

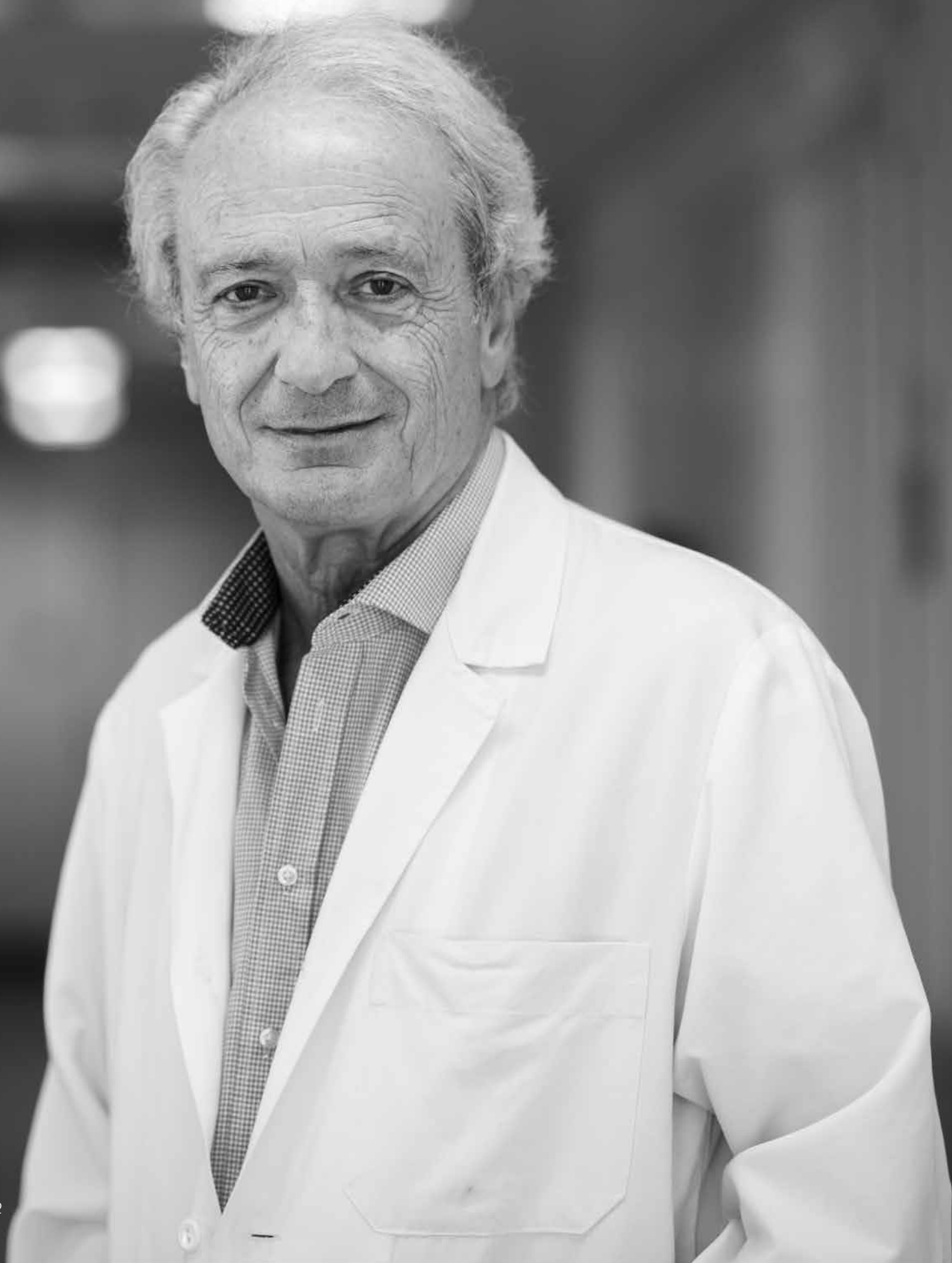
# IOR Rapporto scientifico Scientific Report





**Sommario**  
**Content**

|    |                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------|
| 2  | <b>Prefazione</b><br><b>Foreword</b>                      |
| 12 | <b>Gruppi di ricerca</b><br><b>Research Groups</b>        |
| 30 | <b>Persone</b><br><b>People</b>                           |
| 34 | <b>Dati finanziari 2019</b><br><b>Financial Data 2019</b> |
| 40 | <b>Pubblicazioni 2019</b><br><b>Publications 2019</b>     |



Per l'Istituto oncologico di ricerca (IOR) il 2019 è stato un anno di ulteriore sviluppo, anche se abbiamo ormai raggiunto un'andatura di crociera. Tutti ci stiamo preparando per il prossimo "balzo in avanti", rappresentato dal nuovo edificio di ricerca IRB-IOR-EOC, nel quale entreremo nel 2021. A quel momento avremo a disposizione, oltre che molto più spazio, un notevole potenziamento delle tecnologie di ricerca. È ferma intenzione della nostra Fondazione di arrivare entro il 2023 ad otto-nove gruppi di ricerca, contro i cinque che avevamo nel 2018.

A metà del 2019 ha iniziato l'attività un nuovo gruppo sotto la direzione della Dr.ssa Arianna Calcinotto, PhD, che si dedica a studiare in particolare l'immunologia tumorale in relazione con il carcinoma del seno. Non ho dubbi che anche questo gruppo sarà ben presto in grado di pubblicare importanti risultati.

Nel corso del 2019 i nostri due Group Leaders Dr. Davide Rossi e Dr. Francesco Bertoni hanno conseguito il titolo di Professore alla Facoltà di scienze biomediche dell'Università della Svizzera italiana. La nostra interazione con questa facoltà diventa sempre più stretta, anche per il grosso successo che sta ottenendo il nostro International PhD program in Cancer Biology and Oncology, che era stato lanciato nel 2017.

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

Lo sviluppo importante delle nostre ricerche nonché il miglioramento continuo della qualità del lavoro svolto dai nostri gruppi sono stati certificati dal Scientific Advisory Board, che sotto la direzione del Prof. Riccardo Dalla Favera ha effettuato una site-visit il 18-19 novembre 2019. I commissari si sono dimostrati estremamente soddisfatti. All'inizio di dicembre abbiamo poi avuto la visita dei rappresentanti del Consiglio Svizzero della Scienza, venuti a valutare la situazione a proposito della nostra richiesta alla Segreteria di Stato per la formazione, la ricerca e l'innovazione (SEFRI) per quanto riguarda i finanziamenti 2021-2024. In base all'Articolo 15 della Legge federale, questo finanziamento sulla ricerca continuerà a complemento di quanto riceviamo in base alla Legge federale di sostegno alle ricerche delle università, dove quest'ultimo importo è proporzionale al numero di grants competitivi che riusciamo ad ottenere, soprattutto dal Fondo Nazionale e dall'Unione Europea.

A questo punto vorrei ringraziare il Dr. Carlo Catapano per il lavoro come Direttore dell'Istituto e tutti i membri del Consiglio

di Fondazione per il loro costante sostegno. Un ringraziamento molto particolare va anche ai membri uscenti del Consiglio di Fondazione.

Durante il 2019 il Dr. Fabrizio Barazzoni, per moltissimi anni Capo dell'Area medica della Direzione Generale EOC, è stato pensionato per ragioni anagrafiche ed ha quindi abbandonato il nostro Consiglio di Fondazione, dove era uno dei due rappresentanti ufficiali di EOC. Il Dr. Barazzoni è sempre stato un personaggio fondamentale per la nostra Fondazione, non da ultimo perché ci ha aiutati in momenti non semplici, come quando i nostri laboratori di ricerca hanno dovuto uscire dall'amministrazione di EOC. A lui vanno quindi dei sinceri ringraziamenti: sin da quando abbiamo creato il Comitato direttivo egli ne è stato membro, ed è ora stato sostituito dal Prof. Michele Ghielmini, nuovo Responsabile per l'Area di ricerca di EOC, il cui posto nel Consiglio di Fondazione è stato rilevato dalla Prof. Silke Gillesen Sommer, nuova Direttrice medica e scientifica dello IOSI.

Di grande aiuto c'è stato sempre anche il Signor Aris Mozzini, rappresentante nel nostro consesso del Governo ticinese, che ci ha sempre guidati con mano esperta nei meandri della burocrazia cantonale e federale, anche come membro del nostro Consiglio direttivo, nel quale ora è stato sostituito dal Dr. Florian Marxer.

Ancora più calorosamente ringrazio il Signor Emilio Camponovo, che da ormai quasi 40 anni ha sempre sostenuto materialmente e moralmente la ricerca dello IOSI e dello IOR e che ha partecipato e seguito da vicino tutte le vicende della nostra Fondazione, sin dalla sua creazione.

Concludendo, a nome del Consiglio di Fondazione e di tutti i ricercatori dello IOR, rinnovo la nostra gratitudine a diversi sponsors, in particolare alla Signora Flora Gruner, che continua a sostenerci con una serie di generosissime donazioni, senza le quali una parte importante dei nostri progetti non sarebbe possibili. Un grazie particolare vada anche alla Fondazione IBSA, alla sua coordinatrice Dr.ssa Silvia Misiti e all'Ing. Licenziati, CEO di IBSA, per il finanziamento concessoci a favore dell'International PhD Program in Cancer Biology and Oncology.

For the Institute of Oncology Research (IOR) 2019 was a year of further development, although we have now reached a cruising pace. We are of course all preparing intensively for the next “step forward”, represented by the new research building IRB-IOR-EOC, which we will enter during 2021. At that time, we will not only have much more space at our disposal, but also a considerable strengthening of our research technologies. It is our Foundation’s firm intention to have eight to nine research groups by 2023, compared to the five we had in 2018.

In 2019, a new group, dedicated to the study of tumour immunology in relation to breast cancer, began its activity under the direction of Dr. Arianna Calcinotto, PhD. I have no doubt that this group will soon be able to publish important results.

During 2019, Group Leaders Dr. Davide Rossi and Dr. Francesco Bertoni obtained the title of Professor at the Faculty of Biomedical Sciences of the Università della Svizzera italiana.

Our interaction with this faculty is becoming increasingly close, also due to the great success of our International PhD Program in Cancer Biology and Oncology, which was launched in 2017.

As can be appreciated from the reports of the individual research groups, also this year our researchers have been able to produce important publications in several high impact factor journals and obtain significant competitive grants both at national (National Research Fund, Oncosuisse, etc.) and international (European Union in particular) level.

The important development of our research as well as the progressive improvement of the quality of the work carried out by our groups was certified by our international Advisory Board, which, under the direction of Prof. Riccardo Dalla Favera, visited the Institute on 18-19 November 2019. The Commissioners were extremely satisfied. In December, we then had an official visit from representatives of the Swiss Science Council, who came to evaluate the situation regarding our application to the Federal Secretariat for Research (SERI) for funding in the period 2021-2024. Funding will continue under Article 15 of the Federal Law on Research and complement what we already receive under the Federal Law on Research Support for Universities, where the latter amount is proportional to the number of competitive grants we are able to obtain mainly from the Swiss National Fund and the European Union.

At this point, I would like to thank Dr. Carlo Catapano for his work as Director of the Institute and all the members of the Foundation Board of Trustees for their constant support.

A special thank you goes also to the outgoing members of the Foundation Board: Dr. Barazzoni, Mr. Mozzini and Mr. Camponovo.

During 2019, Dr. Fabrizio Barazzoni, for many years Head of the Medical Area of EOC, reached retirement age and had to leave our Foundation Board, where he was one of the two official representatives of EOC. Dr. Barazzoni was a central figure, especially thanks to his support in challenging moments, for example when our research laboratories had to leave the administration of EOC. He was also a member of the Executive Committee ever since this committee was created. In the latter role, he has now been replaced by Prof. Michele Ghielmini, the new Head of the Research and Academic Area of EOC. The place of Prof. Ghielmini in the Foundation Board has been taken over by Prof. Silke Gillessen Sommer, Medical and Scientific Director of IOSI as of January 2020.

Mr. Aris Mozzini, the representative of the Ticino government in our Board, was always very helpful for our Foundation: as a member of our Executive Committee, he always guided us with expert hands in the meanders of cantonal and federal bureaucracy. Mr. Mozzini has been now replaced with Lawyer Florian Marxer.

In conclusion, I would like to warmly thank Mr. Emilio Camponovo, who for almost 40 years materially and morally supported IOSI and IOR research on lymphomas and who always participated all the events of our Foundation since its creation.

Finally, on behalf of the Foundation Board of Trustees and in the name of all IOR researchers, I renew my gratitude to several sponsors, in particular Mrs. Flora Gruner, who continues to support us with a series of very generous donations. Special thanks goes also to the IBSA Foundation for Scientific Research, to its coordinator Dr. Silvia Misiti and to Eng. Licenziati, CEO of IBSA, for the funding granted to us for the International PhD Program in Cancer Biology and Oncology.





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



**Il 2019 è stato un ulteriore anno di espansione per l'Istituto oncologico di ricerca. Più di 100 persone, tra ricercatori, post-dottorandi, studenti di master e di dottorato, hanno lavorato presso lo IOR conducendo le loro ricerche su dozzine di eccellenti progetti. L'espansione dell'insieme delle attività di ricerca e accademiche è stata notevole. Abbiamo visto un aumento del numero e della qualità dei progetti finanziati. L'Istituto ha ospitato un numero sempre in crescita di ricercatori in visita e studenti da altri centri di ricerca e università. Inoltre, la serie di conferenze nell'ambito del PhD in Cancer Biology and Oncology e i seminari IOR con oratori di eccellenza offre un ambiente altamente dinamico per la formazione accademica di giovani ricercatori e studenti. La ricerca presso lo IOR è organizzata in due programmi principali: uno centrato su linfomi e leucemie e l'altro sui tumori solidi come il carcinoma prostatico e mammario. È importante sottolineare che oltre il 50% del budget annuale di IOR per il 2019 proviene da finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti competitivamente dal Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca, dalla Lega Svizzera contro il Cancro, dalla Fondazione Ticinese per la Ricerca sul Cancro e dal Consiglio Europeo della Ricerca. In entrambi i programmi di ricerca, l'attività spazia dalla biologia di base agli studi preclinici, traslazionali e clinici integrando una varietà di tecnologie e metodi all'avanguardia. L'obiettivo comune è il miglioramento dell'assistenza ai malati di cancro promuovendo nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.**

**2019 has been a year of further expansion for the Institute of Oncology Research. About 100 people, between researchers, postdoctoral fellows, doctoral and master students, have been working at the IOR conducting their research on dozens of outstanding projects. The spread of both research and academic activities has considerably expanded. We have seen an increase of the number and quality of the funded projects. Furthermore, the Institute has hosted increasing numbers of visiting scientists and students during the year. The series of lectures within the PhD in Cancer Biology and Oncology and the IOR seminars with the excellent national and international speakers has provided a highly dynamic environment for training young scientists and students.**

**The research at the IOR runs in two main programs: one focusing on haematological malignancies and lymphomas and the other dealing with solid tumours such as prostate and breast cancer. Notably, more than 50% of IOR annual budget for 2019 came from competitive grants from the Swiss National Science Foundation, the Swiss Cancer League, the Fondazione Ticinese per la Ricerca sul Cancro and the European Research Council. In both programs, research spans from basic biology to preclinical, translational and clinical studies integrating a variety of state-of-the-art technologies and methodological approaches. The common objective is the improvement of care of cancer patients by promoting new diagnostic and treatment strategies.**









Il Prof. Alimonti, Direttore del Laboratorio di Oncologia molecolare, è uno scienziato attivo nel campo della ricerca di base e clinica. Ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Roma "La Sapienza" e la specializzazione in Oncologia all'Istituto Nazionale Tumori di Roma. Ha completato il suo PostDoc in biologia, prima al Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) e poi presso l'Harvard Medical School (Boston). Nel 2011 è diventato Direttore del Laboratorio di Oncologia molecolare a IOR. Nel 2011 ha conseguito lo Swiss Bridge Award e l'ERC starting grant. Autore di molte pubblicazioni nelle maggiori riviste scientifiche (Nature, Cell, Nature Genetics), il suo maggiore contributo è stata l'identificazione del ruolo della senescenza cellulare nel cancro e la scoperta di un approccio terapeutico basato sull'induzione della senescenza cellulare e della risposta immunitaria contro il tumore. Recentemente ha identificato un tipo di cellula immunitaria, le cellule mieloidi soppressorie, in grado di promuovere la progressione del tumore prostatico e la resistenza alle terapie standard. Nel 2015 il Prof. Alimonti ha ricevuto il J. Steiner Cancer Research Award e conseguito un secondo ERC grant (ERCcog). Nel 2018 ha vinto il Pfizer Award in Oncology e nel 2019 il premio Robert Wenner della Lega Svizzera contro il Cancro. Dal 2017 è Professore ordinario di Oncologia presso l'USI e Professore ordinario di Farmacologia presso l'Università di Padova. Dal 2019 è Professore ordinario di Oncologia sperimentale presso l'ETH di Zurigo.

Prof. Andrea Alimonti, Group Leader of Molecular Oncology at IOR, is an awarded clinical and research scientist. He received his MD degree from the University of Rome "La Sapienza" and his medical and surgical training in oncology from the National Cancer Institute of Rome. He completed a postdoctoral fellowship in cancer biology, first at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) and then at the Harvard Medical School (Boston). In 2011 he joined IOR as head of the Molecular Oncology group. In 2011 he was awarded the Swiss Bridge Award and an ERC starting grant. Author of several clinical and basic research publications in major scientific journals (Nature, Cell, Nature Genetics), his major scientific contribution is the identification of the role played by cellular senescence in cancer and the discovery of a therapeutic approach based on the enhancement of cellular senescence and tumour immune response. Recently he has also identified a type of immune cell, named myeloid-derived suppressor cells, as cause of tumour progression and treatment resistance. In 2015 Prof. Alimonti received the J. Steiner Cancer Research Award. In 2015 he also won a second ERC grant (ERCcog). In 2018 was awarded with the Pfizer Award in Oncology and in 2019 with the prestigious Robert Wenner Award of the Swiss Cancer League. Since 2017, he is Full Professor of Oncology at USI and Full Professor of Pharmacology at the University of Padova. In 2019 he also became Professor of Experimental Oncology at the ETH of Zurich.





### Tema della ricerca

Il laboratorio è impegnato nell'identificazione di nuove terapie sperimentali basate sull'attivazione della senescenza nelle cellule tumorali e su immunoterapie mirate contro le cellule mieloidi infiltranti in tumori della prostata. In due studi pubblicati su Nature, il team ha trovato che le cellule MDSCs granulocitiche, un sottotipo di cellule mieloidi infiltranti i tumori, possono promuovere la resistenza alla terapia di soppressione androgenica. Le ricerche hanno evidenziato che le cellule MDSCs producono nel microambiente tumorale IL23, che funziona come un regolatore del pathway androgenico. Il team ha trovato che IL23 è l'interleuchina più abbondante nel sangue dei pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) e che le cellule MDSCs si accumulano nelle metastasi di pazienti affetti da CRPC. Composti che bloccano il reclutamento di MDSCs o antagonizzano IL23 promuovono un'inibizione della crescita tumorale, specialmente quando combinati con enzalutamide, uno dei farmaci più comunemente usati nei pazienti affetti da CRPC. Dato che gli anticorpi che bloccano IL23 sono già presenti in clinica per il trattamento di alcune malattie autoimmuni, questi dati hanno consentito di attivare due studi clinici di fase I che valutano la tollerabilità e l'efficacia di composti che bloccano le MDSCs e IL23. Infine il gruppo ha iniziato uno studio per valutare se le MDSCs circolanti possono essere usate come biomarcatori per predire la risposta alle terapie di pazienti affetti da CRPC e se il microbiota intestinale è in grado di istruire la risposta immunitaria anti-tumorale.

Il team ha inoltre completato gli screenings per l'identificazione di composti pro-senescenti e senolitici al fine di valutare se questi composti sono in grado di aumentare la risposta immunitaria anti-tumorale. Grazie ai modelli è stato completato l'immunofenotipo dei tumori prostatici, in parallelo alle analisi dei profili polisomiali per l'identificazione di fattori secreti, recettori e checkpoints in grado di promuovere il reclutamento nei tumori delle MDSCs o attivarne la funzione. È stato possibile individuare nuove terapie basate sull'inibizione della traduzione di fattori secreti dalle cellule tumorali in grado di promuovere una risposta immunitaria anti-tumorale.

Infine il laboratorio si è focalizzato sulla creazione di modelli in grado di sviluppare tumori prostatici metastatici. Uno di questi modelli, il Pten pc<sup>-/-</sup>, CDCP1<sup>+</sup>, ha consentito di testare l'efficacia di nuovi anticorpi monoclonali in grado di inibire CDCP1, uno dei principali oncogeni coinvolti nello sviluppo di metastasi da carcinoma prostatico. Questa ricerca ha permesso anche la creazione di una biotech che si occupa dello sviluppo pre-clinico di un anticorpo in grado di targettare CDCP1.

### Research Focus

The research group of Prof. Alimonti focuses on the identification of novel experimental therapies based on senescence enhancement and a novel type of immunotherapy that target tumour infiltrating myeloid cells. In a recent study published in Nature, the research team found that granulocytic MDSCs, a subtype of tumour infiltrating myeloid cells, can promote castration-resistance in different models of prostate cancer by secreting in the tumour microenvironment IL23, a regulator of the androgen receptor pathway. The team found that IL23 is the most abundant interleukins in the blood of patients affected by castration-resistant prostate cancer (CRPC) and that MDSCs accumulate in the metastasis of CRPC patients. Treatment with compounds that block the recruitment of MDSCs or antagonise IL23 was associated to a strong anti-tumour response and enhanced the efficacy of enzalutamide, a standard of therapy for CRPC patients. Since antibodies that block IL23 are clinically approved for the treatment of autoimmune conditions, our finding opens the possibility to treat castration-resistant prostate cancer patients with these antibodies. This new research, together with our previous finding that MDSCs can antagonise senescence in tumours treated with chemotherapy, has led to open different clinical studies assessing the tolerability, efficacy of compounds that block MDSCs or IL23. Finally, the team has set up and approved a clinical protocol to prospectively assess whether MDSCs determination in patients' blood and tumours can be used as a biomarker to predict the clinical outcome of prostate cancer patients and to assess whether the gut microbiota can modulate the function of tumour-infiltrating MDSCs.

The team has also recently completed the immunophenotype of prostate tumours of different genetic backgrounds, in parallel to the polysome profile analysis of these tumours in order to identify novel secreted factors, receptors and checkpoints that can modulate the tumour immune response. This analysis has allowed the team to identify novel therapies that can block the tumour secretion of chemokines recruiting MDSCs thereby activating the tumour immune response.

Finally, the team has focused on the identification of genes that can promote metastatic prostate cancer and has generated two models that develop metastases in vivo. One of these models the Pten pc<sup>-/-</sup>, CDCP1<sup>+</sup> has also allowed to test in vivo the efficacy of a novel antibodies and immunoliposomes targeting and degrading CDCP1, a major oncogene involved in prostate cancer metastases. This research has allowed Prof. Alimonti and IOR to create a biotech company that is trying to implement in the clinic the use of these antibodies.



Il Prof. Dr. med. Francesco Bertoni è Direttore del Laboratorio di Genomica dei linfomi presso l'Istituto oncologico di ricerca e Vicedirettore dell'Istituto. Le sue aree di ricerca sono i nuovi farmaci per i linfomi e la genomica di queste patologie.

Il Prof. Bertoni si è formato presso l'Università degli Studi di Milano dove ha ottenuto la laurea in Medicina nel 1994 e la specializzazione in Oncologia Medica nel 1998. Durante la sua formazione e carriera ha lavorato a Milano (Ospedale Maggiore Policlinico e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri), Londra (Institute of Child Health e The Barts and The London) e Ticino (Servizio Oncologico Cantonale). Dal 2003 Bertoni è il responsabile del gruppo in Genomica dei Linfomi allo IOR (Laboratorio di Oncologia sperimentale dello IOSI fino al 2011). Dal 2007, Bertoni è il Vicedirettore di IOR del quale è stato anche responsabile della Unità di genomica fino al giugno 2017. Dal febbraio 2019 è Professore all'USI.

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

Il Prof. Bertoni è autore o co-autore di oltre 200 articoli originali, oltre 50 editoriali o reviews, 20 capitoli di libri, e numerosi abstracts a conferenze nazionali o internazionali. È anche l'editore di Hematological Oncology e dal 2019 è Presidente del Comitato Organizzativo locale dell'International Conference on Malignant Lymphoma (ICML).

Prof. Francesco Bertoni is Group Leader of the Lymphoma Genomics group at IOR and the Institute deputy director. His research topics are the development of new anti-lymphoma compounds and lymphoma genomics. Bertoni obtained a Medical Degree magna cum laude (1994) and the Medical Oncology Specialty (1998) from the State University of Milan. During his career he worked in Milan (Ospedale Maggiore Policlinico and "Mario Negri" Institute of Pharmacological Research), London (Institute of Child Health and The Barts and The London) and in Ticino (Servizio Oncologico Cantonale). Since 2003 Prof. Bertoni is the head of the Lymphoma Genomics group at IOR (IOSI Laboratory of Experimental Oncology until 2011). Since 2007 he is the deputy director of the Institute of which he was also responsible for the Genomics Unit until June 2017. Since February 2019 he is Professor at USI.

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

Prof. Bertoni is the author or co-author of over 200 original papers, over 50 editorials or invited reviews, 20 book sections, one edited book and several abstracts at national and international meetings. Since January 2009 Prof. Bertoni is the Editor-in-Chief of Hematological Oncology and, since 2019, President of the Local Organizing Committee of the International Conference on Malignant Lymphoma (ICML).

### Tema della ricerca

Dopo aver dimostrato che i fattori di trascrizione ETS sono importanti per i linfomi, il gruppo ha avviato una collaborazione con il gruppo guidato dal Prof. Toretsky a Washington DC (USA) per portare al linfoma alcune molecole, inizialmente sviluppate per il sarcoma di Ewing. YK-4-279 e il suo derivato clinico TK-216 hanno dimostrato una forte attività anti-linfoma. Il lavoro, uscito su *Clinical Cancer Research*, ha dimostrato che YK-4-279 e il suo derivato clinico TK-216 hanno una forte attività anti-linfoma e quest'ultimo appare legato al blocco dell'interazione di alcuni fattori ETS con altre proteine. TK-216 è ora nella sua prima valutazione clinica per i pazienti con sarcoma di Ewing recidivo/refrattario. I risultati del nostro studio suggeriscono la progettazione di uno studio clinico anche per i pazienti con linfoma. Gli antibody-drug conjugates (ADCs) sono un approccio terapeutico molto promettente in quanto permettono di portare molecole altamente citotossiche direttamente alle cellule che presentano uno specifico antigene riconosciuto dall'anticorpo al quale il composto è legato. In questi anni stiamo lavorando molto con questa classe di composti. Nel 2019 è stato pubblicato su *Haematologica* un primo lavoro nel quale abbiamo descritto huB4-DGN462 che riconosce il CD19, un antigene specifico per le cellule B. Abbiamo dimostrato che huB4-DGN462 ha attività anti-tumorale maggiore del coltuximab ravtansine (SAR3419), un ADC già in clinica per i linfomi. mTOR è una chinasi spesso aberrantemente attivata in cellule tumorali in quanto centrale nella regolazione della crescita cellulare e del metabolismo. Si presenta in due complessi, TORC1 e TORC2, che si differenziano per la presenza di proteine diverse. La prima generazione di inibitori, come la rapamicina, il temsirolimus o l'everolimus, inibiscono solo TORC1. Il lavoro uscito su *Cancers* presenta un nuovo composto (PQR620), capace di inibire sia TORC1 che TORC2 ed anche di passare la barriera emato-encefalica. PQR620 mostra una forte attività anti-linfoma come agente singolo, che viene potenziata dalla combinazione con altri composti, quali l'inibitore di BCL2 venetoclax. Per quanto riguarda la genomica, un lavoro uscito su *Blood Advances*, in collaborazione con F. Forconi dell'Università di Southampton, ha riportato il metiloma della leucemia a cellule capellute, paragonandolo con altre cellule B patologiche ma anche normali ed evidenziando geni e meccanismi che appaiono deregolati specificatamente nella malattia. In un altro lavoro pubblicato su *Haematologica*, sono stati studiati i linfomi di tipo MALT, identificando una serie di lesioni genetiche che colpiscono pathways come BCR, NFkB, Notch ed enzimi che regolano la struttura della cromatina.

### Research Focus

After having demonstrated that ETS factors are important for lymphomas, the research group started a collaboration with the group led by Prof. Toretsky in Washington DC (USA) to bring some molecules, initially developed for Ewing sarcoma, to lymphoma. YK-4-279 and its clinical derivative TK-216 have shown strong anti-lymphoma activity. The paper, published in *Clinical Cancer Research*, demonstrated that YK-4-279 and its clinical derivative TK-216 have strong anti-lymphoma activity and the latter appears linked with the block of the interaction of some ETS factors (at least SPIB and SPI1) with other proteins. TK-216 is now in its early clinical evaluation for patients with relapsed/refractory Ewing Sarcoma. The results of the study performed in Bellinzona suggest the design of a clinical study for patients with lymphoma.

Antibody-drug conjugates (ADCs) are an effective therapeutic modality to deliver potent cytotoxic molecules to tumour cells bearing a specific antigen. A paper published in *Haematologica* presented a novel anti-CD19 ADC huB4-DGN462, characterised for its anti-lymphoma activity in our lab. huB4-DGN462 has an improved activity when compared with coltuximab ravtansine (SAR3419), an anti-CD19 ADC already in the clinics.

mTOR is an atypical serine/threonine kinase often aberrantly activated in cancer cells because it is central in the regulation of cellular growth and metabolism. It is present in two complexes, TORC1 and TORC2, which differ for the presence of additional proteins. The first generation of mTOR inhibitors, such as rapamycin, temsirolimus, and everolimus, inhibit only TORC1. A paper published in *Cancers* reported the anti-tumour activity of the brain penetrant dual TORC1/2 inhibitor PQR620. PQR620 as single agent has an anti-tumour activity in lymphomas but this effect is largely cytostatic. However, the combination with the BCL2 inhibitor venetoclax led to cytotoxicity, which was also confirmed in xenograft models. The data support further evaluation of PQR620 as a single agent or in combination with venetoclax. Finally, a paper published in *Blood Advances* together with F. Forconi from the University of Southampton, reported the methylome of classic hairy cell leukemia (HCL), allowing a comparison with other B-cell tumour entities and normal peripheral blood B cells at different stages of differentiation. A specific methylation signature of hairy cell leukemia, distinct from each B-cell tumour entity, including the closest entity, splenic marginal zone lymphoma could be identified. In a second manuscript, published in *Haematologica*, the team showed how MALT lymphoma is characterised by frequent lesions affecting chromatin remodeling, BCR/Nf-kB and NOTCH pathways.

La Dr. Arianna Calcinotto è Direttrice del nuovo Laboratorio di Immunoterapia del cancro da luglio 2019. La Dr. Calcinotto ha conseguito il dottorato di ricerca in medicina molecolare con il massimo dei voti presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano nel 2015. Ha completato la sua formazione come dottorando prima, e PostDoc poi, presso l'Istituto San Raffaele, poi presso il laboratorio diretto dal Prof. Bergsagel presso la Mayo Clinic (Arizona, USA) e più recentemente presso lo IOR. È autrice di molte pubblicazioni nelle maggiori riviste scientifiche internazionali (Nature, Nature Communications and Nature Medicine). In particolare, si è interessata allo studio delle interazioni tra le cellule del sistema immunitario e le cellule tumorali durante lo sviluppo e progressione di tumori solidi e ematologici, sviluppando nuove immunoterapie per il cancro. I suoi maggiori contributi scientifici sono stati l'identificazione di un'associazione inaspettata tra la composizione microbica della flora intestinale e una più rapida progressione tumorale nel mieloma multiplo. Inoltre, le sue ricerche hanno dimostrato che cellule mieloidi producono nel microambiente tumorale del tumore alla prostata IL23, che funziona come regolatore del pathway androgenico promuovendo la resistenza alle terapie nei pazienti affetti da tumore prostatico. Nel 2019 la Dr. Calcinotto ha ricevuto due prestigiosi riconoscimenti, il premio Pfizer in Oncologia e il premio per giovani ricercatori dalla fondazione americana sul tumore alla prostata (PCFYI).

Dr. Arianna Calcinotto is Group Leader of the Cancer Immunotherapy group at IOR. She received her PhD in Molecular Medicine with honors from Università Vita-Salute San Raffaele, Milan in 2015. During her PhD and PostDoc training before at San Raffaele Institute in Milan, one of the top institutes in Italy, then in the lab of Prof. Bergsagel at the Mayo Clinic (Arizona, USA) and more recently at IOR in Ticino. She published several original papers in major scientific journals (e.g Nature, Nature Communications and Nature Medicine). In particular, she studied cancer cell-immune cell interactions in the tumour microenvironment during different phases of cancer development and progression in both solid tumours and hematological malignancies developing novel immunotherapies for cancer. Her major scientific contributions have been the identification of an unexpected link between the presence of specific bugs in the gut microbiota and a faster progression from smoldering multiple myeloma to frank multiple myeloma and the identification of the role played by IL23 producing myeloid cells promoting therapy-resistance in castration resistance prostate cancer patients. For this last discovery, in 2019 she was awarded with the Pfizer Award in Oncology and the Prostate Cancer Foundation Young Investigation award. Since July 2019, she is Group Leader of the Cancer Immunotherapy group.



### **Tema della ricerca**

Il laboratorio è impegnato nell'identificazione di nuove terapie contro il cancro che sfruttano il sistema immunitario. Nello specifico, propongono di bloccare la risposta immunitaria presente nel microambiente tumorale con attività patogenica, piuttosto che riattivare la risposta immunitaria benefica anti-tumorale, come è stato recentemente proposto da studi pionieristici che usano inibitori dei immune-checkpoint e terapie a cellule CAR T. Sebbene con questi approcci siano stati raggiunti risultati clinici entusiasmanti, ad oggi non si sono dimostrati efficaci in una vasta gamma di tumori solidi, in particolare per il carcinoma mammario. Il principale interesse attuale del laboratorio è l'identificazione dei meccanismi alla base del contributo delle cellule immunitarie di origine innata nella progressione tumorale e nel favorire la resistenza alla terapia nel carcinoma mammario. Con questi obiettivi, il gruppo sta cooperando con l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), implementando la propria esperienza in immunologia del cancro con l'annale storica tradizione di oncologia clinica nel carcinoma mammario dello IOSI. L'obiettivo finale della ricerca condotta dal gruppo è di applicare queste scoperte alla clinica e sviluppare nuove opzioni terapeutiche che illuminino la nostra comprensione dello spettro di interazioni tra sottotipi cellulari nel microambiente tumorale.

### **Research Focus**

The research group focuses on cancer immunotherapy with a major goal of approaching this problem with novel concepts. More specifically: we propose to block the pathogenic pro-tumoural activity driven by infiltrating-immune cells within the tumour microenvironment, instead of re-activating the beneficial anti-tumour immune response as recent studies on immune-checkpoint inhibitors and CAR T cells therapies suggest by immune-checkpoint inhibitors and CAR T cells therapies. While exciting clinical results have been achieved with these approaches, to date they have not been effective in a broad range of solid cancers especially for breast cancer. The major current interest of the lab is identifying the mechanisms underlying the contribution of the innate immune cells in regulating later stages of tumour progression and how they favor therapy resistance in breast cancer. With these goals, the group is synergising their cancer immunology expertise with IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana), which has a long historical tradition of clinical oncology in breast cancer with the final aim to apply these discoveries to the clinic and develop novel therapeutic options and illuminate our understanding of the spectrum of interactions in the tumour microenvironment.

La Dr. Carbone, Direttrice del Laboratorio di Biologia del cancro prostatico, è attiva nella ricerca di base e traslazionale. Ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1983 (summa cum laude) e ha completato la scuola di specializzazione (summa cum laude) presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II. Nel 1988 è stata ricercatrice presso la Wake Forest University Medical Center (Winston-Salem, NC) nel Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia. Dal 1994 è stata Senior fellow e poi Research Assistant Professor (2001) presso l'Hollings Cancer Center della Medical University of South Carolina, Charleston (MUSC), SC. Dal 2003 è Direttrice del Laboratorio di Biologia del cancro prostatico allo IOR di Bellinzona. La Dr. Carbone è membro di AACR, WCR, NCCR, EAU and EBU-EAU. L'interesse della Dr. Carbone si è concentrato sullo studio dei fattori di trascrizione ETS nella carcinogenesi della prostata. Il suo laboratorio ha ricevuto finanziamenti da SNSF e KLS per studiare il ruolo oncosoppressore dell'ESE3/EHF e il ruolo oncogenico della traslocazione TMPRSS2-ERG.

Dr. Carbone, director of the Prostate Cancer Biology Laboratory, is a medical researcher focused on basic and translational research. She obtained her MD degree in 1983 (summa cum laude) and completed the clinical residency at the University of Naples Medical School (summa cum laude). In 1988 she was research fellow at Wake Forest University Medical Centre (Winston-Salem, NC) in the Department of Physiology and Pharmacology. From 1994 she was Senior fellow and then Research Assistant professor (2001) at the Hollings Cancer Centre at the Medical University of South Carolina in Charleston (MUSC). In 2003 she joined the Institute of Oncology Research in Bellinzona, Switzerland as director of the Prostate Cancer Biology laboratory. Dr. Carbone is a member of the AACR, WCR, NCCR network, EAU and EBU-EAU. Dr. Carbone's research interest is focused on the study of ETS transcription factors in prostate carcinogenesis. Her laboratory has received continuous funding from SNSF and KLS to study the tumour suppressor role of ESE3/EHF and the oncogenic role of the TMPRSS2-ERG translocation.





### Tema della ricerca

Il gruppo di ricerca si concentra sullo studio dei fattori ETS nella carcinogenesi della prostata ed ha recentemente identificato nuovi meccanismi di oncogenesi.

#### *Fattore di trascrizione ESE3 / EHF nella differenziazione delle cellule epiteliali della prostata*

I nostri studi sono stati i primi a indicare un ruolo di soppressore tumorale del fattore ETS, ESE3 / EHF nel carcinoma della prostata. Questi dati indicano che ESE3 / EHF agisce come una barriera che impedisce la de-differenziazione delle cellule epiteliali e la trasformazione maligna nell'epitelio prostatico. Un risultato recente è la produzione del primo modello con knockout condizionale della prostata di ESE3 / EHF. Al presente, stiamo integrando i nostri studi con approcci genomici (RNA-Seq, ATAC-Seq, ChIP-seq) per studiare il ruolo di ESE3 / EHF nella riprogrammazione dell'epitelio prostatico durante la progressione tumorale. Questi studi sono finanziati da un grant di ricerca SNSF.

#### *Vie cellulari regolate da fattori di trascrizione ETS: microRNA e vescicole extracellulari*

Un risultato recente del gruppo è la scoperta di un'associazione tra fattori ETS e microRNA. Abbiamo descritto un nuovo asse oncogenico che coinvolge ESE3 / EHF e miRNA-424 e che porta all'attivazione non canonica di STAT3. L'upregolazione del miR-424 e di STAT3 porta alla trasformazione maligna e all'acquisizione di caratteristiche aggressive nei tumori prostatici. L'inibizione del miR-424 riduce la formazione del tumore e la capacità metastatica delle cellule tumorali della prostata. Pertanto, strategie volte all'ablazione di questo microRNA possono essere efficaci nel trattamento del carcinoma prostatico. Il gruppo sta attualmente studiando la secrezione del miR-424 nelle vescicole extracellulari.

#### *Alterazioni epigenetiche nei tumori della prostata positivi alla fusione TMPRSS2 ERG*

Le fusioni geniche coinvolgenti il fattore ERG (TMPRSS2-ERG) sono molto frequenti nel carcinoma della prostata. Questa fusione genica determina l'overespressione di ERG guidata dal promotore del gene TMPRSS2 sensibile agli androgeni. Il nostro gruppo ha identificato nuovi meccanismi di oncogenesi correlati alla traslocazione TMPRSS2-ERG. Studi pre-clinici e clinici hanno dimostrato che ERG coopera con molteplici fattori coinvolti nella progressione dei tumori della prostata. Abbiamo dimostrato che ERG induce l'espressione di EZH2, mentre ESE3/EHF la reprime. Recentemente abbiamo scoperto che ERG interagisce con EZH2, dando origine a complessi di co-repressori e co-attivatori e portando alla riprogrammazione trascrizionale delle cellule epiteliali prostatiche. I dettagli molecolari di questa interazione non sono ancora definiti e la comprensione di questi meccanismi è al presente l'obiettivo principale del nostro lavoro, che è attualmente finanziato da un grant KLS.

### Research Focus

The research group is focused on the study of ETS transcription factors in prostate carcinogenesis and has recently discovered novel mechanisms of ETS related prostate oncogenesis.

#### *ESE3/EHF transcription factor in prostate epithelial cell differentiation*

Our studies have been the first to point to a tumour suppressor role of the ESE3/EHF transcription factor in prostate cancer. Our data indicate that this transcription factor acts as a barrier preventing epithelial cell dedifferentiation and malignant transformation in the prostate epithelium. A recent accomplishment of the group is the production of the first model with prostate conditional knockout of ESE3/EHF. We are integrating our studies with genomic approaches (RNA-Seq, ATAC-Seq, ChIP-seq) to investigate the role of ESE3/EHF in reprogramming the prostate epithelium during prostate cancer progression. These studies are funded by a recently awarded SNSF grant.

#### *Cellular pathways regulated by ETS transcription factors: microRNAs and extracellular vesicles*

A recent accomplishment of the group is the discovery of an association between ETS factors and microRNAs. We described a novel oncogenic axis involving ESE3/EHF and miRNA-424 leading to non-canonical activation of STAT3. miR-424 and STAT3 upregulation drove malignant transformation and aggressive features in prostate cancers. Inhibition of miR-424 reduced tumour-initiating and metastatic capability of prostate cancer cells. Thus, strategies focused on ablating this microRNA may be effective in treating prostate cancer. The group is currently investigating the role of exosome secreted miR-424 in prostate cancer progression.

#### *Epigenetic cross-talks in ERG fusion positive prostate cancers*

Gene fusions involving the ETS transcription factor ERG (TMPRSS2-ERG) are very frequent in prostate cancer. This gene fusion determines the overexpression of ERG driven by the promoter of the androgen-responsive TMPRSS2 gene. Our group identified novel mechanisms of oncogenesis related to the TMPRSS2 ERG fusion gene. Pre-clinical and clinical evidences suggest that cross-talks with multiple cooperating factors and signalling pathways are involved in the progression of ERG-positive prostate tumours. We have demonstrated that ERG transcriptionally induces the expression of EZH2, whereas ESE3/EHF represses it. We have recently shown that ERG interacts physically and functionally with EZH2, giving rise to co-repressor and co-activator complexes that reprogram the transcriptome of prostate cancer cells. The molecular underpinnings of this interaction are not defined yet and understanding these mechanisms is the main objective of our work, which is currently funded by a KLS grant.

Carlo V. Catapano, MD PhD, è Direttore dell'Istituto oncologico di ricerca, Direttore del Laboratorio di Terapie sperimentali e responsabile del Programma di biologia dei tumori e terapie sperimentali. Il Dr. Catapano ha conseguito la laurea summa cum laude in Medicina e Chirurgia nel 1983 e il PhD in Biochimica dalla Wake Forest University (WFU) in Winston-Salem, NC, USA nel 1993. Si è specializzato in Oncologia nel 1986 presso l'Università di Napoli (Napoli, IT). Ha proseguito la sua formazione post-laurea in Farmacologia presso l'Istituto per la Ricerca Farmacologica Mario Negri (Milano, IT) e in Biochimica (WFU Medical School and Comprehensive Cancer Center). Dal 1993 è stato Professore presso la Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, USA, nei Dipartimenti di Oncologia Sperimentale, Medicina (Divisione di Oncologia e Ematologia), Biochimica e Biologia Molecolare, e membro dell'Hollings Cancer Center, del Center for Molecular and Structural Biology, e del Cancer Genomics Laboratory. Nel 2003 si è trasferito presso l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI) come Direttore dei Laboratori di Oncologia Sperimentale dello IOSI e Capo del Laboratorio di Terapie sperimentali. Dal 2011 è Direttore dell'Istituto oncologico di ricerca e responsabile del Programma di biologia dei tumori e terapie sperimentali. I progetti attuali nel suo gruppo riguardano lo studio dei processi di trascrizione e epigenetici coinvolti nella patogenesi dei tumori umani e allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Prof. Carlo V. Catapano, MD, PhD, is the Director of the Institute of Oncology Research (IOR) and Head of the Cancer Biology and Experimental Therapeutics group. He received the MD degree summa cum laude from the University of Naples (Naples, IT) in 1983 and the PhD in Biochemistry from Wake Forest University (WFU) in Winston-Salem, NC, USA in 1993. He trained in oncology (University of Naples), cancer pharmacology (Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, IT) and biochemistry and molecular pharmacology (WFU Medical School and Bowman Gray Comprehensive Cancer Center). From 1993, he was Professor at the Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, SC, USA, in the Departments of Experimental Oncology, Biochemistry and Molecular Biology, and Medicine (Hematology/Oncology) and was a faculty member of the MUSC Hollings Cancer Center, Center for Molecular and Structural Biology and Laboratory of Cancer Genomics. He joined the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) in Bellinzona, Switzerland, in 2003 as the Director of the Laboratories of Experimental Oncology and Head of the Experimental Therapeutics group. Since 2011, he is the Director of the IOR (former IOSI Laboratories). His team is actively involved in preclinical, translational and early clinical investigation of new anticancer drugs. Current projects focus on the transcriptional and epigenetic processes involved in the pathogenesis of human cancers and the development of innovative therapeutic strategies.



### **Tema della ricerca**

L'obiettivo generale del gruppo di ricerca è lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche basate sulla conoscenza dei complessi processi di riprogrammazione epigenetica e metabolica nel cancro.

#### *Cellule staminali tumorali e nuovi approcci terapeutici*

Stiamo studiando i processi che determinano la propagazione di cellule staminali tumorali (CST) per identificare bersagli molecolari e sviluppare terapie selettive. Farmaci anti-CST possono aumentare l'efficacia del trattamento con farmaci antitumorali evitando l'emergenza di cellule tumorali resistenti e recidive. Abbiamo studiato di recente la relazione tra regolatori epigenetici e processi mitocondriali nel cancro prostatico. Studi di trascrittomica hanno permesso di scoprire differenze importanti tra CST e la popolazione generale di cellule tumorali e l'attivazione preferenziale di geni mitocondriali nelle CST. Lo studio, pubblicato su *Cell Metabolism* (Civenni et al, 2019) ha dimostrato per la prima volta il ruolo della dinamica mitocondriale nel mantenere le proprietà fondamentali delle CST prostatiche. Il nostro lavoro ha stabilito che l'attività mitocondriale rappresenta un punto di attacco per indurre l'eliminazione delle CST in tumori prostatici. Questi studi sono finanziati dal SNSF, dal KLS e dalla Fondazione Ticinese per la Ricerca sul Cancro.

#### *Regolatori epigenetici*

Stiamo studiando il contributo di fattori epigenetici alla progressione tumorale e alla resistenza alle terapie antitumorali. Abbiamo fatto progressi notevoli nel verificare il potenziale terapeutico di vari farmaci epigenetici, quali gli inibitori di proteine della famiglia BET. Inibizione di proteine BET inibisce programmi specifici delle CST e ne riduce le capacità di propagare tumori in modelli sperimentali. Questo approccio è particolarmente efficace in combinazione con altri farmaci antitumorali la cui attività è potenziata dalla somministrazione concomitante di inibitori di proteine BET (Vazquez et al, 2019). Seguendo questa linea di ricerca, stiamo esplorando altre combinazioni con farmaci che inibiscono vari regolatori epigenetici (KDM1A/LSD1, EZH2). Questi studi sono finanziati da un progetto dell'SNSF di cooperazione internazionale e da un progetto SNSF-COST.

### **Research Focus**

Our objective is the development of innovative therapeutic strategies based on the knowledge of the complex interplay between genetic, epigenetic, transcriptional and metabolic processes in human cancers.

#### *Cancer stem cell biology and novel therapeutic approaches*

We are studying the processes underlying the acquisition and maintenance of the cancer stem cell (CSC) phenotype to find targetable pathways and develop selective CSC-directed therapies. Anti-CSC drugs can increase the efficacy of current anticancer therapies by avoiding the emergence of treatment-resistance CSCs and disease recurrence. Recently, we have investigated the relation between epigenetic regulators and mitochondrial processes in human prostate cancer. Genomic and bioinformatics analyses led to the discovery of fundamental differences in the transcriptomes of bulk tumour cells and CSCs and preferential activation of mitochondrial genes in CSCs. This study, published in *Cell Metabolism* (Civenni et al, 2019), identified for the first-time mitochondrial dynamics as an essential process to maintain self-renewal and tumour-initiating capability of prostate CSCs. This work established enhanced mitochondrial dynamics as a critical vulnerability that could be exploited therapeutically to induce progressive exhaustion and elimination of CSCs. We are following this lead in further studies searching for effective strategies to target key mitochondrial processes and eliminate CSCs. These studies are funded by grants from SNSF, KLS and Fondazione Ticinese per la Ricerca sul Cancro.

#### *Epigenetic regulators*

We are studying the contribution of multiple epigenetic effectors to tumour progression and treatment resistance and the potential of epigenetic drugs for cancer therapy. Recently, we have made considerable advances in determining the potential of epigenetic drugs, like BET protein inhibitors, for reprogramming CSCs and overcoming treatment resistance. Genetic knockdown and pharmacological inhibition of the BET protein BRD4 blocked CSC-specific transcription programs and led to loss of tumour-initiating properties in cell cultures and tumour xenografts. This approach was particularly effective in drug combination strategies, whereby the activity of anticancer drugs was strongly enhanced by the concomitant administration of BET protein inhibitors (Vazquez et al, 2019). Along these lines, we are exploring similar combinatorial approaches with inhibitors of other epigenetic regulators (KDM1A/LSD1, EZH2). These combinations are expected to reduce treatment failures and disease recurrence by blocking the emergence of drug-resistant stem-like tumour cells. These studies are funded by a SNSF grant for international collaborative projects and a SNSF-COST project.



Il Prof. Davide Rossi, Direttore del Laboratorio di Ematologia sperimentale, ha conseguito la specializzazione in Medicina Interna e il Dottorato in Medicina clinica e sperimentale presso l'Università del Piemonte Orientale, dove è stato professore di Ematologia fino al 2015. Nel 2015, si è trasferito in Svizzera, dove è Viceprimario della Divisione di ematologia presso l'Istituto Oncologico della Svizzera italiana (IOSI), è Direttore del programma di ricerca di Ematologia sperimentale presso lo IOR, e co-responsabile del Programma di ricerca clinica sui tumori linfoidi dello IOSI. La ricerca del Prof. Rossi si concentra sui linfomi e sulla leucemia linfatica cronica e ha prodotto più di 308 pubblicazioni su riviste internazionali. Il Prof. Rossi è il coordinatore di studi clinici nazionali e internazionali nel campo della leucemia linfatica cronica. Il Prof. Rossi ha contribuito allo sviluppo delle linee guida per leucemia linfatica cronica ed è stato coautore della Classificazione WHO 2016 delle neoplasie ematologiche. È editore associato di *Hematologica* (la rivista ufficiale della European Hematology Association), è membro del comitato editoriale di *Blood* (la rivista ufficiale della American Society of Hematology) e di *Blood Cancer Discovery*, è membro del comitato del programma scientifico del Congresso della European Hematology Association, fa parte del comitato organizzatore della Conferenza Internazionale sui Linfomi Maligni (ICML). La ricerca del Prof. Rossi è finanziata dal Consiglio Europeo delle Ricerche, dal Fondo nazionale svizzero e da Oncosuisse.

Prof. Davide Rossi, Group Leader of the Experimentale Hematology group, obtained the specialisation in Internal Medicine and the PhD in Clinical and Experimental Medicine at the University of Eastern Piedmont, where he served as Professor of Hematology until 2015. In 2015, Prof. Rossi moved to Switzerland where he is Deputy Head of the Division of Haematology at the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), the Group Leader of the Experimental Haematology research program at the IOR, and the co-chair of the Clinical Lymphoid Tumours Investigation Program of the IOSI. Prof. Rossi's research focuses on lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia and resulted in more than 308 publications on international peer-reviewed journals. He is also the principal investigator of national and international clinical trials in the field of chronic lymphocytic leukaemia. Prof. Rossi contributed to the development of chronic lymphocytic leukaemia guidelines and co-authored the 2016 WHO Classification of Hematologic Malignancies. He serves as Associate Editor of *Haematologica* (the official Journal of the European Hematology Association), as Editorial Board Member of *Blood* (the official Journal of the American Society of Haematology) and *Blood Cancer Discovery*, as Member of the Scientific Program Committee of the Congress of the European Haematology Association, and as Member of the Organizing Committee of the International Conference on Malignant Lymphoma. Prof. Rossi's research is funded by competitive grants from the European Research Council, Swiss National Fund and Oncosuisse.

## Tema della ricerca

Il tema di ricerca del Laboratorio di Ematologia sperimentale è la patogenesi molecolare dei tumori delle cellule B mature e la traduzione delle informazioni biologiche nei marcatori per la diagnosi, la prognosi e il trattamento della malattia.

*I sottotipi molecolari del linfoma follicolare sono associati a meccanismi patogenetici distinti e alla sopravvivenza.*

Il linfoma follicolare (FL) è il linfoma non Hodgkin indolente più frequente. Nonostante il FL risponda spesso al trattamento, mostra una significativa eterogeneità nel outcome del paziente e può evolversi in un sottotipo più aggressivo. Scopo di questo studio è definire l'eterogeneità genomica del FL, analizzando una coorte di oltre 270 pazienti alla diagnosi di FL. I risultati derivanti da questo studio possono essere la chiave per districare l'eterogeneità del FL e aiutare a migliorare la stratificazione del rischio dei pazienti.

*Identificazione delle implicazioni patogenetiche delle mutazioni di NOTCH2 e KLF2 nel linfoma della zona marginale splenica.*

NOTCH2 codifica un fattore di co-trascrizione che promuove fisiologicamente la differenziazione delle cellule B in cellule B della zona marginale (MZ), mentre KLF2 codifica un fattore di trascrizione che reprime il passaggio delle cellule B in cellule B MZ. Attivando e inattivando, la corrispondente funzione proteica, si prevede che la co-occorrenza di mutazioni nei geni NOTCH2 e KLF2 costringerà, una differenziazione delle cellule B verso la zona MZ in modo massivo e il trattenimento delle cellule B in questa zona. Poiché la biologia e le vulnerabilità sottostanti il linfoma splenico sono in gran parte sconosciute e modelli preclinici convalidati corrispondenti alla malattia sono mancanti, la scoperta di modelli validati di MZL mutati per NOTCH2/KLF2 può essere tradotto in biomarcatori che aiutino nella diagnosi e nella stratificazione per future strategie di trattamento mirate.

*Validazione clinica del DNA tumorale circolante (ctDNA) come strumento per la quantificazione della malattia residua nel linfoma di Hodgkin classico.*

L'identificazione precoce e accurata dei pazienti chemorefrattari nel linfoma di Hodgkin classico (cHL) rappresenta un'esigenza medica non risolta. L'esame di interim PET/CT eseguito dopo due cicli di chemioterapia è uno strumento usato in clinica per rilevare la malattia residua nel cHL e modificare di conseguenza il trattamento. L'obiettivo dello studio è validare il ctDNA come biomarcatore per la valutazione della risposta alla malattia nel cHL. Il progetto consentirà di definire con precisione l'accuratezza dell'interim PET/CT combinata all'analisi del ctDNA nell'anticipare la cura o la ricorrenza della malattia. In caso di successo, il progetto fornirà uno strumento innovativo, non invasivo e privo di radiazioni (ctDNA) in grado di migliorare la valutazione della risposta alla malattia nel cHL.

## Research Focus

The research topic of the Laboratory of Experimental Hematology is the molecular pathogenesis of mature B-cell tumours and translation of biological information into markers for disease diagnosis, prognostication and treatment.

*Molecular subtypes of follicular lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and survival.*

Follicular lymphoma (FL) is the most frequent non-Hodgkin indolent lymphoma. Although often responsive to treatment, it shows a significant heterogeneity in patient outcome and it can evolve into a more aggressive malignancy. Aim of this study is to dissect the genomic heterogeneity of FL, by profiling a cohort of over 270 FL patients prior to treatment. Results stemming from this study may be key to disentangle the FL heterogeneity and help improving patients' risk stratification.

*Deciphering the pathogenetic implications of NOTCH2 and KLF2 mutations in splenic marginal zone lymphoma.*

NOTCH2 encodes a co-transcription factor that physiologically promotes B-cell differentiation into marginal zone (MZ) B-cells, while KLF2 encodes a transcription factor that represses B-cell specification into MZ B-cells. By activating and inactivating, respectively, the corresponding protein function, the co-occurrence of NOTCH2 and KLF2 mutations is predicted to massively force B-cells towards a MZ differentiation, and to retain them in the MZ. Since the biology and vulnerabilities underlying splenic are largely unknown and validated pre-clinical models matching the human disease are lacking, the discovery of validated signatures of NOTCH2/KLF2-mutated MZL can be translated in biomarkers aiding in the diagnosis and stratification for future (targeted) treatment strategies.

*Clinical validation of ctDNA as a tool for residual disease quantification in classic Hodgkin lymphoma.*

An unmet medical need in classic Hodgkin lymphoma (cHL), is the early and accurate identification of chemorefractory patients, as they are candidates for treatment intensification, as they are candidates for treatment de-escalation to avoid complications of chemo-radiotherapy. Interim PET/CT performed after two chemotherapy cycles is a clinical grade tool to detect residual disease in cHL and modify treatment accordingly. The aim of the study is to validate ctDNA as a biomarker for disease response assessment in cHL. The project will allow to precisely define the accuracy of the combined interim PET/CT and ctDNA in anticipating disease cure or recurrence. If successful, the project will provide an innovative, non-invasive and radiation-free tool (i.e. ctDNA) for improving disease response assessment in cHL.



Jean-Philippe Theurillat, Direttore del Laboratorio di genomica funzionale del cancro a IOR, ha studiato medicina all'Università di Zurigo, dove nel 1999 ha conseguito il diploma federale in medicina umana. Specializzatosi dapprima in Medicina interna e in seguito in Patologia chirurgica presso Zurigo e il CHUV, ottiene poi il certificato di specializzazione in patologia nel 2007. Dal 2008 lavora come borsista post dottorato per il Prof. Wihlem Krek (ETH, Zurich), studiando i meccanismi molecolari di un nuovo oncogene, presente nel cancro delle ovaie e del fegato, che favorisce la sopravvivenza delle cellule cancerogene e agisce sulla resistenza contro le attuali terapie farmacologiche. Nel 2011 entra a far parte del team del Prof. Levi Garraway (Boston), occupandosi di oncologia traslazionale con tecnologie genomiche d'avanguardia e lavorando sulla caratterizzazione funzionale di oncogeni e sui soppressori tumorali del cancro alla prostata. Nel 2014 ottiene un finanziamento come professore boursier dal Fondo Nazionale Svizzero, ciò che gli permette di proseguire i suoi studi presso IOR, dove continua il suo lavoro su un nuovo sottotipo geneticamente diverso di cancro alla prostata con lo scopo di chiarire la funzione biologica di nuove mutazioni, al fine di stabilire modalità terapeutiche innovative. Ha pubblicato contributi in molte riviste scientifiche rinomate, tra le quali Nature Medicine, Science e Cancer Cell. Il suo lavoro è stato riconosciuto da vari premi, compreso il Premio Pfizer per la ricerca oncologica nel 2012 e il Premio Astellas nel 2017. Sarà anche coinvolto nell'insegnamento agli studenti come professore di ruolo presso la nuova Facoltà di scienze biomediche dell'USI.

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





### Tema della ricerca

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

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

Abbiamo usato dati derivati dai campioni primari e metastatici per scoprire un nuovo e universale percorso molecolare di progressione tumorale. Il percorso include modificazioni del DNA e della cromatina che si può influenzare con i farmaci. Basandoci su queste scoperte, siamo sviluppando delle terapie per prevenire lo sviluppo di resistenza contro la deprivazione degli ormoni androgenici nei pazienti con cancro della prostata aggressivo.

Inoltre, stiamo sviluppando strategie per una medicina personalizzata in clinica. Verranno utilizzate delle cellule tumorali derivate dal paziente, che saranno usate per testare l'efficacia dei farmaci. Questo approccio permetterà di aumentare l'effetto terapeutico dei farmaci guidandoci in una nuova era di medicina di precisione. Ci stiamo avvalendo di un nuovo metodo di coltura cellulare che permette la crescita efficiente di cellule derivate da pazienti in matrici sintetiche di idrogel la cui composizione può essere modulata e consente la crescita tridimensionale.

### Research Focus

Cancer is driven by cardinal genetic alterations that activate driver genes. Driver mutations are not only essential to initiate tumorigenesis, but are also required for tumour growth and maintenance. This raises the possibility to target these mutations, opening more specific, therapeutic opportunities to treat cancer patients. The research group focuses on new drivers of prostate cancer. The team aims to explore the roles of these genes in tumorigenesis with the ultimate goal to develop new therapeutic avenues for patients suffering from prostate cancer. We have identified with TRIM24 a new transcriptional regulator involved in advanced, castration-resistant disease that sustains the activity of the androgen receptor – a key lineage-specific oncogene in this setting. Currently, we are developing and testing small molecule-based degraders of TRIM24 in preclinical models of castration-resistant disease. In addition, we are dissecting the genetic basis of the vulnerability of prostate cancer cells to low and high levels of androgens to improve patient treatment in the clinic on the long term. We have recently identified that pre-existing founder mutations in SPOP and ERG influence the response to low and high levels of androgens because these mutations require and trigger a different level of androgen receptor signalling for optimal growth. Moreover, we were able to validate our hypothesis using published clinical and molecular expression data sets. Our promising data could help to identify patients that could either respond preferentially to low or high levels of androgens.

Using very large transcriptional data sets of human primary and metastatic prostate cancer, we have more recently identified a universal pathway linked to disease progression. The pathway involves key chromatin and DNA modifications that are targetable by small molecule inhibitors in the clinic. Based on these insights, we are currently developing combination therapies aimed to prevent disease progression under androgen deprivation therapies in high-risk prostate cancer patients.

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



Il Prof. Emanuele Zucca è il leader dello IELSG.

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

Dal 1989 lavora presso lo IOSI dove ricopre tuttora le cariche di vice primario dell'Onco-logia Medica e capo dell'Unità Linfomi.

I suoi programmi di ricerca negli anni '90 hanno portato a lavori pionieristici sull'applica-zione di metodi molecolari per l'individuazione della malattia residua minima nei linfomi e successivamente per chiarire l'effetto della terapia antibiotica nei linfomi MALT gastrici di basso grado e per studiare i meccanismi antigene-dipendenti nello sviluppo di questo tipo di linfoma. Grazie al suo lavoro si è giunti alla prima dimostrazione molecolare della derivazione del linfoma MALT gastrico da una cellula B originariamente coinvolta nella gastrite cronica associata a H. pylori. Oltre ai programmi di ricerca traslazionale di laboratorio, è stato spesso coinvolto nella progettazione e nella conduzione di studi clinici sui linfomi.

È co-fondatore e CEO dello IELSG che gestisce diversi studi clinici e patologici cooperativi.

Dal 2010 al 2015 è stato presidente del Gruppo di Progetto Linfoma del Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro (SAKK) e nel 2017 è stato eletto membro del Board SAKK.

Dal 2013 è membro della Commissione Scientifica della Lega Svizzera Contro il Cancro. È autore o co-autore di oltre 200 articoli originali e di oltre 100 comunicazioni a conferenze nazionali e internazionali.

Prof. Emanuele Zucca is the leader of the IELSG.

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

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

His research programs in the 1990s resulted in pioneering works on to the application of molecular methods for the detection of minimal residual disease in lymphomas and later to elucidate the effect of antibiotic therapy in low-grade gastric MALT lymphomas and to study the antigen-dependent mechanisms in the development of this type of the latter. His work led to the first molecular demonstration of the derivation of gastric MALT lymphoma from a B-cell originally involved in H. pylori-associated chronic gastritis. In addition to laboratory-based translational research programs, he has been frequently involved in the design and conduct of several lymphoma clinical.

He is a co-founder, and CEO of the IELSG, which runs several co-operative clinical and pathological studies.

From 2010 to 2015 he has been the president of the Lymphoma Project Group of the Swiss Society for Clinical Cancer Research (SAKK) and in 2017 has been elected member of the SAKK Board.

Since 2013 he is also member of the Scientific Commission of the Swiss Cancer League.

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

### Tema della ricerca

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

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

Nel corso degli anni è stata formalizzata una consistente e solida partecipazione dello IELSG alle attività di ricerca dei laboratori IOR, in particolare con il Laboratorio di Ematologia sperimentale e quello di Genomica dei linfomi. Questa collaborazione è dedicata a migliorare le conoscenze sulla genomica dei diversi tipi di linfoma e a sviluppare nuovi composti anti-linfoma. Un esempio della sinergia tra la ricerca clinica e di laboratorio è lo studio IELSG46 finalizzato allo sviluppo di un profilo molecolare e clinico integrato per ottimizzare la previsione dei risultati nel linfoma splenico della zona marginale (LSZM). Questo progetto ha raccolto campioni di circa 400 pazienti e la revisione istologica è in corso. Lo studio ha identificato diversi sottotipi molecolari di LSZM con distinte caratteristiche citogenetiche, immunogenesi, profilo mutazionale ed esito clinico. Questi risultati potranno fornire la base per una nuova classificazione nel LSZM.

Altri compiti importanti sono la progettazione, la conduzione e il completamento gli studi clinici. Nel 2019, due studi hanno iniziato l'arruolamento: IELSG45 (pazienti anziani con linfoma cerebrale, aperto anche in Belgio, Danimarca, Finlandia, Italia e Svizzera (in collaborazione con SAKK) e IELSG47 (rituximab e ibrutinib nei linfomi della zona marginale); mentre altri due studi lo hanno completato: IELSG37 sul linfoma primario a grandi cellule B del mediastino e IELSG43 sui linfomi cerebrali. Cinque studi sono invece nella fase di follow-up: IELSG30 sul linfoma primario del testicolo, IELSG38, IELSG39 e IELSG40 sul linfoma della zona marginale e IELSG42 sui linfomi cerebrali.

Nel corso del 2019 sono iniziati i lavori preparatori per due nuovi studi prospettici da avviare nel 2020. Il primo, IELSG49, indagherà terapie specifiche per pazienti precedentemente trattati con linfoma della zona marginale. Il secondo, IELSG50, studierà pembrolizumab e radioterapia in pazienti con linfoma NK a cellule T (per la particolarità della malattia lo studio si svolgerà solo in alcuni centri cinesi).

### Research Focus

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

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

Over the years, a consistent and solid participation of IELSG to the research activities of the IOR labs, in particular the Laboratory of Experimental Hematology and the one of Lymphoma Genomics has been formalized. This collaboration is devoted to improve our knowledge on the genomics of the specific lymphoma entities, and to develop novel anti-lymphoma compounds. An example of the synergy between the clinical and laboratory research is the IELSG46 study aimed at developing an integrated molecular and clinical profiling to optimize outcome prediction in splenic marginal zone lymphoma (SMZL). For this project, we have collected samples from about 400 patients whose histological review is ongoing. The study has identified different molecular subtypes of SMZL characterised by distinct cytogenetic features, immune-genetic signature, mutational profile and clinical outcome. These results will provide a basis for a novel sub-classification of SMZL. Another important task is continuing to design, conduct and complete investigator-initiated clinical trials. In 2019, 2 prospective studies started enrolling patients with brain lymphoma, open in Belgium Denmark, Finland, Italy and Switzerland, in collaboration with SAKK, and IELSG47 that will investigate rituximab and ibrutinib in marginal zone lymphomas, while two completed their accrual, namely, the IELSG37 on primary mediastinal large B-cell lymphoma and IELSG43 on brain lymphomas. Five other studies with complete accrual continued their follow-up period: IELSG30 on primary testicular lymphoma. IELSG38, IELSG39 and IELSG40 on marginal zone lymphoma and IELSG42 study on brain lymphoma.

During 2019, IELSG started the preparatory work for two new prospective studies, which will be launched in 2020. The first study, IELSG49, will investigate specific therapies for patients previously treated with marginal zone lymphoma. The second, IELSG50, will study pembrolizumab and radiotherapy in patients with T-cell NK lymphoma (due to the particularity of the disease, the study will only take place in selected Chinese sites).







## Consiglio di Fondazione

(situazione al 31.12.2019)

## Foundation Board of Trustees

(situation as of 31.12.2019)

### Prof. Franco Cavalli

Presidente, Consiglio Direttivo  
President, Member of the Executive Committee

### Prof. Giorgio Nosedà

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

### Prof. Michele Ghielmini

Consiglio Direttivo  
Member of the Executive Committee

### Dr. Florian Marxer

Consiglio Direttivo  
Member of the Executive Committee

### Giovanni Zürcher

Cassiere, Consiglio Direttivo  
Cashier, Member of the Executive Committee

### Prof. Boas Erez

### Prof. Paolo Ferrari

### Prof. Silke Gillesen Sommer

### Olga Jackson

Segretaria  
Secretary

### Roberto Malacrida

### Alba Masullo

### Elena Maria Pandolfi

## Consiglio scientifico

## Scientific Advisory board

### Prof. Riccardo Dalla Favera (Chair)

Columbia University, New York

### Prof. Gerhard Christofori

Institute of Biochemistry and Genetics, Basel

### Prof. Esteban Cvikovic

Contract Research Organization (CRO), Paris

### Prof. Michael Hallek

University of Cologne, Cologne

### Prof. Nancy E. Hynes

Friedrich Miescher Institute, Basel

### Prof. George N. Thalmann

Inselspital, Bern

## Amministrazione

## Administration

### Carlo Catapano

Direttore  
Director

### Francesco Bertoni

Vice-Direttore  
Vice-Director

### Guido Turati

Responsabile amministrazione, Fidinam  
Administrative Manager, Fidinam

### Cristina Bordoli Poggi

Coordinatrice amministrativa e Risorse umane  
Administrative Coordinator and Human Resources

### Andrea Foglia

Technology Transfer Manager  
Technology Transfer Manager

### Barbara Golay

Assistente amministrativa  
Administrative Assistant

## Ornella Guerra

Assistente amministrativa  
Administrative Assistant

## Sarah Jane Ortelli Giannakis

Assistente esecutiva del Presidente  
Executive Assistant to the President

## Isabella Taiana-Ferrario

Assistente amministrativa  
Administrative Assistant

## Direttori di laboratorio

## Group Leaders

### Andrea Alimonti

### Francesco Bertoni

### Arianna Calcinotto

### Giuseppina Carbone

### Carlo Catapano

### Davide Rossi

### Jean-Philippe Theurillat

## Gruppo di ricerca

internazionale sui

linfomi extranodali

(IELSG)

International Extranodal

Lymphoma Study Group

(IELSG)

### Emanuele Zucca

Direttore

Director

### Ayda Luond

### Anna La Fiura

### Elisabetta Gastaldi

### Luisella Bonomini

### Nicoletta Ielmini

### Rita Gianascio Gianocca

### Simona Veronesi

## Piattaforma Genomica

## Genomics Facility

### Andrea Rinaldi

## Ricercatori

## Researchers

### Abdullah Al Ajati

### Domenico Albino

### Rydel Alvarez Arzola

### Jesus Alberto Arribas Carmena

### Giuseppe Attanasio

### Nicolò Bancaro

### Tiziano Bernasocchi

### Marco Bolis

### Ferdinando Bonfiglio

### Daniela Bossi

### Daniela Brina

### Alessio Bruscaggini

### Anthony Carilli

### Luciano Cascione

### Manuela Cavalli

### Valentina Ceserani

### Gianluca Civenni

### Manuel Colucci

### Mariantonietta D'Ambrosio

### Nicolas Delaleu



Geniver El Tekle  
 Rita Angela Elia  
 Martin Faderl  
 Elena Flospergher  
 Gabriela Forestieri  
 Nicolò Formaggio  
 Eugenio Gaudio  
 Francesca Guidetti  
 Jiemin Huang  
 Mario Jurkic  
 Aleksandra Kokanovic  
 Ping Lai  
 Ilario Longo  
 Afua Mensah  
 Jessica Merulla  
 Enrica Mira Catò  
 Michela Mirenda  
 Patrizia Mondello  
 Alessandro Mozzetti  
 Siddhartha Mukherjee  
 Sara Napoli  
 Melania Osto  
 Emiliano Pasquini  
 Laura Pellegrini  
 Nicolò Pernigoni  
 Ajinkya Revandkar  
 Ferran Riaño Canalias  
 Ulisse Salazar  
 Giulio Sartori  
 Dheeraj Arun Shinde  
 Prafull Kumar Singh  
 Valeria Spina  
 Filippo Spriano  
 Chiara Tarantelli  
 Lodovico Terzi Di Bergamo  
 Arianna Vallerga  
 Ramiro Vazquez  
 Wei Wu  
 Elena Zagato

Technology Transfer Office  
 Technology Transfer Office  
 Andrea Foglia

Piattaforma Istopatologia  
 Histopathology Facility  
 Simone Mosole

Unità Bionformatica  
 Bioinformatic Unit  
 Luciano Cascione  
 Jesus Alberto Arribas Carmena

IT Services  
 IT Services  
 Alessio Conceprio  
 Andrea Dellavia  
 Ivano Di Remigio  
 Pavel Spiridonov

Studenti  
 Students  
 Marilia Barreca  
 Christelle Bianda

Alessia Cacciatore  
 Matteo Cadei  
 Jasmine Cantergiani  
 Marco Ceravolo  
 Luca Crestani  
 Michela Dell'Angelo  
 Riccardo De Sillo  
 Adele Ferragamo  
 Alessio Fusina  
 Giulia Garattini  
 Teresa Gerardi  
 Nicole Giugni  
 Giacomo Lazzaroni  
 Davide Manfredini  
 Emiliano Maresi  
 Emanuele Martorana  
 Michele Mascia  
 Roberta Migheli  
 Katia Pini  
 Giada Sandrini  
 Elisa Sorrenti  
 Alessandra Stuerchler  
 Martina Troiani  
 Valeria Uboldi  
 Luca Vierling

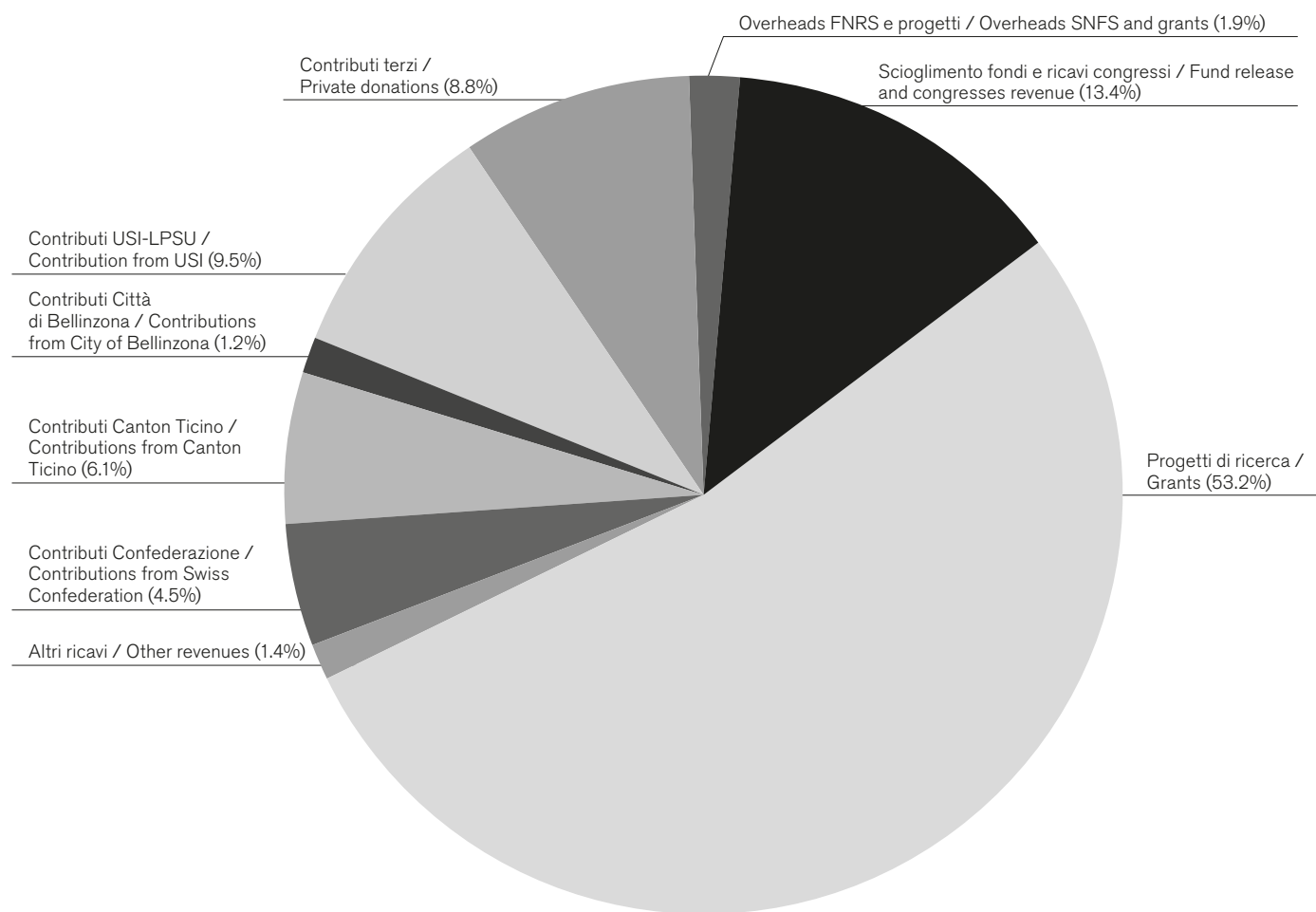
Servizio Civile  
 Civil Service  
 Anthony Carilli  
 Mario Jurkic  
 Ilario Longo  
 Alessandro Mozzetti  
 Ulisse Salazar

Tecnici  
 Technicians  
 Giuseppe Attanasio  
 Enrica Mira Catò  
 Manuela Cavalli  
 Valentina Ceserani  
 Gabriela Forestieri  
 Francesca Guidetti

Support Staff  
 Support Staff  
 Ronnie Baccalà  
 Gabriele Bernasconi  
 Lisa Pasteris  
 Mauro Pasteris







| <b>Attivo / Assets</b>                    |                                                 | <b>31.12.2019</b> | <b>31.12.2018</b> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1.                                        | Liquidità / Liquidity                           | 9'131'419         | 7'265'093         |
| 2.                                        | Crediti diversi / Receivables                   | 59'468            | 470'712           |
| 3.                                        | Ratei e risconti attivi / Temporary receivables | 2'585'553         | 2'885'185         |
| <b>Attivo circolante / Current assets</b> |                                                 | <b>11'776'440</b> | <b>10'620'990</b> |
| 4.                                        | Immobilizzi finanziari / Financial assets       | 50                | 50                |
| 5.                                        | Altri immobilizzi / Other fixed assets          | 1                 | 1                 |
| <b>Attivo fisso / Fixed assets</b>        |                                                 | <b>51</b>         | <b>51</b>         |
| <b>Totale attivo / Total assets</b>       |                                                 | <b>11'776'491</b> | <b>10'621'041</b> |

| <b>Passivo / Liabilities</b>                                         |                                                                  | <b>31.12.2019</b> | <b>31.12.2018</b> |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1.                                                                   | Debiti a breve termine / Short-term liabilities                  | 1'209'275         | 2'722'658         |
| 2.                                                                   | Fondi progetti di ricerca /<br>Funds for research projects       | 2'124'729         | 2'167'658         |
| 3.                                                                   | Ratei e risconti passivi / Temporary payables                    | 1'059'118         | 296'344           |
| 4.                                                                   | Accantonamenti a breve termine /<br>Current accruals             | 92'827            | 173'187           |
| <b>Capitale di terzi a breve termine /<br/>Current liabilities</b>   |                                                                  | <b>4'485'949</b>  | <b>5'359'847</b>  |
| 5.                                                                   | Fondo Oncosuisse / Oncosuisse Fund                               | 500'000           | 500'000           |
| 6.                                                                   | Fondo nuovo stabile / Fund for new building                      | 405'000           | 405'000           |
| <b>Capitale di terzi a lungo termine /<br/>Long term liabilities</b> |                                                                  | <b>905'000</b>    | <b>905'000</b>    |
| 7.                                                                   | Capitale della Fondazione / Capital resources                    | 800'000           | 800'000           |
| 8.                                                                   | Fondo sviluppo laboratori<br>/ Fund for laboratories development | 4'250'000         | 2'250'000         |
| 9.                                                                   | Fondo supporto IELSG / Support fund for IELSG                    | 1'000'000         | 1'000'000         |
| 10.                                                                  | Avanzo esercizi precedenti / Retained earnings                   | 306'193           | 272'087           |
|                                                                      | Avanzo (disavanzo) d'esercizio / Annual result                   | 29'349            | 34'106            |
| <b>Capitale Proprio / Equity of the Foundation</b>                   |                                                                  | <b>6'385'542</b>  | <b>4'356'193</b>  |
| <b>Totale passivo / Total liabilities</b>                            |                                                                  | <b>11'776'491</b> | <b>10'621'041</b> |

**Conto economico  
esercizio 2019  
(e confronto con conto  
economico esercizio  
2018, in Franchi  
Svizzeri)**

**Profit and Loss Account  
for the year 2019  
(compared to Profit and  
Loss Account for the  
year 2018, in Swiss  
Francs)**

| <b>Revenues / Ricavi</b>                          |                                                                              | <b>2019</b>       | <b>2018</b>       |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1.                                                | Contributi Confederazione / Contributions from Swiss Confederation           | 554'000           | 616'000           |
| 2.                                                | Contributi Canton Ticino / Contributions from Canton Ticino                  | 750'000           | 650'000           |
| 3.                                                | Contributi Città di Bellinzona / Contributions from City of Bellinzona       | 150'000           | 150'000           |
| 4.                                                | Contributi USI / Contributions from USI                                      | 1'164'093         | 789'223           |
| 5.                                                | Contribui terzi / Private donations                                          | 1'080'298         | 1'210'897         |
| 6.                                                | Progetti di ricerca / Grants                                                 | 6'530'184         | 5'804'972         |
| 7.                                                | Overheads projects                                                           | 141'235           | 0                 |
| 8.                                                | Overheads FNRS                                                               | 90'995            | 69'091            |
| 9.                                                | Scioglimento fondi e ricavi congressi / Fund release and congresses revenues | 1'644'224         | 830'242           |
| 10.                                               | Altri ricavi / Other revenues                                                | 171'248           | 105'354           |
| <b>Totale ricavi d'esercizio / Total revenues</b> |                                                                              | <b>12'276'277</b> | <b>10'225'779</b> |

| <b>Costs / Costi</b>                                                                                                                           |                                                                                  | <b>2019</b>       | <b>2018</b>       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1.                                                                                                                                             | Costi del personale / Personnel costs                                            | 6'226'130         | 5'487'902         |
| 2.                                                                                                                                             | Materiale di consumo / Consumables                                               | 2'480'525         | 2'002'988         |
| 3.                                                                                                                                             | Costi gestione infrastruttura / Rent and related costs                           | 622'222           | 587'362           |
| 4.                                                                                                                                             | Manutenzione immobili e attrezzature / Maintenance of buildings and equipments   | 140'981           | 127'705           |
| 5.                                                                                                                                             | Investimenti in attrezzature e mobilio / Investments in equipments and buildings | 590'728           | 408'337           |
| 6.                                                                                                                                             | Trasferite, congressi, viaggi e ospiti / Travels, congresses and guests          | 227'249           | 251'902           |
| 7.                                                                                                                                             | Costi generali amministrativi e diversi / Administrative costs and various       | 765'286           | 610'670           |
| 8.                                                                                                                                             | Altri costi di ricerca / Various costs for research                              | 1'264'077         | 689'757           |
| <b>Totale costi d'esercizio / Total operational costs</b>                                                                                      |                                                                                  | <b>12'317'199</b> | <b>10'166'622</b> |
| <b>Risultato d'esercizio prima di ammortamenti e risultato accessorio / Margin before depreciation, amortisation and non operational items</b> |                                                                                  | <b>(40'922)</b>   | <b>59'157</b>     |
| 9.                                                                                                                                             | Risultato accessorio e straordinario / Total non operational and financial items | (70'271)          | 25'050            |
| 10.                                                                                                                                            | Incremento fondi / Fund increase                                                 | 0                 | 0                 |
| <b>Risultato accessorio / Total non operational and financial items</b>                                                                        |                                                                                  | <b>(70'271)</b>   | <b>25'050</b>     |
| <b>Avanzo d'esercizio / Annual result</b>                                                                                                      |                                                                                  | <b>29'349</b>     | <b>34'106</b>     |











## Cellular Senescence:

### Defining a Path Forward

Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, Campisi J, Collado M, Evangelou K, Ferbeyre G, Gil J, Hara E, Krizhanovsky V, Jurk D, Maier AB, Narita M, Niedernhofer L, Passos JF, Robbins PD, Schmitt CA, Sedivy J, Vougas K, von Zglinicki T, Zhou D, Serrano M, Demaria M. *Cell*. 2019 Oct 31;179(4):813-827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005

### Targeting PML in triple negative breast cancer elicits growth suppression and senescence

Arreal L, Piva M, Fernández S, Revandkar A, Schaub-Clerigüé A, Villanueva J, Zabala-Letona A, Pujana M, Astobiza I, Cortazar AR, Hermanova I, Bozal-Basterra L, Arruabarrena-Aristorena A, Crespo JR, Valcarcel-Jimenez L, Zúñiga-García P, Canals F, Torrano V, Barrio R, Sutherland JD, Alimonti A, Martin-Martin N, Carracedo A. *Cell Death Differ*. 2019 Oct 1. doi: 10.1038/s41418-019-0407-5

### Re-education of Tumour-Associated Macrophages by CXCR2 Blockade Drives Senescence and Tumour Inhibition in Advanced Prostate Cancer

Di Mitri D, Miranda M, Vasilevska J, Calcinotto A, Delaleu N, Revandkar A, Gil V, Boysen G, Losa M, Mosole S, Pasquini E, D'Antuono R, Masetti M, Zagato E, Chiorino G, Ostano P, Rinaldi A, Gnetti L, Graupera M, Martins Figueiredo Fonseca AR, Pereira Mestre R, Waugh D, Barry S, De Bono J, Alimonti A. *Cell Rep*. 2019 Aug 20;28(8):2156-2168.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.068

### Cellular senescence: aging, cancer, and injury

Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. *Physiol Rev*. 2019 Apr 1;99(2):1047-1078. doi: 10.1152/physrev.00020.2018

### The ETS inhibitors YK-4-279 and TK-216 are novel anti-lymphoma agents

Spriano F<sup>^</sup>, Chung EYL<sup>^</sup>, Gaudio E, Tarantelli C, Cascione L, Napoli S, Jessen K, Carrassa L, Priebe V, Sartori G, Graham G, Selvanathan SP, Cavalli A, Rinaldi A, Kwee I, Testoni M, Genini D, Ye BH, Zucca E, Stathis A, Lannutti B, Toretzky JA, Bertoni F (<sup>^</sup>, equally contributed). *Clinical Cancer Research* 2019 Aug 15;25(16):5167-5176

### The novel CD19-targeting antibody-drug conjugate huB4-DGN462 shows

### improved anti-tumour activity than SAR3419 in CD19-positive lymphoma and leukemia models

Hicks SW<sup>^</sup>, Tarantelli C<sup>^</sup>, Wilhem A, Gaudio E, Li M, Arribas AJ, Spriano F, Pittau Bordone R, Cascione L, Lai KC, Qiu Q, Tadorelli M, Rossi D, Stussi G, Zucca E, Stathis A, Sloss CM<sup>^</sup>, Bertoni F<sup>^</sup> (<sup>^</sup>, equally contributed; <sup>\*</sup>, co-senior authors). *Haematologica* 2019 Aug;104(8):1633-1639

### Single and combined BTK and PI3K $\delta$ inhibition with acalabrutinib and ACP-319 in pre-clinical models of aggressive lymphomas

Spriano F<sup>^</sup>, Tarantelli C<sup>^</sup>, Gaudio E, Gerlach MM, Priebe V, Cascione L, Bernasconi E, Targa A, Mascia M, Dirnhofer S, Stathis A, Zucca E, Bertoni F (<sup>^</sup>, equally contributed)

*British Journal of Haematology* 2019 Dec;187(5): 595-601

### The novel TORC1/2 kinase inhibitor PQR620 has anti-tumour activity in lymphomas as single agent and in combination of venetoclax

Tarantelli C, Gaudio E, Hillmann P, Spriano F, Sartori G, Aresu L, Cascione L, Rageot D, Kwee I, Beaufils F, Zucca E, Stathis A, Wymann MP, Cmiljanovic V, Fabbro D, Bertoni F. *Cancers (Basel)* 2019 Jun 4;11(6). pii: E775. doi: 10.3390/cancers11060775

### Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia

Arribas AJ<sup>^</sup>, Rinaldi A<sup>^</sup>, Chiodin G, Kwee I, Mensah AA, Cascione L, Rossi D, Kanduri M, Rosenquist R, Zucca E, Johnson PW, Gaidano G, Oakes CO, Bertoni F<sup>\*</sup>, Forconi F<sup>^</sup> (<sup>^</sup>, equally contributed; <sup>\*</sup>, co-senior authors). *Blood Advances* 2019 Feb 12;3(3):384-396

### The BTK inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) demonstrated synergies with other anti-lymphoma targeted agents

Tarantelli C, Zhang L, Curti E, Gaudio E, Spriano F, Priebe V, Cascione L, Arribas AJ, Zucca E, Rossi D, Stathis A, Bertoni F. *Haematologica* 2019 Jul; 104(7): e307-e309.

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

Tarantelli C, Gaudio E, Cascione L, Stathis A, Zucca E, Bertoni F. *British Journal of Haematology* 2019; 186(1): 149-152

### Insights into the cellular pharmacological properties of the BET-inhibitor OTX015/MK-8628 (birabresib), alone and in combination, in leukemia

## models

Astorgues-Xerri L<sup>^</sup>, Vázquez R<sup>^</sup>, Odore E, Rezaei K, Kahatt C, MacKenzie S, Bekradda M, Coudé MM, Dombret H, Gardin C, Lokiec F, Raymond E, Noel K, Cvitkovic E, Herait P, Bertoni F<sup>\*</sup>, Riveiro ME<sup>^</sup> (<sup>^</sup>, equally contributed; <sup>\*</sup>, co-senior authors). *Leukemia and Lymphoma* 2019 Dec; 60(12): 3067-3070

### Long non-coding RNAs as molecular signature to canine B-cell lymphoma characterization

Cascione L<sup>^</sup>, Giudice L<sup>^</sup>, Ferraresso S, Marconato L, Giannuzzi D, Napoli S, Bertoni F<sup>\*</sup>, Giugno R<sup>\*</sup>, Aresu L<sup>\*</sup> (<sup>^</sup>, equally contributed; <sup>\*</sup>, co-senior authors). *Non-Coding RNA* 2019 Sep 19;5(3). pii: E47

### Identification of a new family of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as multitarget Fyn-Btk-Lyn inhibitors active on B- and T-lymphoma cell lines.

Fallacara AL, Passannanti R, Mori M, Iovenitti G, Musumeci F, Greco C, Crespan E, Kissova M, Iovanni Maga G, Tarantelli C, Spriano F, Gaudio E, Bertoni F, Botta M, Schenone S. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2019 Nov 1; 181: 111545. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.048

### DNA damage response inhibitor combinations exert synergistic antitumour activity in aggressive B cell lymphomas

Restelli V<sup>^</sup>, Lupi M<sup>^</sup>, Chila' R, Vagni M, Tarant, Tarantelli C, Spriano F, Gaudio E, Bertoni F, Damia G<sup>\*</sup>, Carrassa L<sup>\*</sup> (<sup>^</sup>, equally contributed; <sup>\*</sup>, co-senior authors). *Molecular Cancer Therapeutics* 2019 Jul;18(7):1255-1264

### Genetic Drivers of Oncogenic Pathways in Molecular Subgroups of Peripheral T-Cell Lymphoma

Heavican TB<sup>^</sup>, Bouska A<sup>^</sup>, Yu J, Lone W, Amador C, Gong Q, Zhang W, Li Y, Dave BJ, Nairismägi M-L, Greiner TC, Vose J, Weisenburger DD, Lachel C, Wang C, Fu K, Stevens JM, Lim ST, Ong CK, Gascoyne RD, Massiaglia E, Lemonnier F, Haioun C, Hartmann S, Pedersen MB, Laginestra MA, Wilcox RA, Teh BT, Yoshida N, Ohshima K, Seto M, Rosenwald A, Ott G, Campo E, Rimsza LM, Jaffe ES, Braziel RM, d'Amore F, Inghirami G, Bertoni F, de Leval L, Gaulard P, Staudt LM, McKeithan TW, Pileri S, Chan WC, Iqbal J (<sup>^</sup>, equally contributed). *Blood* 2019 Apr 11;133(15):1664-1676.

### Inhibition of SYK or BTK overcomes venetoclax resistance in SHP1

### negative/BCL-2 positive diffuse large B-cell lymphoma

Sasi BK, Turkalj S, Kalkan H, Bojnjk E, Winiarska M, Priebe V, Bertoni F, Mansouri L, Rosenquist R, and Efremov DG. *Leukemia* 2019 Oct; 33(10): 2416-2428

### Mutational landscape of canine B-cell lymphoma profiled at single nucleotide resolution by RNA-seq

Giannuzzi D, Marconato L, Cascione L, Comazzi S, Elgandy R, Pegolo S, Cecchinato A, Bertoni F, Aresu L<sup>\*</sup>, Ferraresso S<sup>\*</sup> (<sup>\*</sup>, co-senior authors). *PLOS ONE* 2019 Apr 24;14(4):e0215154. doi: 10.1371/journal.pone.0215154. eCollection 2019

### Unraveling transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma

González-Rincón J, Méndez M, Gómez S1, García JF, Martín P, Bellas C, Rodríguez-Pinilla SM, Camacho FI, Quero C, Pérez-Callejo D, Rueda A, Llanos M, Gómez-Codina J, Piris MA, Montes-Moreno S2,12, Bárcena C, Rodríguez-Abreu D, Menárguez J, de la Cruz-Merino L, Monsalvo S, Pedrosa L1, Parejo C, Royuela A, Kwee I, Cascione L, Alberto Arribas A, Bertoni F, Mollejo M, Provencio M<sup>^</sup>, Margarita Sánchez-Beato M<sup>^</sup> (<sup>^</sup>, co-senior authors). *PLOS One* 2019 Feb 25;14(2):e0212813

### New molecular and therapeutic insights into canine diffuse large B cell lymphoma elucidates the role of the dog as a model for human disease

Aresu L<sup>\*</sup>, Ferraresso S, Marconato L, Cascione L, Napoli S, Gaudio E, Kwee I, Tarantelli C, Testa A, Maniaci C, Ciulli A, Hillmann P, Bohnacker T, Wymann MP, Comazzi S, Milan M, Riondato F, Dalla Rovere G, Giantin M, Giannuzzi D, Bertoni F<sup>\*</sup> (<sup>\*</sup>, co-senior authors). *Haematologica* 2019 Jun;104(6):e256-e259

### The involvement of microRNA in the pathogenesis of Richter syndrome

Van Roosbroeck K, Bayraktar R, Calin S, Bloehdorn J, Dragomir MP, Okubo K, Bertilaccio MTS, Zupo S, You MJ, Gaidano G, Rossi D, Chen S-S, Chiorazzi N, Thompson P, Ferrajoli A, Bertoni F, Stilgenbauer S, J. Keating MJ, Calin GA. *Haematologica* 2019 May;104(5):1004-1015

### Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: impact of rituximab on their incidence and outcome

Vannata B, Conconi A,

Winkler J, Cascione L, Margiotta Casaluci G, Nassi L, Moia R, Piroso MC, Moccia AA, Stathis A, Rossi D, Gaidano G, Zucca E Br J Haematol. 2019 Nov;187(4):478-487

### MicroRNA Profiling of Salivary Duct Carcinoma Versus Her2-Neu Overexpressing Breast Carcinoma Identify miR-10a as a Putative Breast Related Oncogene

Balatti V, Oghumu S, Bottoni A, Maharry K, Cascione L, Fadda P, Parwani A, Croce C, Iwenofu OH. *Head Neck Pathol*. 2019 Sep;13(3):344-354

### Fhit-Fdxr interaction in the mitochondria: modulation of reactive oxygen species generation and apoptosis in cancer cells

Druck T, Cheung DG, Park D, Trapasso F, Pichiorri F, Gaspari M, Palumbo T, Aqeilan RI, Gaudio E, Okumura H, Iuliano R, Raso C, Green K, Huebner K, Croce CM. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 15;10(3):147

### BET inhibitors for lymphoid malignancies

Bertoni F, Stathis A. *Current Opinion in Hematology* 2019 Jul;26(4):273-280

### Primary central nervous system lymphoma: novel precision therapies

Mondello P, Mian M, Bertoni F. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019 Sep; 141: 139-145

### Integration of Omics Data to Identify Cancer-Related MicroRNA

Cascione L. *Methods Mol Biol*. 2019;1970:85-99

### Epigenetic control of mitochondrial fission enables self-renewal of stem-like tumour cells in human prostate cancer

Civenni G, Bosotti R, Timpanaro A, Vázquez R, Merulla J, Pandit S, Rossi S, Albino D, Allegrini S, Mitra A, Mapelli SN, Vierling L, Giurdanella M, Marchetti M, Paganoni A, Rinaldi A, Losa M, Mira-Catò E, D'Antuono R, Morone D, Rezaei K, D'Ambrosio G, Ouafik L, Mackenzie S, Riveiro ME, Cvitkovic E, Carbone GM, Catapano CV. *Cell Metab*. 2019 May 20. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.004

### Mitochondrial fission promotes self-renewal and tumorigenic potential in prostate cancer

Civenni G, Carbone GM, Catapano CV. *Mol Cell Oncol*. 2019 Jul 26;6(5):e1644598. doi: 0/23723556.2019.1644598. eCollection 2019

### Efficacy of novel BET inhibitors in combination with chemotherapy for

### castration-resistant prostate cancer

Vasquez R, Civenni G, Kokanovic A, Shinde D, Cantergiani J, Marchetti M, Zoppi G, Ruggeri B, Liu PCC, Carbone GM, Catapano CV *Eur Urol Oncol.* 2019 Aug 8. pii: S2588-9311(19)30116-6. doi: 10.1016/j.euo.2019.07.013

### Transcriptional Reprogramming and Inhibition of Tumour-propagating Stem-like Cells by EC-8042 in ERG-positive Prostate Cancer

Shinde D, Albino D, Zoma M, Mutti A, Mapelli SN, Civenni G, Kokanovic A, Merulla J, Perez-Escudero J, Costales P, Moris F, Catapano CV, Carbone GM *Eur Urol Oncol* 2019, 2(4):415-424. doi: org/10.1016/j.euo.2018.08.024

### Mitochondrial fission and stemness in prostate cancer

Civenni G, Carbone GM, Catapano CV *Aging (Albany NY).* 2019 Sep 29;11(19):8036-8038. doi: 10.18632/aging.102339. Epub 2019 Sep 29

### Transcriptional Reprogramming and Novel Therapeutic Approaches for Targeting Prostate Cancer Stem Cells

Civenni G, Albino D, Shinde D, Vázquez R, Merulla J, Kokanovic A, Mapelli SN, Carbone GM, Catapano CV *Front Oncol.* 2019 May 9;9:385. doi: 10.3389/fonc.2019.00385

### The Prospect and Challenges to the Flow of Liquid Biopsy in Africa.

Temilola DO, Wium M, Couliadiati TH, Adeola HA, Carbone GM, Catapano CV, Zerbini LF *Cells.* 2019 Aug 9;8(8). pii: E862. doi: 10.3390/cells8080862

### Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia

Baliakas P, Moysiadis T, Hatzidimitriou A, Xochelli A, Jeromin S, Agathangelidis A, Mattsson M, Sutton LA, Minga E, Scarfò L, Rossi D, Davis Z, Villamor N, Parker H, Kotaskova J, Stalika E, Plevova K, Mansouri L, Cortese D, Navarro A, Delgado J, Larrayoz M, Young E, Anagnostopoulos A, Smedby KE, Juliusson G, Sheehy O, Catherwood M, Strefford JC, Stavroyianni N, Belessi C, Pospisilova S, Oscier D, Gaidano G, Campo E, Haferlach C, Ghia P, Rosenquist R, Stamatopoulos K *Haematologica.* 2019 Feb;104(2):360-369

### Overview of non-coding mutations in chronic

### lymphocytic leukemia

Spina V, Rossi D *Mol Oncol.* 2019 Jan; 13(1):99-106

### Liquid biopsy in tissue-born lymphomas

Spina V, Rossi D *Swiss Med Wkly.* 2019 Jan 23;149:w14709

### Different time-dependent changes of risk for evolution in chronic lymphocytic leukemia with mutated or unmutated antigen B cell receptors

Moysiadis T, Baliakas P, Rossi D, Catherwood M, Strefford JC, Delgado J, Anagnostopoulos A, Belessi C, Stavroyianni N, Pospisilova S, Oscier D, Gaidano G, Campo E, Rosenquist R, Ghia P, Stamatopoulos K *Leukemia.* 2019 Jan 24. doi: 10.1038/s41375-018-0322-7

### Genetic mutations in chronic lymphocytic leukemia: Impact on clinical treatment

Condoluci A, Rossi D *Expert Rev Hematol.* 2019 Feb 6:1-10

### FBXW7 is a biologically validated cancer driver gene for CLL

Rossi D *Blood.* 2019 Feb 21;133(8):774-776

### Liquid biopsy in lymphoma

Rossi D, Spina V, Bruscaggin A, Gaidano G *Haematologica.* 2019 Apr;104(4):648-652

### Novel insights into the genetics and epigenetics of MALT lymphoma unveiled by next generation sequencing analyses

Cascione L, Rinaldi A, Bruscaggin A, Tarantelli C, Arribas AJ, Kwee I, Pecciarini L, Mensah AA, Spina V, Chung EYL, Terzi di Bergamo L, Dirnhofer S, Tzankov A, Miranda RN, Young KH, Traverse-Glehen A, Gaidano G, Swerdlow SH, Gascoyne R, Rabadan R, Ponzoni M, Bhagat G, Rossi D, Zucca E, Bertoni F *Haematologica.* 2019 Apr 24. doi: 10.3324/haematol.2018.214957

### The future of cell-free DNA testing to guide therapeutic decisions in B-cell lymphomas

Condoluci A, Rossi D *Curr Opin Hematol.* 2019 Jul; 26(4):281-287

### Venetoclax plus Daratumumab induce hematological CR and organ response in an AL amyloidosis patient with T(11;14)

Ghilardi G, Stussi G, Mazzucchelli L, Röcken C, Rossi D, Gerber B *Amyloid.* 2019 Jun 22:1-2. doi: 80/13506129.2019.1615428

### Methods for Measuring ctDNA in Lymphomas

Rossi D, Condoluci A, Spina V,

Gaidano G *Methods Mol Biol.* 2019;1881:253-265

### Quest of biomarkers for Venetoclax-treated CLL

Rossi D *Blood.* 2019 Jul 11;134(2):97-98

### Oprozomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma

Hari P, Matous JV, Voorhees PM, Shain KH, Obreja M, Frye J, Fujii H, Jakubowiak AJ, Rossi D, Sonneveld P *Blood Cancer J.* 2019 Aug 16; 9(9):66

### Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden

Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, Waibel C, Caspar C, Lerch E, Flammer A, Brouwers S, Seeger H, Heimgartner R, Fehr T, Rossi D, Bianchi E, Stussi G, Ghilardi G, Gerber B *Hematol Oncol.* 2019 Dec; 37(5):595-600

### KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: A FIL study

Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, Bruscaggin A, Spina V, Eskelund CW, Evangelista A, Moia R, Kwee I, Dahl C, Di Rocco A, Stefoni V, Diop F, Favini C, Ghione P, Mahmoud AM, Schipani M, Kolstad A, Barbero D, Novero D, Paulli M, Zamò A, Jerkeman M, Gomez da Silva M, Santoro A, Molinari A, Ferreri A, Grønbaek K, Piccin A, Cortelazzo S, Bertoni F, Ladetto M, Gaidano G *Haematologica.* 2019 doi: 10.3324/haematol.2018.214056

### Biological and clinical implications of BIRC3 mutations in chronic lymphocytic leukemia

Diop F, Moia R, Favini C, Spaccaretella E, De Paoli L, Bruscaggin A, Spina V, Terzi-di-Bergamo L, Arruga F, Tarantelli C, Deambrogi C, Rasi S, Adhinaveni R, Patriarca A, Favini S, Sagiraju S, Jabangwe C, Kodipad AA, Peroni D, Mauro FR, Del Giudice I, Forconi F, Cortelezzi A, Zaja F, Bomben R, Rossi FM, Visco C, Chiarenza A, Rigolin GM, Marasca R, Coscia M, Perbellini O, Tedeschi A, Laurenti L, Motta M, Donaldson D, Weir P, Mills K, Thornton P, Lawless S, Bertoni F, Del Poeta G, Cuneo A, Follenzi A, Gattei V, Boldorini RL, Catherwood M, Deaglio S, Foà R, Gaidano G, Rossi D *Haematologica.* 2019 doi: 10.3324/haematol.2019.219550

### HIF-1δ is overexpressed in leukemic cells from TP53-disrupted patients and is a promising

### therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia

Griggio V, Vitale C, Todaro M, Riganti C, Kopecka J, Salvetti C, Bomben R, Dal Bo M, Magliulo D, Rossi D, Pozzato G, Bonello L, Marchetti M, Omedè P, Kodipad AA, Laurenti L, Del Poeta G, Mauro FR, Bernardi R, Zenz T, Gattei V, Gaidano G, Foà R, Massaia M, Boccadoro M, Coscia M *Haematologica.* 2019 Jul 9. pii: haematol.2019.217430. doi: 10.3324/haematol.2019.217430

### A laboratory-based scoring system predicts early treatment in RAI 0 chronic lymphocytic leukemia

Cohen JA, Rossi FM, Zucchetto A, Bomben R, Terzi-di-Bergamo L, Rabe KG, Degan M, Steffan A, Polesel J, Santinelli E, Innocenti I, Cutrona G, D' Arena G, Pozzato G, Zaja F, Chiarenza A, Rossi D, Di Raimondo F, Laurenti L, Gentile M, Morabito F, Neri A, Ferrarini M, Fegan CD, Pepper CJ, Del Poeta G, Parikh SA, Kay NE, Gattei V. *Haematologica.* 2019 Oct 3. pii: haematol.2019.228171

### The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: Report of the 15-ICML workshop on CTDNA

Rossi D, Kurtz DM, Roschewski M, Cavalli F, Zucca E, Wilson WH *Hematol Oncol.* 2019 doi: 10.1002/hon.2704

### Baseline PET features to predict prognosis in primary mediastinal B cell lymphoma: a comparative analysis of different methods for measuring baseline metabolic tumour volume

Ceriani L, Milan L, Johnson PWM, Martelli M, Presilla S, Giovannella L, Zucca E *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Jun;46(6):1334-1344. doi: 10.1007/s00259-019-04286-8. Epub 2019 Feb 26.

### Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis

Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, Bakunina K, Bromberg JEC, Cwynarski K, Doorduijn JK, Ferreri AJM, Illerhaus G, Issa S, Schorb E, Zucca E, Hemkens LG, Schandelmair S, Kasenda B *Hematol Oncol.* 2019 Dec;37(5):548-557. doi: 10.1002/hon.2666. Epub 2019 Oct 9. (Review)

Impressum  
Istituto oncologico di ricerca  
Institute of Oncology Research

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

Progetto grafico  
Graphic design  
Servizio comunicazione istituzionale

Fotografie  
Photos  
Alessandro Crinari

Stampa e confezione  
Printing and binding  
Tipografia Cavalli, Tenero

© 2020  
Istituto  
oncologico  
di  
ricerca





Università  
della  
Svizzera  
italiana

Istituto  
oncologico  
di  
ricerca

Rapporto  
scientifico  
IOR  
IOR  
Scientific  
Report

2019

