MAdCAM1 expression in patients (in the ileum but not in the

colon or cecum) treated with antibiotics (as compared to the untreated ones).

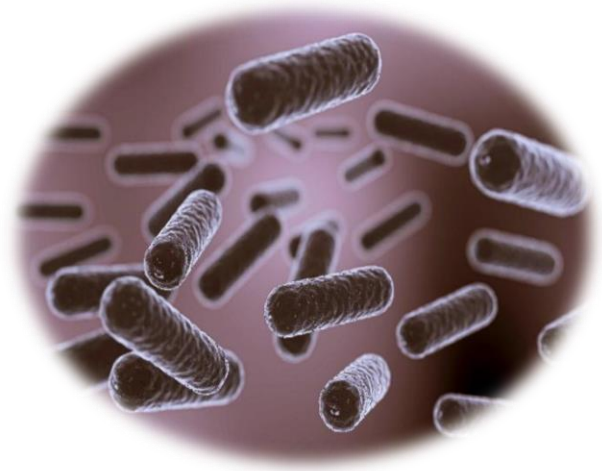
As clinical trials have previously shown the benefits of the fecal microbiota transplantation on the efficacy of anti-PD1 therapy, the authors transplanted fecal microbiota from lung cancer patients to mice pre-treated with antibiotics and observed, in half of them, a reduction of MAdCAM1 expression, further demonstrating that the microbiota affected MAdCAM1 expression. Further investigation revealed that the microbiota of these patient donors was enriched in *E. clostridioformis* (the bacterial species enriched in the gut of mice after antibiotics treatment) as compared to the microbiota of the donors that failed to induce a reduction of MAdCAM1 expression in the recipient mice. The microbiota of the mice receiving the *E. clostridioformis*-enriched microbiota was also enriched in *E. clostridioformis*. In-depth mechanistic studies at the basis of the effect of antibiotics treatment-*E. Clostridioformis* enrichment-reduced MAdCAM1 expression revealed the involvement of biliary acids: Antibiotics treatment elicited changes in the levels of biliary acids and, in vitro, treatment of cell cultures with biliary acids –or with *E. clostridioformis*– modulated MAdCAM1 expression.

Further investigating the downstream events, the authors showed that after antibiotics treatment and the reduced MAdCAM1 expression, T cells (especially Treg17 subtype) migrated to the tumor. Importantly, *E. clostridioformis* administration (whose abundance increased after antibiotics administration, in turn affecting the levels of biliary acids, ultimately modulating MAdCAM1 expression) was sufficient to promote the migration of these T cells to the tumor. T cells migrating to the tumor upon antibiotics administration were immunosuppressive.

So, on one side, the reduced MAdCAM1 expression –modulated by antibiotics treatment, which altered the microbiota, specifically enriching for *E. clostridioformis*– played a role in the recruitment of immunosuppressive (Treg17) T cells in the tumor, likely resulting in the resistance to anti-PD1 treatment; on the other side, ectopic expression of MAdCAM1 in the liver –which also increased the

circulating levels of soluble MAdCAM1– efficiently prevented the migration of immunosuppressive T cells in the tumor, leading to a better efficacy of anti-PD1 treatment and a better control of tumor growth.

Finally, further underlining the clinical relevance of their findings, they showed immunosuppressive T cells infiltrating human tumors. Moreover, they observed that circulating levels of MAdCAM1 (which in mice resulted from the ectopic expression of MAdCAM1 in the liver, and likely contributed to prevent T cell migration to the tumor) in patients' blood strongly predicted



survival of lung cancer patients under ICI treatment (either pre-treated or not with antibiotics): High levels of circulating MAdCAM1 were associated with prolonged overall survival and progression-free survival. Interestingly, the gut microbiota composition was very different between patients with high vs low levels of circulating MAdCAM1; in particular, low circulating MAdCAM1 levels were associated with an increase of *E. clostridioformis*.

**Conclusions.** The authors demonstrated that MAdCAM1 expression plays a key role in the effect of antibiotics treatment on the efficacy of anti-PD1 therapy: Antibiotics treatment alters the gut microbiota composition, increasing the abundance of *E. clostridioformis*, in turn enhancing the levels of biliary acids, which reduce MAdCAM1 expression. Upon reduced expression of MAdCAM1, an enhanced migration of immunosuppressive T cells inside the tumor is

**“MAdCAM1 expression plays a key role in the effect of antibiotics treatment on the efficacy of anti-PD1**

observed, thus damaging anti-PD1 therapy efficacy.

**Reference.** A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers. *Marine Fidelle, Conrad Rauber, Carolina Alves Costa Silva, ..., Nicola Segata, François-Xavier Danlos, Aurélien Marabelle, Bertrand Routy, Lisa Derosa, Guido Kroemer, Laurence Zitvogel.* Science 2023.



## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

### The role of genomics in metastasis formation.

**In renal cancers induced by the loss of function of specific genes, the loss of chromosome 16 –and in particular the loss of interferon receptor genes, located on that chromosome– endows tumor cells with the ability to metastasize. Conversely, the expression of an extra copy of these genes is sufficient to prevent metastatic dissemination of cancer cells, showing a role of genomic alterations in metastatization.**

Previous studies have identified in renal cancer genetic alterations associated with the emergence of metastases, including the loss of function of epigenetic factors (SETD2, BAP1), cell-cycle (TP53, CDKN2A/B) and cell fate (NF2, FAT1) regulators, together with specific chromosome alterations (such as the loss of 14q and 9p). However, the actual role played by specific genomic events in metastatic dissemination is still debated; for instance, it is not clear whether such mutations are actually responsible for inducing the metastatic dissemination or merely represent a side event.

**Main finding.** In a paper recently published in *Nature Cancer*, the authors showed that the deletion of the murine chromosome 16, and in particular the loss of the interferon receptor genes located on that chromosome, is responsible –in renal tumors characterized by specific mutations– for the acquisition of metastatic potential by cancer cells.

**Results.** The authors engineered mouse models by deleting tumor suppressors whose loss of function is known to induce renal tumors (such as Vhl, Nf2, Setd2, Bap1 and Trp53). However, the obtained tumors had limited invasive potential, with poor ability to form metastases, indicating that inactivation of these tumor suppressors was not sufficient to induce metastasization. So they also deleted genes that in humans are located on a chromosome region that, when altered, is associated with metastatic renal tumor

(specifically, Cdkn2a and Cdkn2b on the murine chromosome 4, corresponding to a region on the human chromosome 9, together with Nf2 and Setd2 knockouts or Vhl and Setd2 knockouts), obtaining very aggressive tumors.

Once established a murine model of aggressive renal tumor (in an immunocompetent environment), they analyzed the genome of primary tumors, metastases, tumor-derived cell lines and healthy controls. Firstly, they observed that the mutational profile of their mouse model closely resembled that typical of human renal tumors.

Moreover, their results indicated that in these tumors genomic instability contributes to endow cancer cells with metastatic potential. Indeed, in depth analyses revealed that the induced tumors could be classified in two main groups: i. one group characterized by few chromosomal aberrations and “random” gene copy number variations (CNVs), and ii. one group characterized by unstable genome and recurrent CNVs (such as the frequent loss of chromosomes 12 and 16 and gain of chromosome 5 in metastases as compared to primary tumors), presence of micronuclei, increased aberrant mitosis, activation of the cGAS/STING pathway, an aggressive disease course in vivo, with increased numbers of metastases and shorter survival of the tumor-bearing animals.

In particular, the loss of chromosome 16 was responsible for inducing metastatic progression;

indeed, cancer cells lacking chromosome 16 showed a more aggressive behavior when transplanted in recipient mice. Interestingly, murine chromosome 16 has a high degree of homology with the human chromosome 21. The chromosome region in common between human 21 and murine 16 included genes coding for the interferon (IFN) receptor. Consistently, those metastasizing cancer cells lacking chromosome 16 (on top of the genomic alterations induced to trigger tumorigenesis) displayed a downregulation of the IFN response. Basically, the IFN response pathway –through the JAK-STAT signaling– suppressed cancer cell ability to form metastases; therefore, its loss –due to chromosome 16 deletion– made cells acquire a pro-metastatic potential. Consistently, in mouse models of down syndrome (namely trisomy of chromosome 16, which entailed the amplification of IFN receptor gene and in which mutations in tumor suppressor genes induced tumorigenesis) the loss of chromosome 16 was needed for tumor progression. Interestingly, pharmacological inhibition of JAK/STAT pathway –which is activated together with IFN response, thus countering tumor progression– induced the same effects associated with the loss of the IFN receptor gene, resulting in the loss of metastatic potential. Notably, an extra copy of the IFN receptor gene was sufficient, both in vitro and in vivo, to impair tumor progression (thus inducing in cancer cells the loss of metastatic potential) through the induction of senescence, whereas JAK/STAT

*“a role of genomic alterations in metastatic dissemination, underlining once again the need of an analytical approach capable of integrating several layers of cancer cell’s functioning for a comprehensive understanding of the events leading to tumor progression”*

pathway inhibition rescued the effects associated with the extra copy of the IFN receptor genes. Finally, by exploiting organoids generated from these mouse models, they observed, during renal cancer evolution, a high degree of heterogeneity in terms of gene expression –which, adding up to genomic variability, contributes to increase intratumor heterogeneity– despite the rather low genome instability (indeed, despite genome instability caused a remarkable genomic heterogeneity, the cells with the “most adapted” genetic features were rapidly, positively selected).

**Conclusions.** The authors demonstrated that genomic instability generates altered profiles that when provide cancer cells with an evolutionary advantage –such as in this case the ability to metastasize– are stably acquired by tumor cells. In particular, they showed that in specific contexts (in renal tumor induced by the loss of specific genes) the loss of chromosome 16 and more precisely the loss of the interferon receptor gene endows cancer cells with the capability to metastasize. Conversely, an extra copy of these genes is sufficient to impair metastatic dissemination.

These results thus indicate a role of genomic alterations in metastatic dissemination, underlining once again the need of an analytical approach capable of integrating several layers of cancer cell’s functioning for a comprehensive understanding of the events leading to tumor progression.

**Reference.** Interferon signaling promotes tolerance to chromosomal instability during metastatic evolution in renal cancer. *Perelli et al.*, Nat Cancer 2023.



## WHAT'S NEW IN SCIENCE?

### Melanoma cells with specific intrinsic molecular features become resistant upon vemurafenib-based therapy?

In melanoma, upon vemurafenib –a specific inhibitor of mutated BRAF-V600E protein– treatment cells with different features acquire resistance to therapy. The specific traits enabling cells to acquire resistance are largely dependent on pre-existing molecular features of the cell before treatment, are basically independent from the tumor microenvironment, but dependent on the drug and its concentration.

Each cancer cell within the tumor mass reacts differently to external stimuli, mainly due to its own intrinsic features, which distinguish it from other cells inside the tumor mass. For instance, therapy represents a stressful stimulus to which distinct subpopulations of cells react differently: Some die, some of them survive, become resistant, and sustain tumor relapse. These cells are very different from each other and activate distinct gene expression programs. Does this heterogeneity emerge after therapy, from initially homogeneous cell populations, or it is already present before treatment?

**Main finding.** By combining single cell RNAseq, DNA barcoding and specific analytical tools (in a single workflow, FateMap), the authors showed that upon treatment cancer cells can acquire therapy resistance by switching on different gene expression programs (thus resulting transcriptionally different). That depends largely on intrinsic features of the tumor cell before treatment –rather than on the tumor microenvironment– and on the therapy itself.

**Results.** Gene expression analysis, at single cell level, of BRAF-V600E mutant in vitro cultured vemurafenib-resistant melanoma cells showed a high heterogeneity, in terms of gene expression, among resistant cells (some of these cells expressed typical markers of resistance, such as

AXL and SERPINE1), meaning that, upon treatment with vemurafenib (a selective inhibitor of the BRAF-V600E mutant protein), cells can manage to survive –and acquire resistance– by activating different gene expression programs. Next, they evaluated the degree of heterogeneity, in terms of gene expression, among cells within the same subpopulation (a “clone”, namely a cell subpopulation derived from a same cell of origin, labeled with the same barcode sequence) and among different subpopulations/clones: Cells of different clones were quite different, whereas cells within the same clone were transcriptionally quite similar to each other.

Resistant clones not only differed from a transcriptional point of view, but were also functionally different, showing different proliferative capacity, different morphology, different invasive potential (experiments in melanoma cell lines showed that diversity appeared to be independent from the specific driver mutation).

The observed variability among clones, in terms of gene expression and function, was mostly dependent on cell-intrinsic differences prior to treatment rather than induced by the tumor microenvironment.

The authors then assessed how resistant cells behaved in vivo, in the presence of a tumor

microenvironment and a fully functional immune system. Spatial transcriptomic analyses of tumor samples from patients relapsing after treatment showed that different markers of resistance were expressed in different areas of the tumor, indicating, in vivo like it occurred in vitro, the existence of different resistant cells. Notably, they also observed heterogeneity in the immune infiltration after therapy. A certain degree of heterogeneity was present also before therapy (in matched samples from the same patients). Similar results were obtained also in murine models transplanted with human melanoma cells.

Lower concentrations of the therapeutic led to higher numbers of additional resistant clones, growing faster. Overall, resistant clones were transcriptionally very similar in both conditions but some clones were largely absent in low dose treatment, indicating that somehow drug concentration affected the features of resistant cells. Furthermore, also in this condition, the

*“in melanoma, upon therapy, resistant cells emerge, with different traits, largely dependent on pre-existing molecular differences of the cell prior to treatment, basically independent from the tumor microenvironment, but dependent on the drug and its concentration”*

capability of the resistant clones to survive appeared to be due to cell-intrinsic features of the cells rather than being environment-induced.

Upon metronomic therapy –a therapeutic regimen in which the drug is administered at lower dosage, for prolonged times– the authors highlighted, overall, higher numbers of resistant cells –both from new clones and from increased growth of existing clones.

Finally, treatment with a different drug (namely, MEK inhibitor trametinib instead of vemurafenib) resulted in the survival of different tumor cells as well, but some specific cell subpopulations detected upon vemurafenib treatment actually disappeared in the trametinib-treated cultures.

**Conclusions.** By employing FateMap, the authors found that, in melanoma, upon therapy, resistant cells emerge, with different traits, largely dependent on pre-existing molecular differences of the cell prior to treatment, basically independent from the tumor microenvironment, but dependent on the drug and its concentration.

**Reference.** Diverse clonal fates emerge upon drug treatment of homogeneous cancer cells. *Yogesh Goyal et al.*, Nature 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Tiziana Bonaldi is a new EMBO member.



Tiziana Bonaldi has been elected as a new EMBO member.

EMBO is an organization gathering over 1800 leading researchers promoting excellence in life sciences. EMBO members –together with EMBO associate members– are part of EMBO Council, Committees and Advisory Editorial Boards and work to guide EMBO programs and activities aimed at influencing the direction of European science and strengthening research communities across Europe.

Being elected as an EMBO Member means to be recognized as a scientist who reached scientific excellence and outstanding achievements.

Tiziana Bonaldi joined the dept of experimental oncology of IEO in 2008 as junior group leader, and successfully completed her tenure track in 2015.

By relating the emerging technology of mass spectrometry to the investigation of the molecular

mechanisms regulating gene expression, with a special focus on epigenetics, Tiziana Bonaldi carried out the first integrative analysis of transcriptomics and quantitative proteomics, showing a poor correlation between proteome and transcriptome, often ascribed to post-transcriptional regulation. Her numerous scientific achievements include her pioneering mass spectrometry-based analyses of histone post-translational modifications for the identification of hallmarks of cancer; the setup of one of the first proteomic platforms for the global analysis of the K/R-methyl-proteome, which made her becoming a reference in the methyl-proteomics field; the mass spectrometry-based analysis of post-translational modifications from clinical samples, paving the way to the use of mass spectrometry-based analyses in a clinical context, for the discovery of new biomarkers of disease. Moreover, through the exploitation of quantitative mass spectrometry-based analyses, she has contributed to dissecting the mechanism of action of epigenetic inhibitors under development for cancer treatment.

The current main focus of her research group, together with a continuous optimization of the employed technological approaches, is the exploitation of mass spectrometry both to identify novel biomarkers for the stratification of breast and ovarian cancer patients, to distinguish chemosensitive tumors from the malignant, aggressive and chemoresistant ones –which would enable to design more efficient treatment–, as well as to uncover new mechanisms of tumorigenesis and plasticity to be targeted to treat cancer patients.

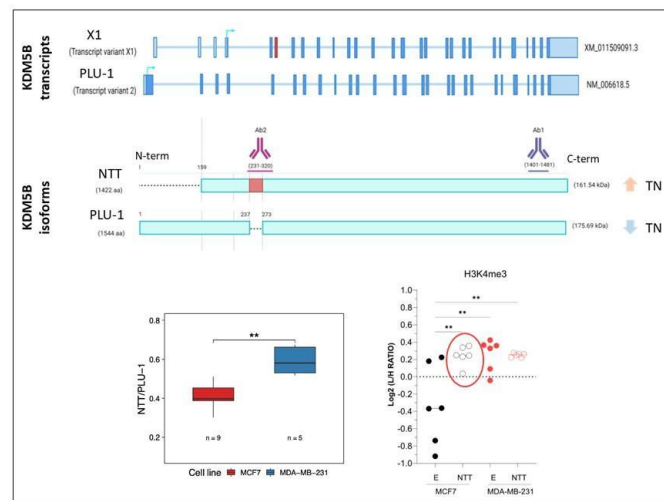
Congratulations Tiziana Bonaldi!



# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## A shorter –catalytically inactive– form of KDM5B protein regulates gene expression in breast cancer.



Adapted from Di Nisio et al., *Cancer Gene Therapy*, 2023

Histone methylation is crucially involved in the regulation of gene expression, and results from the coordinated activity of enzymes adding (methyltransferases) or removing (demethylases) methyl groups from proteins. KDM5B is a member of the KDM5 family of methyltransferases, whose deregulated expression has been described in many tumor types, contributing to tumor onset and progression. Several different KDM5B isoforms are generated from the KDM5B gene.

In a recent paper, by Di Nisio et al., the authors – including Giulia Robusti, Roberta Noberini and Tiziana Bonaldi – characterized another, catalytically inactive, KDM5B isoform –the NTT isoform, truncated at the N terminus–, whose overexpression affects gene expression profile of breast cancer cells.

The authors found that the NTT isoform was expressed in different breast cancer cell lines, corresponding to different subtypes, such as luminal, HER2+, triple negative A and triple negative B. The NTT isoform was more expressed than the canonical (“PLU1”) in the basal subtype

(namely, in MDA-MB-231 cells) and less expressed in the luminal subtype (MCF7). Interestingly, KDM5B has been shown to play different roles in the two different cell lines, namely inhibiting growth and metastases in MDA-MB-231 cells and promoting proliferation in MCF7 cells.

The differences in the expression levels of PLU1 and NTT isoforms were due to a different protein stability: The NTT isoform was more stable than the PLU1 isoform (which showed, instead, a faster proteasomal degradation related turnover).

Like the canonical PLU1 isoform, the catalytically inactive NTT isoform localized in the nucleus. Overexpression of NTT isoform resulted in increased histone 3 lysine 4 (H3K4) methylation levels and, as a consequence, altered gene expression.

The authors thus characterized a novel catalytically inactive KDM5B isoform, which is expressed in breast cancer cells, and regulates gene expression. The relative abundance between two isoforms –namely the canonical and a longer isoform (generated through alternative splicing,

and including the exon 6)– rather than the total level of KDM5B expression has been suggested to contribute to melanoma progression. In particular, the longer isoform was enriched in melanoma as compared to nevi and was associated with worse patient prognosis. Though

the mechanism underlying the selective expression of this catalytically inactive KDM5B isoform in cancer lines as well as its differential stability compared to the full length protein are yet to be defined, its potential role in tumorigenesis is worthy of further investigation.

**Reference.** A truncated and catalytically inactive isoform of KDM5B histone demethylase accumulates in breast cancer cells and regulates H3K4 tri-methylation and gene expression. *Elena Di Nisio, Valerio Licursi, Cecilia Mannironi, Valentina Buglioni, Alessandro Paiardini, Giulia Robusti, Roberta Noberini, Tiziana Bonaldi, Rodolfo Negri.* Cancer Gene Ther 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### LSD1 in cancer stem cells of colorectal cancer.

In colorectal cancer (CRC), cancer stem cells (CSCs) represent the fuel of the disease, being responsible for intratumor heterogeneity, therapy resistance, relapse and metastatic dissemination. However, specifically targeting CSCs while sparing normal stem cells is challenging. As cancer cells are usually characterized by an altered epigenetic landscape, a potential therapy may exploit epigenetic drugs to target cancer cells-specific epigenetic features.

LSD1 is an epigenetic factor which is overexpressed in several tumor types, is associated with bad prognosis and whose inhibition has been shown, both in vitro and in vivo, to efficiently reduce tumor progression. In particular, LSD1 plays a role in maintaining stemness features of CSCs.

In a recent paper, by Antona et al., the authors – including Giuliana Pelicci and Stefania Faletti – defined the role of LSD1 in CSCs of CRC, unveiling its role as a potential prognostic marker and therapeutic target.

By analyzing 41 CRC patient samples, they observed that while LSD1 expression was not related to tumor stage, high LSD1 levels were a prognostic factor able to predict, independently from other factors, shorter patient survival.

Mechanistically, they showed that LSD1 silencing moderately decreased cell viability, increased cell death (apoptosis), arrested the cell cycle (in G2/M), and resulted in a decreased induction of DNA damage response (specifically, upon DNA damage, LSD1 inhibition prevented the assembling of the whole DNA damage response machinery, thus impairing DNA repair and cell cycle progression).

Importantly, LSD1 silencing significantly reduced stemness features of CSCs. Considering the role of CSCs in metastasis formation and the link between



LSD1 and stemness of CSCs, the authors delved into the role of LSD1 in metastatic dissemination. First, in their patient cohort, they found an association between LSD1 expression in primary tumors and metastatic disease. Second, LSD1 silencing reduced cell migration and invasion. In particular, in vitro, pharmacological inhibition of LSD1 significantly reduced cell migration at clinically relevant doses, indicating a key role of LSD1 in promoting metastatic potential of CRC. Molecular (transcriptomic and proteomic) analyses of LSD1-silenced cells revealed a crucial role of LSD1 in RNA metabolism, protein translation, cell metabolism, cytoskeletal organization, and DNA damage response in CRC cells.

**Reference.** Targeting lysine-specific demethylase 1 (KDM1A/LSD1) impairs colorectal cancer tumorigenesis by affecting cancer cells stemness, motility, and differentiation. *Annamaria Antona, Giovanni Leo, Francesco Favero, Marco Varalda, Jacopo Venetucci, Stefania Faletti, Matilde Todaro, Eleonora Mazzucco, Enrica Soligo,*

*Chiara Saglietti, Giorgio Stassi, Marcello Manfredi, Giuliana Pelicci, Davide Corà, Guido Valente, Daniela Capello. Cell Death Discov 2023.*

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Vitamin D supplementation and adherence to World Cancer Research Fund recommendations against colorectal cancer.

An unhealthy behavior –such as unhealthy diet, sedentary lifestyle, and obesity– are known risk factors for colorectal cancer (CRC). Studies suggest that vitamin D supplementation represents a protective factor against CRC onset (while circulating vitamin D levels showed no association) and progression, especially in individuals with high body mass index (BMI). Vitamin D exerts its effect through the binding to its receptor, and some polymorphisms of the receptor –impairing the binding and thus the cell's response to vitamin D– have been associated with cancer risk.

In the context of the ColoViD clinical trial, whose primary endpoints results were previously published –suggesting an effect of vitamin D on the gut microbiota composition, which in turn is likely to mediate the effects of vitamin D supplementation on the levels of the biological active form of vitamin D\*– researchers co-supervised by Patrizia Gnagnarella and Sara Gandini showed that, in CRC patients, adherence to World Cancer Research Fund (WCRF) Diet Recommendations –namely, [guidelines](#) aiming at reducing cancer incidence through the adoption of a healthy lifestyle, based on the latest strong scientific evidence available linking risk factors and cancer– was significantly associated with lower risk of cancer-related events such as relapse or new colorectal polyps.

On the basis of enrolled subjects' dietary regimen and lifestyle, patients were categorized as adherent or non-adherent to WCRF. Interestingly, leptin (which is secreted by the fat tissue, plays a role in inflammation and is involved in cancer risk,

especially in obesity-related cancers) values and BMI measurements were significantly higher in non-adherent vs adherent individuals, whereas vitamin D levels were higher in individuals adhering to WCRF. Conversely, leptin and other circulating biomarkers levels, such as inflammatory molecules, were not affected by vitamin D supplementation. Moreover, the authors observed variability in the circulating levels of vitamin D in relation to the polymorphism of its receptor.

Regardless of their adherence to WCRF, ColoViD-enrolled patients were randomized to either receive vitamin D supplementation or placebo. The authors found an indication of lower new events such as cancer risk factors and/or cancer relapse also in patients who received vitamin D supplementation, independently from their adherence to the guidelines, suggesting a possible interaction between vitamin D and adherence to WCRF guidelines. This study thus confirms vitamin D preventive role, and strongly suggests that vitamin D supplementation as much as adherence to a healthy lifestyle should be considered for cancer prevention.



**Reference.** Colorectal cancer, Vitamin D and microbiota: A double-blind Phase II randomized trial (ColoViD) in colorectal cancer patients. *Federica Bellerba, Davide Serrano, Harriet Johansson, Chiara Pozzi, Nicola Segata, Amir NabiNejad, Elisa Piperni, Patrizia Gnagnarella, Debora Macis, Valentina Aristarco, Chiara A Accornero, Paolo Manghi, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Roberto Biffi, Luca Bottiglieri, Cristina Trovato, Maria Giulia Zampino, Federica Corso, Rino Bellocco, Sara Raimondi, Maria Rescigno, Sara Gandini.* Neoplasia 2022.

\* Bellerba et al., Colorectal cancer, Vitamin D and microbiota: A double-blind Phase II randomized trial (ColoViD) in colorectal cancer patients . Neoplasia 2022.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Sara Sigismund is the new president of the ABCD society.



ABCD (Associazione di Biologia Cellulare e del Differenziamento) is a scientific society whose mission is to promote the integrated study of cellular, molecular and developmental biology, based on the idea that the knowledge on fundamental aspects associated with cells' function and response to environmental stress is critical to understand disease pathogenesis.

Since its foundation in 1983, renowned researchers in the field [alternated](#) as ABCD presidents. Sara Sigismund –researcher of the dept of experimental oncology and associate professor of the university of Milan– has been recently appointed as the new president of ABCD; the first female president of the society.

Aiming at sustaining the study of cell biology, ABCD is engaged in promoting the interaction among scientists, through national and international meetings, as well as in the education and training of young researchers. For instance, to support young researchers' professional growth, ABCD organizes every two years the [National PhD meeting](#), where PhD students from all Italy have the chance to present their work and discuss with their colleagues. During the pandemic, its commitment continued and it organized a series of distinguished lectures that have remained freely accessible for three months to all ABCD members. This year, from September 21st to September 23rd, ABCD has organized a [meeting](#) gathering prominent scientists, including Andrea Ballabio (TIGEM), Giorgio Scita (University of Milan and IFOM), Aurelien Roux (University of Geneva), Verena Ruprecht (CRG), Johanna Ivaska (University of Turku), Francesco Cecconi (Danish Cancer Society Research Center), Katia Simon (University of Oxford), Christian Frezza (CECAD), Nico Mitro (University of Milan and IEO), Anna Kajaste-Rudnitski (HSR), Nuria Montserrat (IBEC), Stephanie Ellis (Max Perutz Labs), Kim Jensen (University of Copenhagen), Antonello Cutolo (University of Naples Federico II), Tobias Walther (Sloan Kettering Institute), Na Ji (University of California Berkeley), Cordelia Imig (University of Copenhagen), Francesco Nicassio (IIT), Cristian Bellodi (Lund University), Stefano Biffo (INGM). Congratulations to Sara Sigismund and do not miss the ABCD congress 2023!

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Fecal microbiota transplantation from healthy donors safely increases efficacy of (anti-PD1) immunotherapy in advanced melanoma patients – results of a phase I clinical trial.

Despite the revolution of immune checkpoint inhibitor (ICI)-based therapy, patients often show resistance. Previous studies demonstrated that specific gut bacteria are associated with response to ICI therapy and with therapy-associated adverse events and that fecal microbiota transplantation (FMT) from responders restored ICI activity in non-responders.

In a paper, by Routy et al., recently published in *Nature Medicine*, researchers –including Nicola Segata, Group leader of the dept of experimental oncology, head of the Computational Metagenomics Lab– reported the results of a phase I clinical trial showing safety and efficacy of a treatment combining FMT from healthy donors with anti-PD1 as first line treatment for advanced melanoma patients.

Twenty unresectable or metastatic melanoma patients, not previously treated, were enrolled and both treated with anti-PD1 immunotherapy and receiving FMT from healthy donors. FMT-treated patients did not experience any grade 3 adverse event and 25% of the patients only experienced grade 3 adverse events after the beginning of anti-PD1 treatment (no grade 4 adverse events in any case, and no new symptoms have been reported), indicating safety of the combined treatment. Concerning clinical efficacy, 75% of the patients clinically benefited from the treatment; in particular, 65% of the patients

responded to treatment, and 20% of them showed complete response. The variability in terms of efficacy –namely complete response, partial response, progressive disease, no response– was not dependent on the donor. After over 20 months of follow up, 16 patients were still alive. Overall, the results showed a better response of patients receiving this combination treatment as compared to standard anti-PD1 therapy.

Next, the authors delved into the biological reasons underlying such clinical results: Firstly, analyses of samples collected before and after FMT and anti-PD1 therapy showed a greater diversity in the microbiota composition of healthy donors as compared to patients. Furthermore, following FMT, donor's and recipient's microbiota became more and more similar; however, over time such a similarity disappeared in non-responders, while it increased in responders. Interestingly, after FMT, the gut microbiota of

responders was enriched in specific bacterial species (such as *Ruminococcus SGB15229* and *SGB1505*, *Eubacterium ramuleus* and *Eubacterium sp. AM28 29* and *Faecalibacterium SGB15346*), while non-responders showed less pronounced changes in the microbiota composition after FMT. Notably,

patients' clinical outcome was not related to microbiota composition before FMT.

Analyses of the systemic effects of FMT revealed changes in terms of blood metabolites (namely,

*“these results propose the combination of anti-PD1 immunotherapy with FMT from healthy donors as a new therapeutic tool, safe and more effective than the standard ICI-based approach. Moreover, being healthy donors easier to be recruited than responder donors, this study proposes a combination therapy with great clinical potential”*



increase of bile acids and histidine; the latter one has been previously linked to increased CD8+ T cell activation and improved response to ICI in lung cancer), and a slight (though not significant, likely due to the small patient cohort size) increase of intratumor immune cells and activated T cells in the peripheral blood of responders as compared to non-responders after FMT.

Finally, they confirmed in preclinical in vivo models the same effects observed in patients: A beneficial effect of FMT from healthy donors –and from responders, while non-responders failed– in

terms of ability to restore anti-PD1 efficacy and increase of intratumoral T cells in mice that had received FMT from responding patient donors.

In conclusion, these results propose the combination of anti-PD1 immunotherapy with FMT from healthy donors as a new therapeutic tool, safe and more effective than the standard ICI-based approach. Moreover, being healthy donors easier to be recruited than responder donors, this study proposes a combination therapy with great clinical potential.

**Reference.** Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Bertrand Routy, John G Lenehan, Wilson H Miller Jr, Rahima Jamal, Meriem Messaoudene, Brendan A Daisley, Cecilia Hes, Kait F Al, Laura Martinez-Gili, Michal Punčochář, Scott Ernst, Diane Logan, Karl Belanger, Khashayar Esfahani, Corentin Richard, Marina Ninkov, Gianmarco Piccinno, Federica Armanini, Federica Pinto, Mithunah Krishnamoorthy, Rene Figueredo, Pamela Thebault, Panteleimon Takis, Jamie Magrill, LeeAnn Ramsay, Lisa Derosa, Julian R Marchesi, Seema Nair Parvathy, Arielle Elkrief, Ian R Watson, Rejean Lapointe, Nicola Segata, S M Mansour Haeryfar, Benjamin H Mullish, Michael S Silverman, Jeremy P Burton, Saman Maleki Vareki.* Nat Med 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## The microbiome to predict efficacy of immune checkpoint inhibitor-based immunotherapy.

Cancer progression results from the interplay among cell-intrinsic –such as cell’s genetic, epigenetic, transcriptomic, proteomic, metabolomic profile– and environmental factors – such as immunity, endocrine system, gut microbiota. Uncovering these factors would enable, on one side, to identify cancer vulnerabilities to be therapeutically targeted, on the other side, to identify useful biomarkers for diagnosis, disease monitoring and to predict response to therapy.

In a review, by Andrew Maltez Thomas et al., recently published in Nature Reviews Clinical Oncology, the authors, including Nicola Segata, Group Leader of the dept of experimental oncology, describe and discuss the role of the gut microbiota in this scenario, underlining specific differences in the gut microbiota composition between healthy individuals and cancer patients,

*“the gut microbiota can be exploited as an easy-to-access biomarker of immunotherapy efficacy”*

healthy individuals– is challenging, due to the huge inter-individual variability, as well as for methodological reasons or confounding factors that may affect its composition, such as drugs,

diet, lifestyles, but would enable the identification of a specific pathological state on the basis of alterations in the microbiota composition. For instance, tumor growth is accompanied by specific changes in the microbiota composition, likely due to tumor-induced alterations, which can actively modify the microbiota to its own benefit. Being specifically cancer-related and detectable by non-invasive approaches, such changes in the gut microbiota composition represent ideal candidates as diagnostic biomarkers. Despite the issues, previous studies identified a so-called “gut microbiome signature of health”;

deviations from this health microbiota signature have been found among individuals with different diseases, such as cancer, cardiovascular diseases, metabolic disorders, gastrointestinal syndromes and mental health disorders. By exploiting a recently published tool –MetaPhlan4\*–, the authors refined the altered, disease-related gut microbiota signature and identified a “pan-cancer” signature, or “GOMS” (Gut OncoMicrobiome Signature), namely a signature associated with gut dysbiosis specifically accompanying tumorigenesis. Further analyses also enabled to define a breast cancer-specific gut microbiota signature (in particular, capable of distinguishing stage II-III from stage I tumors, as well as



and highlighting how the gut microbiota can be exploited as an easy-to-access biomarker of immunotherapy efficacy.

Finding a “universal microbiota signature” – namely the distinct microbiota composition of all

identifying patients resistant to neoadjuvant chemotherapy). The authors also reported scientific evidence regarding the existence of other GOMS described for other cancer types, such as pancreatic cancer and colorectal cancer (the latter ones validated as a diagnostic tool).

They also discussed in detail the potential and the usefulness of GOMS as a biomarker of response to immune checkpoint inhibitor (ICI)-based immunotherapy in lung cancer, in melanoma, and across cancer types. Indeed, while being a powerful antitumor tool, ICI therapy can lead to high toxicity; therefore robust biomarkers -such as gut microbiota signatures- able to predict the response to therapy would be extremely useful in the management of cancer patients. Their analyses revealed that clinical outcome of lung cancer patients could be linked to the abundance, in the gut microbiota, of one specific bacterial species; moreover, they reported details about studies showing benefits of fecal microbiota transplantation in ICI-treated melanoma patients as well as bacterial species enriched in responders vs non-responders. Their analysis also highlighted

the presence of some bacterial species differentially abundant in GOMS of responders and non-responders independently from the tumor type.

Finally, they provided an overview of the interplay between gut microbiota composition and immune system in healthy individuals and the role of such interactions in cancer immunosurveillance and response to ICI treatment, as well as on the metabolic pathways mediated by the gut microbiota with relevant functions to cancer biology or immunosurveillance, namely the main bacteria-derived metabolites, their role in immunotherapy efficacy or resistance, and their potential as prognostic biomarkers.

In summary, this review gathers, discusses and integrates available scientific evidence regarding the potential, in terms of diagnostic, prognostic and predictive value, of the gut microbiota, emphasizing the next evolution towards the development of a “score” which, based on specific microbiota species, would enable to discriminate responders from non-responders.

**Reference.** Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) as next-generation biomarkers for cancer immunotherapy. *Andrew Maltez Thomas, Marine Fidelle, Bertrand Routy, Guido Kroemer, Jennifer A Wargo, Nicola Segata, Laurence Zitvogel.* Nat Rev Clin Oncol 2023.

\* Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlan 4. *Aitor Blanco-Míguez, Francesco Beghini, Fabio Cumbo, Lauren J McIver, Kelsey N Thompson, Moreno Zolfo, Paolo Manghi, Leonard Dubois, Kun D Huang, Andrew Maltez Thomas, William A Nickols, Gianmarco Piccinno, Elisa Piperni, Michal Punčochář, Mireia Valles-Colomer, Adrian Tett, Francesca Giordano, Richard Davies, Jonathan Wolf, Sarah E Berry, Tim D Spector, Eric A Franzosa, Edoardo Pasolli, Francesco Asnicar, Curtis Huttenhower, Nicola Segata.* Nat Biotechnol 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## How does, mechanistically, the microbiota influence the immune system and how the immune system, in turn, affects colorectal cancer progression?

Invariant Natural Killer T cells (iNKT) are a cell population of the immune system residing in the human gut, playing a role in colorectal cancer immune surveillance. Previous studies showed that (intestinal and circulating) iNKT cells are cytotoxic against colorectal cancer cells.

The gut microbiota affects the host physiology and pathology; for instance, the microbiota influences the phenotype of iNKT cells: An altered microbiota pushes iNKT cells towards a pro-inflammatory phenotype, while restoring a normal microbiota – for instance through fecal microbiota transplantation – restores their anti-inflammatory phenotype. Alteration of the composition and function of the microbiota significantly contributes to colorectal cancer (CRC) progression.

How does, mechanistically, the microbiota influence iNKT cells and how iNKT cells in turn affect CRC progression?

In a paper recently published in *Mucosal Immunology*, by Lattanzi, Strati et al., researchers supervised by Federica Facciotti, PI of the DEO, showed that a specific gut microbiota species – *Fusobacterium nucleatum* – regulates the phenotype of iNKT cells: In particular, *F. nucleatum* abundance induces a pro-tumorigenic phenotype of iNKT cells, which in turn recruit immunosuppressive neutrophils to the tumor mass, ultimately resulting in greater tumor growth and worse patient prognosis.

*“the abundance of a specific gut microbiota species – Fusobacterium nucleatum – induces a pro-tumorigenic phenotype of iNKT cells, which in turn recruit immunosuppressive neutrophils to the tumor mass, ultimately resulting in greater tumor growth and worse patient prognosis”*

By analyzing human colorectal cancer samples, the authors observed higher numbers of iNKT cells in tumor areas than in adjacent non-tumor areas. Moreover, iNKT cells in tumor areas were phenotypically different – namely pro-tumorigenic – as compared to those in non-tumor areas. Such an enrichment of iNKT cells in tumor areas paralleled a higher abundance of neutrophils. Further investigation of the underlying mechanism revealed that a specific pro-tumorigenic bacterial species of the gut microbiota – *F. nucleatum* – was the most abundant in tumor areas. While exposure of iNKT cells to *F. nucleatum* did not affect their cytotoxic ability against CRC cells, it did

alter their capability to attract neutrophils to the tumor site. Neutrophils recruited in the tumor areas by *Fusobacterium*-“modified” iNKT cells were immunosuppressive and that resulted in increased tumor growth. Conversely, iNKT cell depletion led to less neutrophils being recruited in the tumor areas, resulting in decreased tumor formation/growth. However, antitumor activity of iNKT cells could be modulated by restoring their cytotoxic potential through the treatment with  $\alpha$ -galactosylceramide (a molecule with a known role in stimulating iNKT cells); indeed, this treatment conferred again to the cells the ability to limit tumor growth.

Finally, further supporting the clinical relevance of their findings, the authors showed that colorectal cancer patients could be stratified on the basis of

intratumor iNKT cell abundance: Lower numbers of iNKT cells (which recruited less immunosuppressive neutrophils) predicted a better 4-year patient survival. Interestingly, the prognostic effects reported in previous studies,

associated with neutrophil presence/absence, were lost in case of high abundance of intratumor iNKT cells, indicating that the beneficial effects of neutrophils on clinical outcome needed the concomitant poor tumor iNKT cell infiltration.

**Reference.** iNKT cell-neutrophil crosstalk promotes colorectal cancer pathogenesis. *Georgia Lattanzi, Francesco Strati, Angélica Díaz-Basabe, Federica Perillo, Chiara Amoroso, Giulia Protti, Maria Rita Giuffrè, Luca Iachini, Alberto Baeri, Ludovica Baldari, Elisa Cassinotti, Michele Ghidini, Barbara Galassi, Gianluca Lopez, Daniele Noviello, Laura Porretti, Elena Trombetta, Eleonora Messuti, Luca Mazzearella, Giandomenica Iezzi, Francesco Nicassio, Francesca Granucci, Maurizio Vecchi, Flavio Caprioli, Federica Facciotti.* *Mucosal Immunol* 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Are sex and gender adequately considered in head and neck cancer clinical studies?

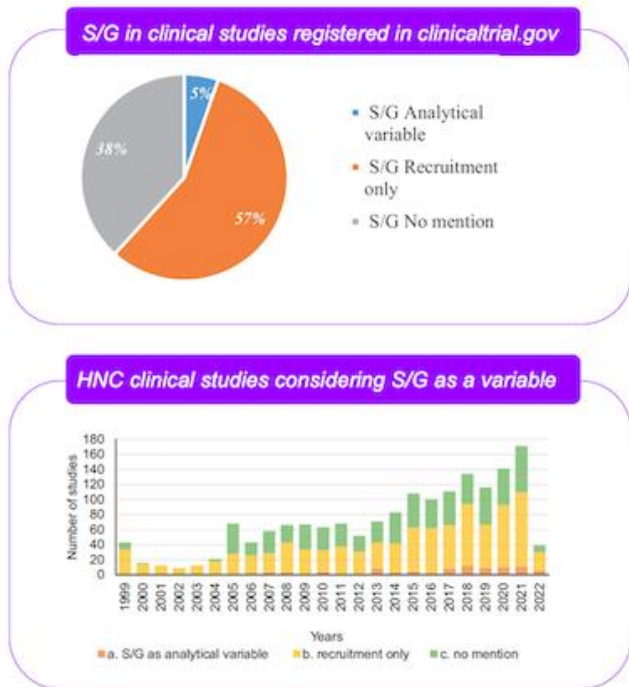


Figure from Gaeta, Tagliabue et al., *npj Precision Oncology* 2023.

Sex –namely the male/female biological differences– and gender –namely the differences related to men/women social behaviors– affect human health. For instance, head and neck cancer is significantly more frequent in men than in women. The underlying reasons for such differences are currently unknown; however, they indicate the need for including these variables for more accurate, unbiased analyses of scientific results as well as for an adequate approach to patient care.

In a study paper by Gaeta, Tagliabue et al., funded by Cariplo foundation and AIRC, recently published in *npj Precision Oncology*, the authors – including Oriana D’Ecclesiis, Lavinia Ghiani, Paolo Maugeri and Sara Gandini of the dept of experimental oncology; Rita De Berardinis and Mohssen Ansarin of IEO– headed by Susanna Chiocca, PI of the dept of experimental oncology,

analyzed to what extent sex and gender variables are currently considered in head and neck cancer clinical research.

The authors searched head and neck cancer clinical studies registered on clinicaltrial.gov –the largest universally accepted registry of FDA-recognized clinical trials– from 1999 to 2022 which considered sex and gender as variables to be analyzed. Their results were validated by analyzing the corresponding studies published in scientific journals considering sex or gender in the analysis. Their study provides a snapshot of the current situation regarding the inclusion of sex and gender in clinical research. Their results highlighted that, despite the increasing awareness about the importance of taking into consideration sex/gender differences as much as other biological variables, sex and gender variables are currently largely overlooked in head and neck cancer clinical studies, where they represent, instead, a critical variable, significantly influencing cancer incidence. As few as 5% of the clinical studies consider sex/gender as an actual variable to be analyzed, more frequently in large patient cohorts (sufficiently large to be subdivided in subgroups) and in observational studies than in small patient cohorts and in interventional studies.

Their work strongly indicates that a further effort is needed to increase awareness within the scientific community about the importance of a sex and gender-weighted research, by properly gathering and diffusing the increasingly available scientific evidence.

**Reference.** Are sex and gender considered in head and neck cancer clinical studies? Gaeta A, Tagliabue M, D'Ecclesiis O, Ghiani L, Maugeri P, De Berardinis R, Veneri C, Gaiaschi C, Cacace M, D'Andrea L, Ansarin M, Gandini S, Chiocca S. NPJ Precis Oncol 2023.



# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?

## A web-based tool to detect genes/proteins in molecular mechanisms of disease.

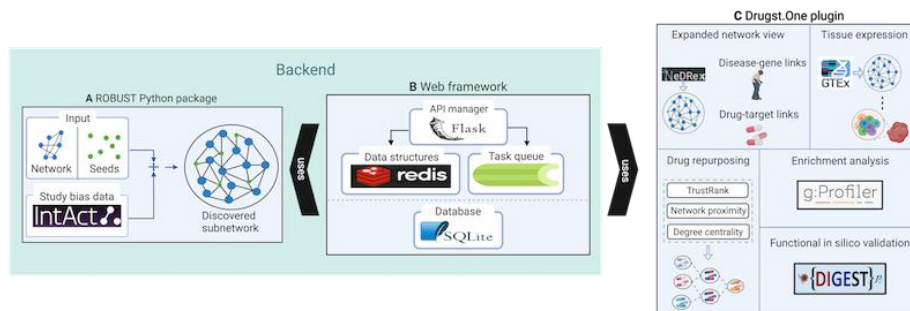


Figure from Sarkar et al., *Bioinformatics* 2023.

A pathological state is the result of the altered functioning of cells, caused, in turn, by an altered protein, a protein which is more or less expressed or active, or defective interactions among proteins in a cell. Identifying such interactions, and the potential errors in these interactions, is one of the goals of basic research, to be able to interfere and correct the error.

A number of computational methods allow to identify potentially molecular mechanisms of diseases on the basis of gene expression data. Recently, researchers developed a method – “Robust”– that, based on protein-protein interaction information, starting from a list of genes/proteins of interest known to be associated with a given disease, finds subnetworks of closely interacting proteins likely responsible for disease pathogenesis.

In a recent paper, by Sarkar et al., the authors – including Martin Schaefer, Group Leader at the dept of experimental oncology, and Marta Lucchetta– present an improved version of Robust –Robust-web– which is easier to use, thanks to a user-friendly web application, and provides indeed more robust results, as compared to the previous tool,



taking into consideration potential flaws in the analysis.

To have Robust-web working, a user must simply query the tool with a given list of genes associated with a disease. Then, the tool will find how these –and possibly others– genes/proteins interact within a network, in a specific disease context.

By exploiting available databases, a number of different additional optional features can be found and visualized through Robust-Web, such as drugs potentially interacting with the proteins identified as part of the network, and their potential repurposing in the context of a different pathological status; information about diseases known to be linked to the genes of interest; expression levels of the genes in a tissue. Moreover, the new improved computational tool delivers more robust, reproducible, reliable results, taking into consideration a potential “study bias” effect (namely, a “bias-aware edge cost”).

“The idea –explains Martin Schaefer– is that protein-protein interaction (PPI) networks tend to be highly biased towards disease proteins as they simply have been tested more frequently for interaction partners. This becomes a problem when networks around those biased



disease proteins are formed as their network properties might simply reflect the higher attention they got in the network generation process and hence have to be handled with care. Robust-web aims to remove the problems when

creating biological hypotheses from PPI networks by directly addressing and removing this type of bias.”

Robust-web is available [here](#).

**Reference.** Online bias-aware disease module mining with ROBUST-Web. *Suryadipto Sarkar, Marta Lucchetta, Andreas Maier, Mohamed M Abdrabbou, Jan Baumbach, Markus List, Martin H Schaefer, David B Blumenthal*. Bioinformatics 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Tidying up microbiota signatures.

Several studies show the association, and mechanistic insights, between the gut microbiota and human physiology and pathology. In particular, specific microbiota signatures –namely a specific composition in terms of bacterial species in the gut microbiota–, have been reported as being associated and influencing the course of several diseases –including atherosclerosis, cardiovascular diseases, cancers, and diabetes– or treatments. Yet, while offering a valuable source of knowledge, comparison and interpretation of the numerous existing signatures is challenging. How can one exploit dispersed information from previous work to find informative commonalities or differences, strengthening new results or in the context of novel findings? Without the possibility to compare and correlate microbiota signatures data, valuable knowledge risks to be lost.

In a recent paper published in *Nature Biotechnology*, researchers, including Nicola Segata –Group Leader of the dept of experimental oncology and Full professor at the University of Trento–, coordinated by Levi Waldron –Professor at City University of New York and Visiting professor at the University of Trento– report the generation of a manually curated database –BugSigDB– collecting over 2500 published microbiota signatures from over 600 studies, associated with health conditions and treatments (for example, antibiotics), derived from experiments on animal models and clinical trials, together with information on study design, experimental and statistical methods, enabling systematic comparisons among new and published studies. The database allows for continuous editing and updating by the whole scientific community. The authors exploited BugSigDB for initial analyses,

demonstrating that interpretation of new microbiome studies can benefit from systematic comparison to previously published signatures. BugSigDB – which is available through a web interface at <https://bugsigdb.org> – contains microbiota signatures from human, rat and mouse studies (generated by both 16S amplicon

sequencing and metagenomic shotgun sequencing), at a resolution from phylum to strain, searchable by different disease condition – including different cancer types– thus facilitating meta-analyses.

Firstly, their analyses highlighted consistency among the different studies, hence among the different signatures, especially for some diseases. Moreover, to verify the possibility of applying to microbiome analyses analytical tools typically used in the context of gene signatures, they

analyzed (by enrichment analysis) all signatures in the database, including two specific signatures associated with colorectal cancer and obtained by meta-analysis from two previous studies. This analysis identified, in the database, colorectal cancer signatures; among those, there were the two derived from the previous meta-analyses, confirming at the same time reliability of these two colorectal cancer signatures. Furthermore, by comparing signatures in the database, they evaluated how often, or in which experimental conditions, single microbial species were positively associated, namely present (specifically, more abundant) together in the signature, or how often the presence of one species automatically meant that another one was not (or was less abundant). Such interactions mirrored those typically found in healthy samples, suggesting that a pathological

state is not induced by aberrant interactions among different microbial species. Their analyses also highlighted commonalities among signatures of different diseases somehow linked, such as HIV infections and gastrointestinal tumors, both characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract; or in the case of chronic fatigue syndrome and Hashimoto thyroiditis: both conditions had similar signatures, and chronic fatigue is a common symptom among individuals with Hashimoto syndrome. Finally, their analyses showed that some microbial species were actually disease-specific and thus potential biomarkers of disease. BugSigDB thus offers to the scientific community a valuable tool for gut microbiota studies.



**Reference.** BugSigDB captures patterns of differential abundance across a broad range of host-associated microbial signatures. *Geistlinger L, Mirzayi C, Zohra F, Azhar R, Elsafoury S, Grieve C, Wokaty J, Gamboa-Tuz SD, Sengupta P, Hecht I, Ravikrishnan A, Gonçalves RS, Franzosa E, Raman K, Carey V, Dowd JB, Jones HE, Davis S, Segata N, Huttenhower C, Waldron L. Nat Biotechnol 2023.*

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Adipocytes reprogram ovarian cancer cell metabolism, supporting tumor progression.

Ovarian cancer usually first metastasize to the abdomen, where tumor cells find a largely different –lipid rich– microenvironment as compared to the microenvironment of the ovary where the tumor originates. Thus, cancer cells must undergo a deep reprogramming in order to survive and proliferate in this new environment.

In a paper, by Mukherjee et al., recently published in *Nature metabolism*, the authors –including Luigi Nezi, Group leader at the Dept of Experimental Oncology– show that adipocytes directly impact on cancer cells, modifying their metabolism. Specifically, adipocytes foster glucose metabolism of cancer cells, enabling glucose usage for the production of lipids needed for tumor growth.

Metabolomic analyses revealed the metabolic interactions between adipocytes and ovarian cancer cells (in culture), highlighting the adipocytes-induced increase in glucose and lipid metabolism in cancer cells, which is exploited both for the production of lipids needed for cell membranes, which is key for cell division and cancer growth, and that can be also reutilized by

*“adipocytes support ovarian cancer growth through the reprogramming of glucose metabolism, diverting glucose utilization from primarily energetic toward structural metabolic intermediates. The metabolic-based interaction between adipocytes and ovarian cancer cells affects disease outcome, promoting tumor growth and metastatic colonization in the abdomen”*

cancer cells, especially in the typical low nutrient conditions of the growing tumor mass, to support the higher energetic demand of highly proliferating cancer cells (through oxidation of fatty acids).

Mechanistically, adipocytes induce reprogramming of cancer cell metabolism towards the enhanced lipid production through the induction of the IL-6/JAK/STAT pathway which, in turn, increases the expression of HIF1alpha and triggers the downstream intracellular signaling, fostering glycolysis and lipid synthesis. Interestingly, by inducing a reduction in HIF1alpha expression, ovarian cancer cells are pushed towards (ferroptosis-mediated) cell death.

Therefore, adipocytes support ovarian cancer growth through the reprogramming of glucose metabolism, diverting glucose utilization from primarily energetic toward structural metabolic intermediates. The metabolic-based interaction between adipocytes and ovarian cancer cells affects disease outcome, promoting tumor growth and metastatic colonization in the abdomen.

**Reference.** Adipocytes reprogram cancer cell metabolism by diverting glucose towards glycerol-3-phosphate thereby promoting metastasis. Mukherjee A, Bezwada D, Greco F, Zandbergen M, Shen T, Chiang CY, Tasdemir M, Fahrman J, Grapov D, La Frano MR, Vu HS, Faubert B, Newman JW, McDonnell LA, Nezi L, Fiehn O, DeBerardinis RJ, Lengyel E. *Nat Metab* 2023.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Delving into the mechanisms regulating the expression of Transposable Elements to find potentially targetable cancer vulnerabilities.

When short DNA sequences –the Transposable Elements (TEs)– move and insert in other sites of the DNA, they can affect gene expression and cause diseases, including cancer. TE transcription is regulated by epigenetic mechanisms; for instance, the addition of methyl groups induces silencing. In cancer, TE expression is altered, being usually transiently upregulated.

In a paper recently published in *Nature Structural and Molecular Biology*, researchers –including Paola Scaffidi, PI at the dept of experimental oncology– showed that a specific epigenetic modification – namely acetylation of the DNA-associated Histone 4 protein (H4K16ac)– activates a subtype of TEs, resulting in aberrant expression of repetitive DNA sequences. In addition to posing threats to the maintenance of genome integrity, these TEs modulate the expression of neighboring genes; indeed, deletion of such epigenetically modified TEs –or simply the removal of the epigenetic modification– alters expression of specific genes. Since at least a fraction of TEs featured by the acetylation of histone 4 (H4K16ac) –which are usually upregulated in cancer– work as enhancers, regulating 3D chromatin structure and the expression of genes nearby, these TEs could represent a cancer-specific gene regulatory mechanism to possibly interfere with, through the targeting of the protein complex responsible for TE acetylation.

*“a specific epigenetic modification – namely acetylation of the DNA-associated Histone 4 protein (H4K16ac)– activates a subtype of transposable elements, resulting in aberrant expression of repetitive DNA sequences. In addition to posing threats to the maintenance of genome integrity, these transposable elements modulate the expression of neighboring genes”*

The authors found an enrichment of specific epigenetic marks (H4K16ac, H3K122ac and H3K4me1) at TEs in human embryonic stem cells as well as in cancer cells, human brain and mouse tissue. These (L1 subfamily) TE regions –enriched in H4K16ac– showed typical traits of active enhancers. Next, they mechanistically demonstrated that these acetylated TEs indeed contributed to transcriptional regulation, as their silencing resulted in the reduced expression of specific genes nearby.

Furthermore, they observed that transcription factors known for activating transcription of the L1 subfamily of TEs (namely, YY1, CTCF, RAD21, as well as SP1, TCF12 and NANOG) did bind these H4K16ac-labeled TEs/enhancers, whereas other factors (such as Myc and KDM1A), known to repress these TEs transcription, did not.

Notably, YY1, CTCF and RAD21 transcription factors are involved in facilitating the interaction between enhancers and promoters, by creating loops, indicating that these TEs are likely to contribute to the 3D structure of the DNA, thus influencing gene expression.

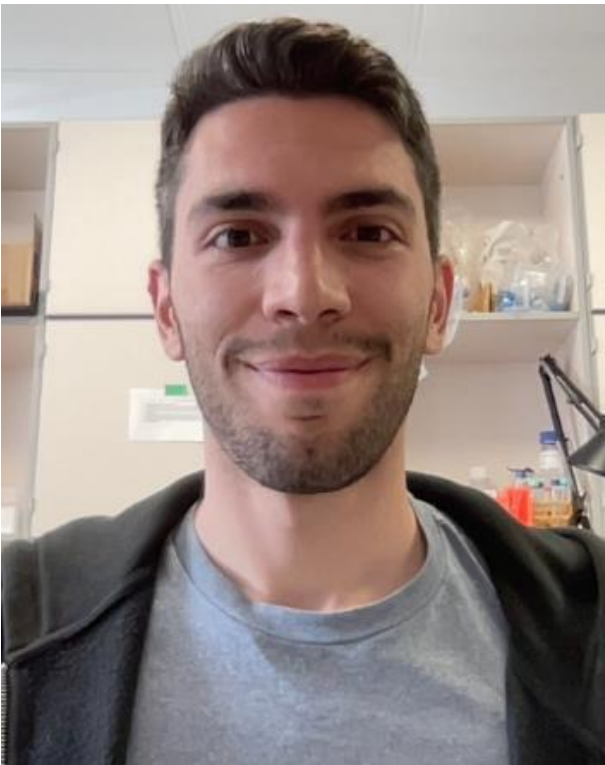
Acetylation (H4K16ac) at these TEs required the activity of KAT8 protein bound to the MSL protein complex, whose silencing, indeed, decreased TE expression levels (by reducing H4K16ac at the level of these TEs). Finally, loss of H4K16ac at these TEs (due to the loss of the MSL complex) resulted in lower DNA accessibility, which means that it resulted in altered chromatin 3D structure (the DNA was more compacted).

**Reference.** H4K16ac activates the transcription of transposable elements and contributes to their cis-regulatory function. *Pal D, Patel M, Boulet F, Sundarraj J, Grant OA, Branco MR, Basu S, Santos SDM, Zabet NR, Scaffidi P, Pradeepa MM.* Nat Struct Mol Biol 2023.

## WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



### Francesco Pileri wins the Best Talk Award at the ImmunoSensation2-IFReC International School on Advanced Immunology.



Congratulations to Francesco for his Best Talk Award at the “IFReC-ImmunoSensation International School on Advanced Immunology”. The school, which was successfully launched in 2022, is held annually, alternating between Germany and Japan, and represents an excellent opportunity for young immunologists to meet and discuss with world leading immunologists and peers. The selection process is highly competitive. The project Francesco presented aims at the identification of critical factors in macrophage activation, focusing on kinases, which are proteins

playing key roles in human physiology -and pathology- as part of numerous intracellular pathways, acting through the chemical modification of target proteins. Indeed, due to their altered activity in many pathological conditions, a number of kinase inhibitors are clinically approved, including inhibitors of the BCR-Abl (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) of the JAK (Ruxolitinib), ErbB (lapatinib, afatinib), EGFR (gefitinib, erlotinib, lapatinib), VEGFR (sorafenib, vandetanib), MEK1/2 (trametinib), PI3K (idelalisib, alpelisib) kinases, and are widely used in as anticancer therapies, in solid and non-solid tumors.

However, as compared to the high number of existing kinases, only very few are sufficiently characterized, hence representing good pharmacological targets. Francesco’s project aims at identifying the “dark kinases”, namely the uncharacterized kinases, involved in macrophage activation. By employing CRISPR-based screenings, different macrophage stimuli, and inflammatory molecules as readout, his work will contribute to describing the role of dark kinases in human physiology and pathology, paving the way to the identification of novel inhibitors to be exploited in the future in a clinical setting.

Francesco joined Natoli’s lab at the dept of experimental oncology in 2020, with a master’s degree from the University of Bologna, as PhD student of the European School of Molecular Medicine (SEMM) and he is co-author of three papers in peer-review journals.

# WHAT'S NEW FROM IEO RESEARCHERS?



## Epigenetic drugs: how mass spectrometry can help.

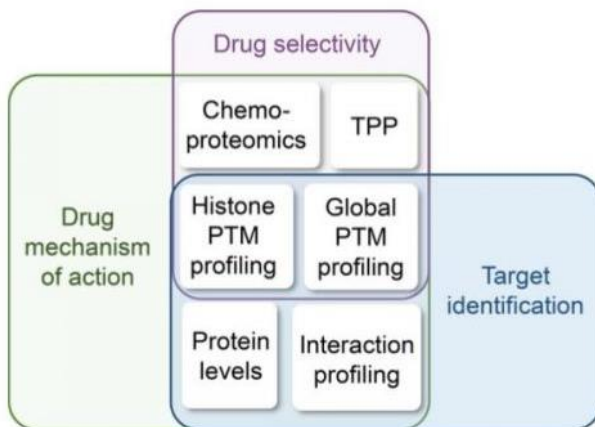


Figure from Noberini and Bonaldi, *Proteomics* 2023.

Epigenetics is the ensemble of chemical modifications of the DNA and the proteins associated with the DNA –the histones. Histones are dynamically modified by enzymes that add and remove such chemical modifications –the post-translational modifications (PTMs)–, thus regulating gene expression. By modulating gene expression, epigenetic alterations –and the responsible proteins– play a role in several diseases, including cancer. Therefore, perturbing the activity of these proteins, through the so-called epigenetic drugs, interferes with the disease course. Several epigenetic drugs are currently used in the clinic, others are being tested in clinical trials (such as LSD1 inhibitors or HDAC inhibitors).

The identification of novel, effective and specific epigenetic drugs requires first the identification of novel targets, namely proteins involved in cancer development and whose inhibition is capable of strongly interfering with cancer cell proliferation; then, the selection of compounds able to interfere with their activity is needed, and finally the

characterization of these molecules in preclinical and clinical setting.

In this context, omic technologies are instrumental, enabling the identification of novel targets and mechanisms to interfere with by employing epigenetic drugs. In particular, mass spectrometry-based proteomics represents a key tool, exploitable at different levels, from the identification of novel targets to interfere with the tumorigenic process to the definition of biomarkers enabling non-invasive diagnosis and disease monitoring.

In a recent review, Roberta Noberini and Tiziana Bonaldi offer an overview of the major contributions of mass spectrometry-based proteomic analyses in the identification of new epigenetic drugs, the main approaches employed as well as their role in the development and characterization of epigenetic drugs.

The review highlights the advantages of epigenetic drugs in modulating the PTMs, mainly lying in their reversibility; namely, as PTMs are the result of addition and removal of chemical modifications, pharmacological interference with such mechanisms enable to finely modulate the final epigenetic landscape, and thus gene expression and the associated cell mechanisms. Mass spectrometry is widely used along the whole process of epigenetic drug discovery, and the review discusses in depth the main technical approaches commonly employed, both for the characterization of specific PTMs at the level of histones as well as in the whole proteome. Mass spectrometry can be also employed to measure potential changes in protein abundance –which

***“mass spectrometry-based proteomics can play and is already playing a key role in the identification of new epigenetic therapies”***



can be a manifestation of a pathological state– or protein-protein interactions, or for understanding the actual target(s) of an epigenetic drug and potential non-specific targets, possibly responsible for associated side effects. Finally, they discuss the potential of mass spectrometry-based spatial proteomic analyses allowing for a more precise characterization of specific PTM distribution in the tissue and their involvement in treatment, as well as the distribution of a given drug inside the tissue.

The emerging epigenetic drug field is getting increasing attention for its clinical potential, as proven by the numerous epigenetic drugs currently approved or in clinical trials. Together with the ongoing technological progress, and the integration with other omic sciences, mass spectrometry-based proteomics can play and is already playing a key role in the identification of new epigenetic therapies.

**Reference.** Proteomics contributions to epigenetic drug discovery. *Roberta Noberini, Tiziana Bonaldi.* Proteomics 2023.

## IEO MEMBERS - LET'S GET TO KNOW THEM BETTER

### Jyotsna Karan



*During my undergrad years, I fell in love with epigenetics while doing a summer internship. I then joined Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research (JNCASR) in India for a master's degree. As part of the course, I worked on a short project on understanding the role of a chromatin protein in neuronal architecture and function. However, my research journey soon shifted gears when unforeseen events landed me in a virology lab for my master's thesis. I did my masters from HIV-AIDS laboratory in JNCASR under the supervision of Prof. Udaykumar Ranga. For my thesis, I explored the importance of an amino-acid motif duplication for the replication fitness of HIV-1C and continued this work for a couple of years post-masters. After this, I worked briefly on surveillance of antimicrobial resistance in wastewater as a part of the Alliance for Pathogen Surveillance Innovation, Rockefeller Foundation, before being selected for the SEMM International PhD program. I am now back to pursuing my topic of interest, as a PhD student in the lab of Dr. Paola Scaffidi where I am working on understanding how mutations in*

*epigenetic regulator genes favour cancer development. My research will focus on understanding the differential roles of paralogues in cancer and dissecting their overlapping and divergent functions during oncogenesis. This work can hopefully help in cancer therapeutics, which frequently targets the epigenetic network. My interests outside of molecular research span birding, cooking, reading, and painting.*

### Iunona Pospelova



*The greatest passion of my scientific journey is chromatin research. It all started during my Bachelor studies at Moscow State University in Russia. When I was a second year student, I realized that I want to develop myself as a Computational Biologist. At that time I was trying to understand the inner plasticity of histone proteins in nucleosomes using molecular modeling and dynamics. I was particularly interested in understanding the process of chromatin remodeling of Snf2h protein. Then in my Master's research I decided to dive deeper into epigenetics. My project was focused on lncRNA FTX and its impact on the methylation profiles of DNA in human fibroblasts. I was doing my Master's at MIPT - one of the best Universities in Russia in Physics and Computer Science. No wonder I started getting into machine learning. Then I decided to have a part-time job as a bioinformatician in Quantori LLC, and took part in a project to predict RNAs tertiary structure*

*using machine learning methods. After my Master's I started looking for a PhD opportunity in Epigenetics because I didn't want to continue structural biology research but still enjoyed chromatin studies. In April 2023 I accidentally found an open Computational Biologist position in the Cancer Epigenetics lab in IEO with Paola Scaffidi as a Group Leader. I was lucky to get an offer. I have been working with Paola since May. I am happy to be a part of the lab and IEO research center as a PhD student of the SEMM graduate program. My graduate research project will be focused on finding possible correlations between epigenetic regulatory network (ERN) disruption and sensitivity to drugs. It is still not clear why cancer cells react differently to certain regulators, and there is no direct linkage between drug sensitivity and the cell's genetic background. I will use Data Science and Machine Learning methods to look for the important features that play a crucial role in epigenetic drug response as well as in ERN disruption. I hope that my project will grow into a useful tool that will improve personalized treatment strategies by using individual ERN profiles of patients.*



## THE BRIEFING

*A glance through recent papers from IEO researchers, and from the whole scientific community.*

**A novel bacterial strain of the human gut microbiota has been isolated and its genome sequenced.** Members of the *Catenibacterium* genus are anaerobic bacteria present in the human gut, producing short chain fatty acids (e.g. acetic, lactic, butyric and isobutyric acid) through sugar (glucose) fermentation. The genome of the newly isolated bacterial strain belonging to the *Catenibacterium* genus contains 2325 genes, including CRISPR-Cas system and genes related to the production of the trimethylamine metabolite, whose high levels represent a risk factor for cardiovascular diseases.

*Ricci, Selma-Royo, ..., Nabinejad, ..., Tamburini, Segata. Microbiol Resour Announc, July 2023. PMID: [37493508](#).*

**Covid19 patients' duration of illness is associated with specific metabolic profile but not with gut microbiota profiles.** The variability of risk factors as well as illness duration is highly variable among covid19 patients. For instance, it has previously been shown that individuals with cardiovascular risk factors are more likely to experience acute disease symptoms. However, factors associated with long symptom duration are poorly defined. A recent work reported that an altered metabolic profile (including fatty acids and cholesterol), but not a gut microbiota profile, was associated with longer disease duration of covid19 patients.

*Österdahl, Whiston, ..., Segata, ..., Steves. Sci reports, June 2023. PMID: [37369825](#)*

**Exploiting MetaPhlan 4 for the improved metagenomic profiling of mouse gut microbiome.** Through MetaPhlan 4 –a novel method for the improved metagenomic profiling of mouse gut microbiome (*Blanco-Miguez et al., Nat Biotechnol PMID: [36823356](#)*)–, diet-related alterations of the gut microbiome are effectively identified, including previously undetected and uncharacterized species, confirming the importance of metagenomic approaches for a comprehensive microbiome characterization.

*Manghi, ..., NabiNejad, ..., Segata. Cell reports, May 2023. PMID: [37141097](#)*

**Metagenomic studies reveal how lifestyle affects mother-infant sharing of microbiota.** Infant microbiota –which seeds at birth and is mostly transmitted from the mother– is modulated by a number of different factors. A study revealed that the lifestyle –namely modern westernized lifestyles with high hygienization, high-calorie diets, and urban settings, compared to non-westernized lifestyles– affects the gut microbiota not only through the diet or drug consumption, but also by influencing the mother-to-infant transmission.

*Manara, ..., Segata. Curr Biol, May 2023. PMID: [37116481](#)*

**In melanoma patients, Metformin treatment does not influence pembrolizumab efficacy.** Results of a phase III clinical trial showed that administration of metformin –which in preclinical studies was shown to suppress BRAF wild-type melanoma cells growth but to accelerate the

growth of BRAF-mutated cells– does not influence efficacy of pembrolizumab treatment in resected high-risk stage IIIA, IIIB, or IIIC melanoma patients.

Kennedy, ..., **Gandini**, ..., Mandala. *Eur J Cancer*, August 2023. [PMID: 37277264](#).

**Shifts in brain metabolism contribute to vulnerability to mild chronic stress.** Metabolomic analyses showed that, in preclinical models, a brain metabolism shift (from glycolysis to beta oxidation) is responsible for the vulnerability to mild chronic stress (a murine model of depression) and that brain –specifically, the ventral hippocampus– metabolism contributes to normalizing the pathological phenotype upon treatment with the antidepressant venlafaxine, suggesting that metabolic changes could be used both as diagnostic markers and therapeutic targets in the treatment of depression.

Brivio, ..., **Mitro**, Calabrese. *Neuropsychopharmacology*, September 2023. [PMID: 37380799](#).

**BRCA1 gene and the risk of metaplastic breast cancer.** Patients carrying germline mutations in BRCA1 or BRCA2 genes are more likely to develop some cancers. A recent study strongly suggests that alterations of BRCA1 –but not BRCA2– gene are associated with an increased risk of developing metaplastic breast cancer, a specific breast cancer subtype with the worst prognosis.

Corso, ..., **Gandini**, ..., Bonanni. *Eur J Hum Genet*, July 2023. [PMID: 37460658](#)

**An altered circadian cycle is associated with changes in the gut microbiota composition.** Even small alterations of the circadian rhythm, such as those associated with the so-called “social jet lag” –namely an altered sleep-wake timing, which is a shift in usual sleep habits during weekends as compared to weekdays– are associated with alterations of the gut microbiota composition; in particular, the abundance of specific unfavourable microbiota species is affected. This social jet lag-induced gut microbiota modification may increase the risk of chronic diseases, and is partly mediated by changes in diet quality and habits, suggesting that modifying the dietary habits may contribute to ameliorate the unfavourable effects on the gut microbiota induced by the changes in sleep habits.

Bermingham, ..., Asnicar, ..., **Segata**, Berry, Hall. *Eur J Nutr*, August 2023. [PMID: 37528259](#).

**EphA3 mediates breast cancer cell increased motility.** In breast cancer cells, RAGE overexpression induces the activation of EphA3 signaling, resulting in increased migration ability. Moreover, the RAGE-dependent hyperactivation of EphA3/EphrinB2 signaling is involved in the interaction between breast cancer cells and cells of the tumor microenvironment –the cancer associated fibroblasts–, further sustaining cancer cell dissemination.

Talia, Cirillo, Spinelli, ..., **Rigiracciolo**, ..., **Tosoni**, **Pece**, ..., Lappano. *J Exp Clin Cancer Res*, July 2023. [PMID: 37434266](#)

**Structural insights into the protein complex responsible for altered H2A ubiquitination in cancer.** Ubiquitination –by polycomb repressive complex I– and deubiquitination –by polycomb repressive deubiquitinase complex, PRDUB– of Histone 2A at the level of lysine 119 (H2AK119Ub) regulate gene silencing/expression. Aberrant ubiquitination/deubiquitination, by altering gene expression programs, is involved in tumorigenesis; indeed, PRDUB is one of the most frequently mutated epigenetic factors in cancer. The cryo-Em structure of the two subunits (BAP1 and ASXL1) of the protein complex responsible for the removal of ubiquitin molecules from H2AK119, in complex with H2A, reveals the specific aminoacidic residues involved in protein-protein interaction, whose mutations are found in different cancer types, resulting in reduced deubiquitination (and aberrant accumulation of ubiquitinated H2AK119).

Thomas, Valencia-Sánchez, **Tamburri**, ..., **Pasini**, Armache. *Science Advances*, August 2023. [PMID: 37556531](#).

**Limited sport activity due to covid19-related restrictions influenced mental health of children, adolescents and young adults.** In July 2021, DEO/IEO started a study aimed at evaluating covid-19 diffusion among young people who did physical activity compared to those who did not, as well as the impact of interruption of physical activity on lifestyle and psychophysical health of children, teenagers and young adults (DEO Newsletter 020\_July2021). Results of this study, involving 1717 participants, showed an association between psychological difficulties and interruption of physical activity during the covid19 pandemic among children and adolescents, and psychological symptoms among young adults.

Tomezzoli, *D'Ecclesiis, Raimondi, ..., Cammarata, ..., Bellerba, Gnagnarella, ... Gandini*. *Front Public Health*, August 2023. [PMID: 37637799](#).

**An improved protocol for the mass spectrometry-based analysis of post-translational modifications in low-amount clinical samples.** Post-translational modifications of histone proteins are being increasingly studied for their involvement in cell physiology and pathology, as potential novel diagnostic disease biomarkers or therapeutic targets. Mass spectrometry is the most widely used technical approach to detect such modifications; however, the need for large amounts of material for accurate analyses has long prevented the application in a clinical setting where available samples are usually small. An improved protocol for the analysis of the most common histone post-translational modifications from laser-microdissected tissue areas containing down to 1000 cells, has been recently reported in *Methods in molecular biology*.

*Noberini, Bonaldi*. *Methods Mol Biol*, September 2023. [PMID: 37665465](#).

**Adipocyte tissue plays a role in metabolic complications of neurodegenerative disease Friedreich's ataxia (FA).** FA is a neurodegenerative disease due to mutations of the FXN gene. Patients also display increased visceral adiposity. The authors showed a role of adipocyte tissue in FA-associated complications: Visceral adipose tissue displayed altered expression of genes related to inflammation and metabolic alterations typical of type 2 diabetes. Moreover, they observed a reduction of “anti-diabetic” butyrate-producing bacteria of the gut microbiota, proposing butyrate as a potential tool for the management of FA-related metabolic complications.

*Turchi, ..., Mitro, ..., Aquilano*. *iScience*, August 2023. [PMID: 37701569](#).

**The gut microbiota affects type-2 diabetes onset by regulating fecal metabolites levels.** Pre-diabetes condition and diabetes onset are related to the gut microbiota. In addition to a direct effect of gut microbiota-derived metabolites on pre-diabetes, the authors identified a gut microbiota-regulated effect on the absorption/excretion of host-produced metabolites: Specific microbiota species –by regulating fecal levels of these metabolites– are significantly associated with type2-diabetes incidence.

*Nogal A, ..., Segata, ..., Menni C*.

*Diabetes*, September 2023. [PMID: 37699401](#).

**Better snacks for a better diet.** Quality, frequency and timing of snacks between main meals do not affect cardiometabolic risk but affect a number of indices related to diet quality, and human health.

*Bermingham KM, May A, ..., Segata, ..., Berry SE*. *Eur J Nutr*, September 2023. [PMID: 37709944](#).

**Antitumor effect of cabozantinib on NET tumors.** Angiogenesis plays a significant role in neuroendocrine tumors (NET) progression. By exploiting in vitro and in vivo models, the authors analyzed the anti-tumor activity of an anti-angiogenesis drug –cabozantinib–, which represents a promising therapeutic approach against NET tumors, and showed an effect on cell viability and proliferation as well as angiogenesis and cell migration.

Cella CA, Cazzoli, ..., Romanenghi, ..., Pallavicini, Minucci, Vitale G. *Endocr Relat Cancer*, September 2023. [PMID: 37713272](#).

**Increasing patient accessibility to molecular-driven clinical trials.** Molecular-driven clinical trials enable patient access to targeted treatments, specifically tailored to each patient's genomic alteration. A recent study analyzed how distance from the research center promoting the clinical trial affects cancer patient access to innovative molecular treatments, showing that while clinical trials are overall easily accessible to patients in Italy, in some areas the number of trials offered can be increased, to offer equal opportunities of treatment to all patients.  
*Crimini, Tini, ..., Mazzarella, Curigliano. Oncologist, September 2023. PMID: 37669224.*

**Gut and skin microbiome in psoriasis.** Thermal water-based balneotherapy and drinking – frequently recommended for alleviating symptoms associated with psoriasis, an immune-related skin disease– affects both gut and skin microbiota, influencing microbiota diversity and ultimately reducing disease severity.  
*Manara\*, Beghini\*, Masetti\*, ..., Segata\*, Farina\*, Cristofolini\*. Dermatol Ther, September 2023. PMID: 37768448.*

**Microbiota and diet affect etiopathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS).** Stool metagenomic analyses revealed specific microbiota alterations in IBS (e.g. increase of pro-inflammatory species) and an association of specific microbiota species with the diet, suggesting potential microbiome-informed dietary interventions.  
*Wang, ..., Segata, Chan. Gut Microbes, October 2023. PMID: 37786251.*

**Curcumin and anthocyanin effect on colon cancer.** Although preclinical studies suggested the potential of curcumin and anthocyanins in colorectal cancer prevention, analyses in colorectal cancer patients showed no direct correlation between curcumin and anthocyanin supplementation and circulating biomarkers of inflammation. However, the analyses revealed the interplay between inflammatory and metabolic pathways in colon carcinogenesis.  
*Macis, ..., D'Ecclesiis, ..., Gandini, DeCensi. Nutrients, September 2023. PMID: 37764678.*

**Tongue cancer surgery - results of a multicentric study. Results of a multicentric study show that compartmentalized tongue surgery leads to better patient survival as compared to standard surgery in advanced stage cancer.**  
*Calabrese, ..., Gandini, ... Piazza. Head and Neck, September 2023. PMID: 37727894.*

**Increasing patient accessibility to molecular-driven clinical trials.** Molecular-driven clinical trials enable patient access to targeted treatments, specifically tailored to each patient's genomic alteration. A recent study analyzed how distance from the research center promoting the clinical trial affects cancer patient access to innovative molecular treatments, showing that while clinical trials are overall easily accessible to patients in Italy, in some areas the number of trials offered can be increased, to offer equal opportunities of treatment to all patients.  
*Crimini, Tini, ..., Mazzarella, Curigliano. Oncologist, September 2023. PMID: 37669224.*

**Gut and skin microbiome in psoriasis.** Thermal water-based balneotherapy and drinking – frequently recommended for alleviating symptoms associated with psoriasis, an immune-related skin disease– affects both gut and skin microbiota, influencing microbiota diversity and ultimately reducing disease severity.  
*Manara\*, Beghini\*, Masetti\*, ..., Segata\*, Farina\*, Cristofolini\*. Dermatol Ther, September 2023. PMID: 37768448.*

**Microbiota and diet affect etiopathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS).** Stool metagenomic analyses revealed specific microbiota alterations in IBS (e.g. increase of pro-inflammatory species) and an association of specific microbiota species with the diet, suggesting potential microbiome-informed dietary interventions.

Wang, ..., **Segata**, Chan. *Gut Microbes*, October 2023. [PMID: 37786251](#).

**Curcumin and anthocyanin effect on colon cancer.** Although preclinical studies suggested the potential of curcumin and anthocyanins in colorectal cancer prevention, analyses in colorectal cancer patients showed no direct correlation between curcumin and anthocyanin supplementation and circulating biomarkers of inflammation. However, the analyses revealed the interplay between inflammatory and metabolic pathways in colon carcinogenesis.

Macis, ..., **D'Ecclesiis**, ..., **Gandini**, DeCensi. *Nutrients*, September 2023. [PMID: 37764678](#).

**Tongue cancer surgery - results of a multicentric study.** Results of a multicentric study show that compartmentalized tongue surgery leads to better patient survival as compared to standard surgery in advanced stage cancer.

Calabrese, ..., **Gandini**, ... Piazza. *Head and Neck*, September 2023. [PMID: 37727894](#).

**ADAM10 – a novel therapeutic target for acute myeloid leukemia treatment.** By profiling dormant leukemia cells, the authors identified ADAM10 protein as a novel leukemia cell vulnerability, being critically required –in vivo– for acute myeloid leukemia cell survival and growth. Pharmacological targeting of ADAM10 impaired leukemia growth, reduced stem cell frequency, and enhanced response to chemotherapy.

*Molecular cancer*, July 2023. [PMID: 37422628](#)

**An optimized method for microbial enrichment of mammalian samples for shotgun metagenomics-based characterization.** As demonstrated in different sample types –such as saliva, stool, intestinal scrapings, and intestinal mucosal biopsies–, this method enables to reduce “contamination” by human host DNA and efficiently profile even low abundance microbial species by shotgun metagenomics.

*Nature Methods*, October 2023. [PMID: 37828152](#).

**RNA-based anti-cancer vaccines – the state of the art.** A recent review critically discusses mechanism of action, potential applications, challenges and limitations, future directions and recent advances of RNA-based vaccine technology as a promising powerful therapeutic tool in cancer.

*Molecular cancer*, July 2023. [PMID: 37420174](#)

**A high resolution view of cancer drug action inside the cell.** A cryo-electron tomography-based approach revealed how an anti-leukemic drug –Homoharringtonine– alters protein synthesis in human cells, showing the drug inside the active site of the ribosome.

*Science*, July 2023. [PMID: 37410833](#)

**Exploiting circulating tumor DNA in a clinical setting?** Growing evidence supports the useful exploitation of circulating tumor DNA (ctDNA) –released by cancer cells– as a novel biomarker to monitor the response to treatment, measure the minimal residual disease, or the manifestation of disease relapse, likely representing a powerful tool for clinicians in the management of cancer patients. A recent review provides guidelines for exploiting at best the potential of ctDNA in a clinical setting.

*Nature*, July 2023. [PMID: 37438589](#)

**Exploiting blood metabolites for gastric cancer patients diagnosis and prognosis.** In the context of a multicenter retrospective clinical study, the authors built and validated a machine learning-based model capable of effectively distinguishing gastric cancer patients from non-cancer patients, as well as accurately estimating patient prognosis, on the basis of blood metabolites identified by mass spectrometry (nanoparticle-enhanced laser desorption/ionisation-MS, NPELDI-MS). The model may be successfully exploited in a clinical setting for the screening and the management of gastric cancer patients.

*Gut*, July 2023. [PMID: 37460165](#)

**KDM5D gene on the Y chromosome is a major cause of the worse clinical outcome of male colorectal cancer patients.** Colorectal cancer (CRC) usually shows a more aggressive behavior in male patients. In murine models of CRC –induced by KRAS mutation and loss of Apc and Trp53 tumor suppressors– the activation of STAT4 transcription factor results in higher expression of KDM5D gene –which is located on the Y chromosome–, leading to repression of cancer cell adhesion and enhanced (CD8) T cells-mediated cancer cell killing. In these mouse models, KDM5D deletion increases cancer cell adhesion and decreases cell invasiveness, while cancer cells engineered to constitutively express KDM5D show a more invasive behavior. This study shows that in KRAS-mutated CRC, upregulation of the Y chromosome gene KDM5D greatly contributes to the sex-related differences in the clinical outcome of CRC patients –by disrupting cancer cell adhesion and tumor immunity–, offering a potential therapeutic target.

*Nature*, July 2023. [PMID: 37344599](#)

**Loss of Y chromosome occurring in some cancers correlates with poor prognosis of bladder cancer patients.** Loss of the Y chromosome is associated with several adverse health consequences. 10-40% of bladder cancers show loss of Y chromosome. Bladder tumors lacking the Y chromosome display a more aggressive behavior as compared to those having the Y chromosome, likely due to a (CD8) T cell dysfunction in the tumor microenvironment. Notably, tumors lacking the Y chromosome are more sensitive to anti-PD1 immunotherapy.

*Nature*, July 2023. [PMID: 37344596](#)

**The gut microbiota antagonizes the development of colorectal cancer in a sex-specific manner.** *Carnobacterium maltaromaticum* is a bacterium of the gut microbiota which is depleted in colorectal cancer (CRC) female patients but not in males. Estrogens increase the expression levels of SLC3A2 –a membrane protein mediating *Carnobacterium maltaromaticum* attachment to the epithelial cells of the gut–, in turn enhancing *Carnobacterium maltaromaticum* colonization of the female gut. *Carnobacterium maltaromaticum* improves gut barrier integrity, reduces inflammation –likely contributing to counter CRC development–, and induces the increase of vitamin D production by *F. prausnitzii* (and to a lesser extent by *L. Bacterium*), ultimately resulting in the activation of the vitamin D signaling downstream of the receptor. *Carnobacterium maltaromaticum* could thus be used to boost vitamin D levels in the gut for CRC prevention.

*Cancer cell*, July 2023. [PMID: 37478851](#)

**Multi-omic analyses in the clinical setting for a rapid and accurate patient diagnosis.** The integration of the different innovative research analytical tools –currently mostly employed in a discovery setting– within the clinical testing workflow holds the potential to improve patient diagnosis. A recent study conducted on ill children with rare diseases showed that from a single blood draw, in three days only, the integration of standard genomic testing results (by ultra rapid whole genome sequencing) with data obtained through additional bioinformatic analyses (focusing on short tandem repeats and complex structural variants), gene expression (including splice variants and expression level) and quantitative proteomics enabled to increase the



number of diagnoses and changed the therapeutic approach in 77% of the patients analyzed, ultimately enabling a better patient care.

*Nature Medicine*, July 2023. [PMID: 37291213](#)

**Dissecting intestine heterogeneity.** A single cell-resolved analysis (based on single nucleus RNA, open chromatin, spatial proteomics, imaging) of the human intestine highlights the existence of a varied cell composition along the gut: Different cell types are differently abundant along the gut, same cell types are grouped in small communities –featured by different immunological niches–, and share similar regulatory programs. This study underlines the complexity of the intestine, dissected at single cell spatial resolution.

*Nature*, July 2023. [PMID: 37468586](#)

**Reprogramming macrophages against cancer.** In a preclinical model of Myc overexpressing breast cancer, tumor-associated macrophages (TAMs) can be genetically and dietarily reprogrammed to control tumor growth: In low protein conditions, genetic inactivation of the cytosolic amino acid sensing system in TAMs results in the inhibition of mTORC1 signaling and an accelerated tumor growth. Conversely, in normal protein conditions, the genetic inactivation of the cytosolic amino acid sensing system in TAMs results in the activation of mTORC1 signaling and a decelerated tumor growth. Therefore –following genetic interference with mTORC1 metabolic signaling–, TAM antitumor activity can be modulated by dietarily controlling protein availability.

*Nature*, July 2023. [PMID: 37380769](#)

**The tumor microenvironment in cancer progression.** In head and neck cancer patients' tissues, the abundance of tumor-associated macrophages (TAMs) characterized by specific gene expression programs defined by the mutually exclusive expression of either CXCL9 or SPP1 gene is important in defining the disease course: Patients with higher numbers of TAMs expressing high levels of SPP1 have poorer clinical outcomes, whereas patients with more TAMs characterized by high CXCL9 expression have better clinical outcome. Conversely, the relative abundance of TAMs with M1 or M2 phenotype (commonly defined as being anti- and pro-tumoral, respectively) appears to be not associated with different patient clinical outcomes. The abundance of CXCL9<sup>high</sup> or SPP1<sup>high</sup> TAMs results to be linked to patient outcome also in other cancer types (including liver, ovarian, cervical, thyroid, bladder cancer, melanoma and sarcoma).

*Science*, August 2023. [PMID: 37535729](#).

**A novel approach to modify -in vivo- hematopoietic stem cells (HSCs) by lipid nanoparticle-encapsulated RNA molecules.** The authors proved, in preclinical models, the efficacy of in vivo HSC targeting and editing, by encapsulating a RNA molecule capable of either genetically altering HSCs, correcting a disease mutation, or depleting HSCs, in lipid nanoparticles. Lipid nanoparticles are guided to HSCs by antibodies specifically directed to the CD117 protein expressed on the HSC surface.

*Science*, July 2023. [PMID: 37499029](#).

**The double role of macrophages in the pancreas.** While being protective during pancreatitis, by inducing the remodelling of the extracellular matrix needed to respond to injury and counter inflammation and tissue damage to preserve pancreatic function, tissue-resident macrophage functionality is exploited by cancer cells to support their own growth.

*Nature*, August 2023. [PMID: 37563309](#).

**Exploiting bacteria as living sensors to detect circulating tumor DNA.** The authors exploited the capability of the non-pathogenic *Acinetobacter baylyi* bacteria to easily take up free DNA from

the environment, and engineered them so that they became antibiotic resistant only after taking up (and genomically integrating) DNA released by engineered tumour cells. Employing this approach, they proved that these “bacterial sensors” were able to detect the tumor DNA both in culture and in vivo after delivery in preclinical models of colorectal cancer. They also showed that, in vitro, these bacterial sensors were able to detect natural, non-engineered tumor DNA, containing a cancer-associated mutation in a specific oncogene.

*Science, August 2023. [PMID: 37561843](#).*

**OncoNPC - a machine learning-based tool to infer the tissue of origin of cancers of unknown primary.** About 3-5% of cancer patients have the so-called cancer of unknown primary, which means that the tissue from which the tumor originated cannot be identified, thus preventing an appropriate treatment. OncoNPC is a machine learning-based tool that, being developed on the basis of NGS-based data from 36.445 tumors across 22 cancer types, was able to infer, with high confidence, the tissue of origin of 41.2% tumors of unknown primary. Notably, patients that had received the best treatment according to the tissue of origin as defined by OncoNPC had a better clinical outcome, and many of those patients might have received available genomic-driven therapies.

*Nature medicine, August 2023. [PMID: 37550415](#).*

**Defining transient protein conformations at high time resolution with Cryo-EM.** Researchers have achieved a 5ms-time resolution -way below the typical 100ms- of GroEL:GroES chaperonin complex, enabling the definition of different transient conformations.

*Nature methods, August 2023. [PMID: 37592181](#).*

**A molecular mechanism of cancer immune evasion.** Three membrane proteins -SUSD6, TMEM127, WWP2-, by binding MHC-I (the protein complex involved in antigen presentation and thus T cell activation), negatively regulate T cell activation, enabling cancer cells to escape immune surveillance, both in acute myeloid leukemia and solid cancers: The SUSD6/TMEM127/MHC-I protein complex recruits WWP2, enabling MHC-I ubiquitination and ensuing degradation, ending up in the inhibition of antigen presentation and immune evasion of cancer cells.

*Cell, August 2023. [PMID: 37557169](#).*

**APOBEC3A in drug resistance of lung cancer cells.** Mutations in APOBEC (apolipoprotein B messenger RNA editing catalytic polypeptide-like cytidine deaminase) protein are known to be linked to tumor evolution. A recent study shows that APOBEC3A is induced during lung cancer-targeted therapy, leading to the appearance of therapy-persistent cells, while deletion of APOBEC3A reduces APOBEC mutations and drug resistance of cancer cells, proposing APOBEC3A as a potential novel therapeutic target to prevent or reduce resistance to targeted treatment.

*Nature, August 2023. [PMID: 37407818](#).*

**How does the gut microbiota affect host metabolism?** The gut microbiota is known to affect the host’s metabolism. For instance, an altered gut microbiota is associated with metabolic disorders, including obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. Snhg9 is a long non-coding RNA that works by binding CCAR2 protein and, in turn, inducing the dissociation of CCAR2 from Sirtuin1. Sirtuin1 is an inhibitor of PPARgamma –a key protein in lipid metabolism. When Sirtuin1 is “freed” from CCAR2, it binds and inhibits PPARgamma, resulting in impaired lipid metabolism and absorption (leading to reduced body fat in mice). The gut microbiota affect this mechanism through the interaction with immune cells (myeloid cells and group 3 innate lymphoid cells), in turn inducing a decrease of Snhg9 abundance in intestinal epithelial cells, and foster lipid absorption, ultimately promoting body fat accumulation. The features and bacterial

species of the microbiota involved are still unknown; however, the results suggest the potential of a therapeutic approach of metabolic diseases through the targeting of Snhg9 expression and the microbiota.

*Science, August 2023. [PMID: 37616368](#).*

**Mechanisms of cancer initiation - a review to delve into the role of the gut microbiota.** Cancer results from a number of cell-intrinsic and cell-extrinsic factors. A review in *Nature* delves into the mechanisms underlying the role of the gut microbiota in the onset and progression of cancer and discusses the potential of the microbiota as a diagnostic or therapeutic target as well as its role in cancer prevention.

*Nat Rev Cancer, September 2023. [PMID: 37400581](#).*

**Pharmacologically targeting a common pancreatic cancer mutation influences the tumor microenvironment and induces tumor regression.** 90% of pancreatic cancer patients carry a mutation in the KRAS gene, which is a critical event in cancer onset and maintenance; 45% of them specifically show a G12D mutation. In in vivo preclinical models, the pharmacological inhibition of G12D-mutated KRAS induces tumor regression and affects the immune tumor microenvironment, by increasing –and relying on- intratumoral T cells (while reducing the tumor-promoting myeloid cells). The combined treatment with this molecule and immune checkpoint inhibitors eradicates the tumor and prolongs mouse survival.

*Cancer cell, August 2023. [PMID: 37625401](#).*

**Cell-extrinsic mechanisms related to chromosome instability leading to metastatic dissemination.** Chromosome instability triggers chronic activation of the intracellular cGAS-STING pathway, which directly induces a reprogramming of the tumor microenvironment: Through the modulation of ligand expression downstream of the activated cGAS-STING pathway and cell-cell interaction, chromosome instability contributes to create a pro-metastatic tumor microenvironment (for instance, characterized by the increase of immunosuppressive macrophages) favoring metastatic dissemination. Consistently, cGAS-STING pathway inhibition reduces metastatic dissemination. Mechanistically, differently from acute stimulation/activation of the cGAS-STING pathway, which induces type I interferon-mediated inflammation, chromosome instability-induced chronic cGAS-STING activation induces an adaptation of cancer cells and elicits an ER stress response.

*Nature, August 2023. [PMID: 37612508](#).*

**Detecting brain metastases by analyzing neuronal activity.** Cancer cells in the brain influence synapses nearby, resulting in impaired neuronal activity responsible for the neurocognitive impairment that frequently manifests together with brain metastases. In preclinical models, machine learning-based analyses of changes in neuron electrical activity allowed for the detection of brain metastases, helping in discriminating the different metastasis subtypes (namely derived from brain injection of different tumor cell lines e.g. from different tumor types, such as melanoma, breast or lung cancer), paving the way to the exploitation of electrophysiology-based measurements for non-invasive detection and characterization of brain metastases.

*Cancer cell, August 2023. [PMID: 37652007](#).*

**Interferon e role in ovarian cancer.** Interferon (IFN)e is progressively lost during the development of high grade serous ovarian cancer. By exploiting in vitro and in vivo preclinical models, the authors showed that IFNe exerts an antitumor activity, on one side, by activating antitumor T cells and NK cells and preventing the accumulation of Tregs and suppressor cells,

on the other side, by inducing apoptosis and reducing proliferation of cancer cells. Acting as a tumor suppressor, IFN $\alpha$  progressive loss sustains ovarian cancer development.

*Nature*, August 2023. [PMID: 37587335](#).

**Engineering immunotherapeutic antibodies-targeted epitopes prior to adoptive transplant eradicates leukemia in preclinical models.** The absence of leukemia-specific antigens enabling the precise targeting of leukemic cells while sparing normal progenitor cells prevents the establishment of anti-leukemia therapies maximizing on-target activity and minimizing off-tumor toxicity. By engineering –with a single aminoacid substitution– in normal progenitors the specific regions of plasma membrane proteins FLT3, CD117 (KIT) and CD123 (expressed by both normal progenitors and leukemic cells) that are recognized by immunotherapeutic antibodies, the authors were able to abolish the binding of monoclonal antibodies and CART cells (and thus prevent death of normal cells) without actually removing the gene/protein, thus preserving the downstream intracellular signaling. That allowed to co-infuse donors-derived FLT3-KIT-CD123-engineered normal progenitors and FLT3-KIT-CD123-targeted antibodies, thus enabling to eliminate FLT3-KIT-CD123-expressing leukemia cells while sparing normal, functional progenitors, ultimately reducing side effects. This approach, which can be potentially adapted to target other leukemia cell vulnerabilities, efficiently eradicated acute myeloid leukemia in preclinical models.

*Nature*, August 2023. [PMID: 37648862](#)

**Mechanisms of sex-related differences in glioblastoma progression.** The mechanisms underlying sex-related differences in glioblastoma incidence and outcome are related to the immune system, specifically involving T cells. In males, a faster tumor growth was parallel to overall lower numbers of intratumoral CD8 T cells and higher number of poorly functional (exhausted) T cells, resulting in a better response to (anti-PD1) immunotherapy. The T cell-mediated control of the tumor was partially linked to the KDM6A gene, which is specifically located on the X chromosome.

*Cancer discovery*, September 2023. [PMID: 37378557](#)

**Aging influences the tumor microenvironment.** During aging, the immune system and the extracellular matrix undergo deep changes in structure and function which create a tumor-permissive environment. A recent review details and discusses aging-associated cellular and molecular changes in extracellular matrix, immune system and the crosstalk between the two affecting cancer onset, progression and response to immunotherapy.

*Cancer discovery*, September 2023. [PMID: 37671471](#)

**Repairing DNA double strand breaks during mitosis to maintain genome integrity.** Differently from other double strand repair factors that fix DNA damage, Pol teta works during mitosis. Loss of Pol teta results, indeed, in the loss of genome integrity.

*Nature*, September 2023. [PMID: 37674080](#)

**TFPI2 - playing both as cell-intrinsic and cell extrinsic-factor in glioblastoma progression.** TFPI2 protein promotes glioblastoma cell stemness and supports tumor growth, by directly acting on cancer cells on one side and, once secreted, by promoting microglia infiltration and inducing an immunosuppressive phenotype of microglia cells. In preclinical models, interfering with the pathway regulating microglia activity limits tumor growth and prolongs mouse survival, proposing TFPI2 as a potentially novel therapeutic target in glioblastoma.

*Nature immunology*, September 2023. [PMID: 37667051](#)

**CD300Id: a neutrophil-specific protein as a novel potential target for cancer immunotherapy.**

Upregulation of the neutrophil-specific CD300Id protein in pathologically activated neutrophils (PMN-MDSCs) favors tumor progression, by suppressing intratumoral T cell activity. Consistently, CD300Id knockout inhibits tumor development by reversing -through neutrophil activity- the immune suppressive microenvironment. CD300Id expression levels in human cancer tissues correlates with bad patient outcome.

*Nature*, September 2023. [PMID: 37674079](#)

**DNA methylation levels for pancreatic cancer diagnosis.**

Machine learning approaches based on DNA methylation levels identify pancreatic cancer lesions (Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) from chronic pancreatitis. In particular, six methylation sites on the PKC gene showed 100% diagnostic accuracy both in tissue and in patient-derived circulating DNA. Exploited in a clinical setting, this approach would improve diagnosis with direct significant consequences in patient therapy.

*Gut*, September 2023. [PMID: 37709492](#).

**A novel inhibitor peptide targeting PD1/PDL1 axis.**

Immunotherapy based on antibodies specifically targeting the PD1/PDL1 interaction has shown extremely positive results in oncology. A recent study has identified a non-antibody peptide inhibitor of the PD1/PDL1 axis, with potency comparable to available antibodies.

*Molecular cancer*, September 2023. [PMID: 37679783](#)

**Metabolites released by the microbiota sensitize cancer cells to immune checkpoint inhibitors-based therapy.**

Previous studies showed the link between the gut microbiota and patient response to ICI-based therapy, suggesting the possibility to modulate the microbiota to improve immunotherapy efficacy. ICI-based therapy works by releasing a brake to T cell activity against the tumor, thus resulting in the enhanced antitumor T cell functionality. T cells recognize cancer cells to be eliminated thanks to the presence of specific molecules on the surface of cancer cells –the tumor antigens– associated with (presented by) the HLA-I protein complex. A recent paper shows that metabolites (specifically, phytosphingosine) released by the gut microbiota (specifically, by a strain of *L. paracasei*) results in the upregulation of HLA-I by cancer cells, ultimately increasing cancer cell sensitivity to ICI-based therapy, effectively controlling tumor growth, and prolonging mouse survival.

*Cancer cell*, September 2023. [PMID: 37738976](#).

**Combining anti-PD1 with anti-CTLA4 immunotherapy in anti-PD1-resistant melanoma patients to improve clinical outcome.**

A phase 2 clinical trial showed that, in metastatic melanoma patients whose tumor progressed after initial treatment with anti-PD1 therapy (nivolumab), the combined anti-CTLA4 (ipilimumab) and anti-PD1 (nivolumab) treatment improved progression-free survival as compared to anti-CTLA4 treatment only, with known anti-PD1 and anti-CTLA4-related adverse events.

*Nature medicine*, September 2023. [PMID: 37592104](#).

**Formate supplementation to enhance immune system antitumor activity.**

The tumor microenvironment (TME) (specifically, the low serine levels in the TME) contributes to the reduced activity (exhaustion) of T cells against the tumor, by reducing T cell (1 carbon) metabolism. Supplementation of formate (intermediate of 1C metabolism) enhances T cell functionality –through the modification of T cell gene expression. Consistently, Formate supplementation along with anti-PD1 therapy enhances T cell antitumor activity and tumor clearance, offering a novel potential therapeutic strategy to improve immunotherapy efficacy.

*Cancer discovery*, September 2023. [PMID: 37728660](#).

**Lactobacillus gallinarum improves anti-PD1 treatment efficacy against colorectal cancer (CRC).** The authors showed, in preclinical CRC models, that *L. gallinarum* improved anti-PD1 efficacy, by reducing Tregs inside the tumor and increasing CD8 T cells activity, through the *L. gallinarum*-produced metabolite indole-3-carboxylic acid and the inhibition of IDO1/Kyn/AHR axis in cancer cells.

*Gut*, September 2023. [PMID: 37770127](#).

**The role of macrophages in metastases.** By exploiting single cell data and spatial information of breast cancer metastases in the lung, the authors described, in preclinical models, the metastases-infiltrating immune cell compartment, from the pre metastatic lesions (namely, prior to primary tumor resection) to the established, evident metastases, both in the metastasis core and at the metastasis invasive margin.

*Cancer discovery*, September 2023. [PMID: 37756565](#).

**How does an altered cancer metabolism foster tumorigenesis?** In patients with liver cancer (hepatocellular carcinoma), the increased arginine uptake by tumor cells result in higher intracellular arginine concentration that modifies tumor cell gene expression and reprograms cancer cell metabolism (which in turn further enhances arginine uptake), ultimately promoting tumor growth.

*Cell*, September 2023. [PMID: 37804830](#).

**A novel immune checkpoint inhibitor to foster the antitumor activity of the immune system.**

A novel molecule inhibiting tyrosine phosphatase PTPN2 and PTPN1 –which are key regulators of inflammation– induces a potent antitumor immune response in preclinical cancer models resistant to PD1 blockade, by promoting NK and CD8 T cells activity. The molecule is currently being evaluated in a clinical setting for the treatment of advanced solid tumors.

*Nature*, October 2023. [PMID: 37794185](#).

**Epigenetic regulation in MLL rearrangements-induced leukemia.** Histone H3 methylation (H3K9me1/2) levels –resulting from the coordinated activity of demethylating and methylating enzymes– control MLL amplification and translocation that is frequent in leukemia: Increased methylation promotes MLL rearrangement. Being modulated by epigenetic regulators, MLL rearrangements could be potentially pharmaceutically treated.

*Cell*, September 2023. [PMID: 37788669](#).

**Single cell resolution, spatial, mass spectrometry-based proteomic analysis of mouse liver.**

Single cell analyses allow to resolve tissue heterogeneity. By integrating imaging, AI-based segmentation of individual cells in a tissue, laser microdissection and mass spectrometry, researchers developed a tool that enabled them to profile the proteome of murine hepatocytes and identify, at single cell resolution (over 1700 proteins per cell), spatially differentially distributed proteins within the tissue.

*Nature methods*, October 2023. [PMID: 37783884](#)

**The role of macrophages in metastases.** By exploiting single cell data and spatial information of breast cancer metastases in the lung, the authors described, in preclinical models, the metastases-infiltrating immune cell compartment, from the pre metastatic lesions (namely, prior to primary tumor resection) to the established, evident metastases, both in the metastasis core and at the metastasis invasive margin.

*Cancer discovery*, September 2023. [PMID: 37756565](#).

**An assay to reveal clinically relevant information based on the epigenomic profiling of blood samples.** By analyzing histone modifications and DNA methylations in (1ml only of) plasma samples from patients with 15 different cancer types in advanced stage, the authors set up a tool to infer features commonly found only in tumor tissues, such as expression levels of diagnostic markers and drug targets, as well as define epigenetic-related mechanisms of resistance.

*Nature medicine, October 2023. [PMID: 37865722](#).*

**Exploiting engineered macrophages to defeat liver metastases.** Liver macrophages engineered through intravenous injection of a lentiviral-based vector promoting the expression and the safe release of IFN $\alpha$  efficiently slowed down pancreatic and liver cancer metastasis growth and prevented metastasis seeding in in vivo preclinical models, by fostering the antitumor immune system activity. When combined with immune checkpoint blockade (anti-CTLA4 treatment), this approach resulted in the complete eradication of liver metastases.

*Cancer cell, October 2023. [PMID: 37863068](#).*

**Lactobacillus iners is associated with chemo- and radio- therapy resistance of cervical cancer cells.** The microbiome affects tumor progression, either directly (the tumor microbiome) or indirectly (e.g. the gut microbiome) through the release of metabolites and the modulation of the immune system. By analyzing gut and tumor microbiome of cervical cancer patients, during and after therapy, researchers found that gut abundance of *Lactobacillus iners* is associated with initial therapy response (but not with patient survival), while intratumor abundance of *Lactobacillus iners* is associated with therapy resistance and reduced patient survival. Moreover, in vitro incubation of cancer cells with *Lactobacillus iners* induced cancer cell resistance, by modifying cancer cell gene expression and tumor metabolism (and increasing L-Lactate production).

*Cancer cell, October 2023. [PMID: 37863066](#).*

**Dietary interventions modify blood metabolome.** Results of a clinical trial in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation showed that administration of a specific dietary prebiotic (namely, a compound stimulating growth and activity of probiotics - the living microorganisms in the gut) increases gut microbiota diversity and the abundance of butyrate-producing bacteria, resulting in changes in blood metabolite composition; in particular, butyrate metabolite levels increased in the blood as well as in the gut. The dietary intervention was feasible and well-tolerated. Future investigations will unveil whether, by modifying the microbiota of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, this specific prebiotic administration can influence and ameliorate symptoms of graft-vs-host disease.

*Nature medicine, October 2023. [PMID: 37857710](#).*



# QUESTO MESE DIAMO IL BENVENUTO THIS MONTH WE WELCOME

**Abbati Brunazzi Giacomo**, Visiting Scientist, Pelicci Lab  
**Aresta Giusi**, Technician, Minucci Lab  
**Bezerra Salaviza Miriam Gabriela**, PhD Student, Chiocca Lab  
**Calandriello Clelia**, PhD Student, Mapelli Lab  
**Castagna Francesco**, PhD Student, Mapelli Lab  
**Celikag Meral**, PhD Student, Mitro Lab  
**Cordone Sara**, Temporary, Santaguida Lab  
**Cugliari Giovanni**, Scientist, Gandini Group  
**D'Agnelli Alessandro**, PhD Student, Experimental Genomic Unit  
**Karan Jyotsna**, PhD Student, Scaffidi Lab  
**Lucini Paioni Alessandro**, PhD Student, Nezi Lab  
**Magri Paolo**, PhD Student, Pasini Lab  
**Marinero Adriana**, PhD Student, Pelicci G lab  
**Nardella Luca**, Post doc, Di Fiore Lab  
**Pistoni Laura**, PhD Student, Minucci Lab  
**Polimeno Alice**, Undergraduate Student, PG Pelicci Lab  
**Pospelova Iunona**, PhD Student, Scaffidi Lab  
**Provasi Chiara**, PhD Student, Bonaldi Lab  
**Rainone Marta**, Temporary, Santaguida Lab  
**Stabellini Lucrezia**, PhD Student, Pelicci PG Lab  
**Tirioni Giulia**, Undergraduate Student, Mitro Lab



#### Cover image (by Luigi Scietti):

**ENG:** "Inhibitory hug": crystal structure depiction of the BFT3 toxin, a protease secreted by the enterotoxigenic bacterium *Bacterioides fragilis*. A molecular arm protrudes from the regulatory domain (in pink) and inhibits the active domain by closing its active site.

**ITA:** "Abbraccio inibitorio": raffigurazione della struttura cristallografica della tossina BFT3, una proteasi secreta dal batterio enterotossigenico *Bacterioides fragilis*. Un braccio molecolare protrude dal dominio regolatorio (in rosa) e inibisce il dominio attivo chiudendone il suo sito attivo.

#### Luigi Scietti:

Luigi Scietti is the coordinator of the Biochemistry and Structural Biology Unit (BSU) at the European Institute of Oncology (IEO) in Milan. His research activity yielded (among the others) the first three-dimensional structure of a human collagen lysyl-hydroxylase (LH3). In 2021 he joined IEO as coordinator of the Biochemistry and Structural Biology Unit (BSU). Luigi's activities allowed the set-up of the CryoEM pipelines at IEO and are now focussed in importing and implementing the latest technologies in protein production and integrative protein structure determination.

#### Graphic by:

Greta Mostarda (IEO communication office).

page 6 and 55 – Image by Freepik; page 15 and 64 – Image by kjpargeter on Freepik; page 17 and 65 – Image by Racool\_studio on Freepik; page 23 and 70 – Image by Freepik; page 28, 31, 76 and 79 – Image by brgf on Freepik.

#### Content writing and revision:

Stefania Averaimo, Tiziana Bonaldi, Susanna Chiocca, Federica Facciotti, Sara Gandini, Patrizia Gnagnarella, Luigi Nezi, Giuliana Pelicci, Francesco Pileri, Paola Scaffidi, Martin Schaefer, Nicola Segata, Sara Sigismund (Department of Experimental Oncology of the European Institute of Oncology, IEO), Emanuela Ottolina (IEO communication office).