



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

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2021 Contributo percepito € 10.234.880,93 In data 28/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente:

Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro - Onlus

Codice fiscale:

97519070011

Sede legale:

Strada Provinciale nr. 142 - km 3,95 - 10060 Candiolo (TO)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

forconlus@legalmail.it

Dati del rappresentante legale:

Sala Gianmarco, nato a Torino il 20/05/1977, C.F. SLAGMR77E20L219J

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Sviluppo di nuove piattaforme per i tumori ematologici, consolidamento della piattaforma per i tumori urogenitali e rafforzamento dei programmi di ricerca clinica e traslazionale istituzionali. (EmaGen)	10.234.880,93	10.234.880,93	01/07/2023	36 mesi
2					
3					
4					
5					
6					
.....					

Candiolo, 17/05/2023

Il Legale Rappresentante
(Gianmarco Sala)

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
(Gianmarco Sala)

PROT. 137/2023



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 10.234.880,93 in data 28/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro – ONLUS
Codice fiscale: 97519070011
Sede legale: Strada Provinciale nr. 142 - Km 3,95 – 10060 Candiolo (TO)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: fprconlus@legalmail.it
Dati del rappresentante legale: Sala Gianmarco nato a Torino il 20/05/1977, C.F. SLAGMR77E20L219J

Titolo del progetto: Sviluppo di nuove piattaforme per i tumori ematologici, consolidamento della piattaforma per i tumori urogenitali e rafforzamento dei programmi di ricerca clinica e traslazionale istituzionali. (EmaGen)

Data di inizio progetto: 01/07/2023	Data di fine progetto: 30/06/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 10.234.880,93	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 10.234.880,93

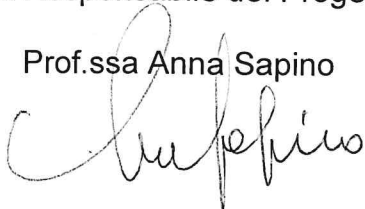
VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 0,00	€ 4.010.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ 0,00	€ 0,00

Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 0,00	€ 5.443.880,93
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0,00	€ 149.000,00
Servizi (Stabulario, Sequenziamenti, Assicurazioni, etc)	€ 0,00	€ 490.000,00
Spese amministrative	€ 0,00	€ 0,00
Altro (Pubblicazioni)	€ 0,00	€ 142.000,00
TOTALE	€ 0,00	€ 10.234.880,93

Data 17 maggio 2023

La Responsabile del Progetto

Prof.ssa Anna Sapino



Il Legale Rappresentante

Dott. Gianmarco Sala



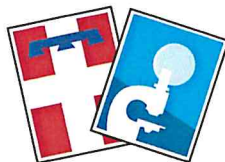
Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

Dott. Gianmarco Sala



Prot. 137/2023



FONDAZIONE PIEMONTESE
PER LA RICERCA SUL CANCRO
ONLUS

Relazione Descrittiva

Candiolo, 17 maggio 2023

PROGETTO: Sviluppo di nuove piattaforme per i tumori ematologici, consolidamento della piattaforma per i tumori urogenitali e rafforzamento dei programmi di ricerca clinica e traslazionale istituzionali. (EmaGen)

Il progetto **EmaGen** prevede la creazione di nuove piattaforme, il consolidamento di piattaforme già esistenti sui tumori ematologici e urogenitali e il rafforzamento dei programmi di ricerca clinica e traslazionale attraverso il reclutamento di 5 Direttori di programma per l'implementazione di nuove idee progettuali, al fine di fornire una base solida alla ricerca istituzionale e garantirne l'innovazione.

In questo processo si sono selezionati e verranno selezionati ricercatori/trici responsabili di progetto sulla base di competenze scientifiche specifiche e di precedenti risultati che possano servire come base certa a garanzia della resa della progettualità.

In una valutazione programmatica si è deciso in primo luogo di implementare la ricerca sui tumori ematologici affrontando come nuovo argomento il mieloma multiplo (MM), una neoplasia che rappresenta circa il 20% dei decessi per neoplasie ematologiche. In analogia nell'ambito della ricerca sui tumori urogenitali già attivi saranno integrati: (A) uno studio pilota per lo screening dei tumori prostatici con PSA; (B) uno studio clinico prospettico a prova della fattibilità della emiprostatactomia robotica con preservazione uretrale nel carcinoma prostatico monolaterale a rischio basso e intermedio; (C) uno studio per valutare il ruolo non ancora completamente chiaro delle alterazioni in alcuni geni della DNA damage response (DDR) e del loro impatto clinico nei tumori della prostata (PC) e dell'ovaio (OC). Nell'ambito di questo progetto sarà anche proposta la messa a punto di analisi steroidomiche da inserire nella routine clinica sul plasma di pazienti con carcinoma prostatico.

Partendo da queste basi è stato chiesto di ideare e condividere con la Direzione Scientifica di codesto Istituto progetti solidi che sono esposti nel presente Progetto EmaGen come singoli Work Packages (WPs). A completare il quadro delle patologie oncologiche di interesse istituzionale, nell'anno in corso è stato promosso un bando per il reclutamento di 5 Direttori di programma per la ricerca clinica che saranno finanziati per il primo anno di attività (START-UP Program) per sviluppare e condurre programmi di ricerca indipendente e collaborativa nell'ambito dei tumori trattati in istituto.

WORK PACKAGE 1: *Long Noncoding RNAs Myeloma Noncoding Dependencies come Bersagli Terapeutici in Tumori Ematologici* (acronimo **LongMynd) Dr. Eugenio Morelli**

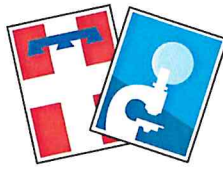
Il gruppo del Dr. Morelli ha dimostrato che i long non-protein coding RNA (lncRNA) sono disregolati nel MM, dove svolgono una funzione molecolare essenziale a supporto della crescita delle cellule MM e dove possono essere inibiti farmacologicamente. Su questa base, si ritiene che l'identificazione di lncRNA che promuovono la patogenesi del MM possa



Indirizzo Strada Provinciale 142, Km 3,95 - 10060 Candiolo (TO) - **T** 011.9933.380 - **F** 011.9933.389 - **web** www.fprconlus.it - **C. F.** 97519070011
c/c Postale 410100 - **Intesa Sanpaolo IBAN** IT 75 D 03069 09606 100000117256 - **UniCredit IBAN** IT 64 T 02008 01154 000008780163 - **e-mail** fprc@fprconlus.it

CONSIGLIO DIRETTIVO: Presidente Allegra Agnelli. **Vice Presidenti** Carlo Acutis, Maria Vaccari Scassa. **Consiglieri** Claudio Artusi, Marco Boglione, Massimo Boidi, Bruno Ceretto, Michele Coppola, Felicino Debernardi, Gianluca Ferrero, Maria Elena Giraudo Rayneri, Eugenio Lancellotta, Lodovico Passerin d'Entrèves, Giuseppe Proto, Silvio Saffirio. **REVISORI DEI CONTI: Presidente** Giacomo Zunino. **Componenti** Paolo Claretta Assandri, Lionello Jona Celesia. **DIRETTORE:** Gianmarco Sala.

Riconoscimento della Regione Piemonte: D.G.R. 22/07/1986 n° 3-6673 - Iscrizione anagrafe Onlus prot. n. 9882440 del 19/06/1998.
Iscrizione nel Registro delle persone giuridiche presso la Prefettura di Torino n.1022 del 18/11/2021.



FONDAZIONE PIEMONTESE
PER LA RICERCA SUL CANCRO
ONLUS

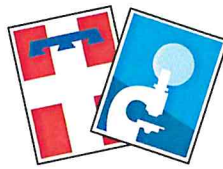
fornire bersagli molecolari da sfruttare per una più efficace terapia del MM. Il gruppo ha sviluppato una piattaforma basata sull'utilizzo integrato delle tecnologie CRISPR *interference* (CRISPRi) e CRISPR-Cas13d, che ha permesso il targeting sistematico di lncRNA sia a livello di locus genico (CRISPRi) che di trascritto (Cas13d). Nello specifico questa piattaforma è stata utilizzata per eseguire *viability screen* su larga scala di tutti i lncRNA espressi da cellule di MM (> 5.000). È stato così dimostrato che ~600 lncRNA sono essenziali per la crescita e la sopravvivenza delle cellule MM e in particolare è stato identificato un nuovo lncRNA, definito provvisoriamente MYND come principale *dependency* in MM. Attraverso un'analisi BLAST di MYND1, il gruppo ha osservato che questo lncRNA condivide metà della sua sequenza con lo *small nuclear RNA* (snRNA) U1. Quest'ultimo è un componente chiave dello spliceosoma, precedentemente identificato come un bersaglio terapeutico nel MM. In ulteriore lavoro preliminare, è stato confermato l'interazione di MYND1 con i principali fattori di splicing e il suo impatto sull'attività di splicing. Su questa base, l'**ipotesi** è che MYND1 regoli il processo di splicing per promuovere la crescita e la sopravvivenza delle cellule MM. In questo progetto, saranno utilizzati modelli murini *in vitro* e *in vivo* di MM umano per definire i meccanismi di azione di MYND1 (Aim 1) e per ottimizzare le strategie per il targeting terapeutico di MYND1 (Aim 2). Verranno inoltre applicate le stesse indagini molecolari per studiare altri MYND emersi dagli screens e per il loro targeting terapeutico.

WORK PACKAGE 2: Checkpoint inibitorio della fagocitosi: nuovo bersaglio immunologico nel trattamento sperimentale del mieloma multiplo (acronimo FaBer) Dr.ssa Annamaria Gullà

Una profonda disfunzione immunitaria caratterizza la progressione del MM e ostacola il successo clinico degli approcci immunoterapici. Una comprensione più profonda dei meccanismi alla base dell'escape immunitario da parte delle cellule mielomatose può fornire nuovi bersagli per ripristinare terapeuticamente la sorveglianza immunitaria antitumorale e prolungare la sopravvivenza del paziente.

A questo scopo, è stato recentemente dimostrato dal gruppo della Dr.ssa Gullà che le cellule tumorali morenti possono fornire stimoli immunogenici attivando una risposta immunitaria mediata dalle cellule dendritiche che culmina nella clearance del tumore da parte delle cellule T endogene. Questa modalità di morte cellulare immunogenica può essere innescata da composti clinicamente attivi, come gli inibitori del proteasoma, e dipende dall'esposizione da parte delle cellule tumorali morenti di segnali "eat-me", come la proteina Calreticulin. In un ulteriore studio preliminare abbiamo identificato un nuovo checkpoint inibitorio della fagocitosi che fornisce un segnale "do-not-eat-me" che può ostacolare la clearance del MM. In questo progetto, supportati da questi e altri dati preliminari, si ipotizza che i checkpoint inibitori della fagocitosi siano espressi in modo anomalo nel MM, con il risultato di promuovere l'evasione immunitaria del tumore.

Quindi, partiremo dai nostri studi preliminari per caratterizzare funzionalmente alcuni degli elementi specifici dell'asse "do-not-eat-me" (AIM 1). Successivamente, ottimizzeremo le strategie per il loro utilizzo come bersaglio terapeutico in modelli clinicamente rilevanti di MM (AIM 2). Prevediamo di validare il ruolo di un nuovo asse inibitorio della fagocitosi nel MM, suscettibile di intervento terapeutico utilizzando un approccio di RNA-medicina clinicamente applicabile. Questa proposta fornirà quindi una nuova comprensione del significato biologico e terapeutico dei checkpoint inibitori della fagocitosi nel cancro. Altri assi inibitori della fagocitosi e della risposta immunoterapica in generale stanno emergendo dai nostri studi preliminari e verranno investigati in questo progetto.



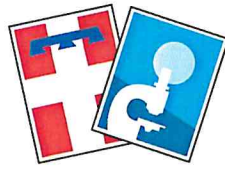
FONDAZIONE PIEMONTESE
PER LA RICERCA SUL CANCRO
ONLUS

WORK PACKAGE 3: *Studio pilota per lo screening dei tumori prostatici con PSA, calcolatore del rischio e risonanza magnetica multiparametrica (acronimo **ProScreenMRI**)* **Prof. Daniele Regge**

Negli ultimi decenni l'incidenza del carcinoma prostatico (CaP) ha mostrato un aumento costante, particolarmente in concomitanza con la diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce. Il rischio aumentato di sviluppare un CaP dipende anche dal progressivo incremento dell'età media della popolazione. Lo studio europeo randomizzato di screening per CaP (ERSPC) ha dimostrato che mediante il dosaggio del PSA è possibile ridurre la mortalità cancro specifica del 21% nella fascia di età tra i 50 e i 70 anni. Una volta identificate le fasce di età in cui effettuare lo screening mediante PSA ed in presenza di un PSA superiore a 3 ng/ml resta da decidere il successivo iter per arrivare nel modo più preciso alla diagnosi di tumore della prostata, evitando di effettuare biopsie inutili o di intercettare tumori clinicamente non significativi. Numerosi studi hanno documentato un ruolo importante della Risonanza Magnetica-multiparametrica (RM-mp) nel determinare il successivo iter diagnostico. Tale esame prevede l'acquisizione di multiple immagini della prostata, ciascuna delle quali fornisce differenti informazioni anatomiche, strutturali e funzionali. Oltre alla valutazione morfologica della ghiandola prostatica e delle strutture circostanti (sequenze T2 pesate), devono essere acquisiti altri due parametri: la Diffusione (mappa della densità delle cellule prostatiche, che aumenta in caso di neoplasia) e la Perfusione (studio con mdc che definisce una mappa della vascolarizzazione della prostata, che aumenta in caso di neoplasie). Lo scopo di questo studio pilota è valutare come l'introduzione di un protocollo di screening per il CaP basato sul PSA, la valutazione del rischio individuale e la RM-mp prostatica, indirizzato agli uomini in fascia di età tra 55 e 65 anni, possa impattare sulla diagnosi precoce di CaP.

WORK PACKAGE 4: *Emiprostectomia robotica con preservazione uretrale nel carcinoma prostatico monolaterale a rischio basso e intermedio: un'idea prospettica, di sviluppo, esplorazione, valutazione e follow-up a lungo termine (acronimo **RETURN trial**)* **Prof. Francesco Porpiglia**

Negli ultimi venti anni il ruolo della chirurgia in campo oncologico è radicalmente cambiato passando da un intento invariabilmente demolitivo ad un intento, almeno in casi selezionati, conservativo. La diagnosi precoce del tumore di prostata ha determinato un sempre più frequente riscontro di tumori di basso volume che possono essere unifocali o unilaterali, percentuali che vanno dal 10% al 40%. L'analisi del Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) ha dimostrato che il 20-30% dei pazienti con carcinoma di prostata presenta neoplasia a basso rischio unifocale o confinata ad un solo lobo. Sulla base di questi dati, il concetto di trattamento conservativo della ghiandola è apparso una naturale evoluzione dell'approccio terapeutico per il tumore di prostata. In particolare, per la selezione dei pazienti risultano fondamentali le nuove tecniche di RM-mp e le nuove metodiche di biopsia prostatica mirata sulle aree sospette alla RM, ovvero la "fusion biopsy". Sulla scorta di quanto accaduto per altri organi e dei risultati preliminari delle terapie focali ad oggi sperimentate, alcune preliminari esperienze hanno proposto l'uso della chirurgia per l'esecuzione della terapia focale (prostatectomia parziale - emiprostectomia). Grazie alla introduzione della laparoscopia e successivamente della tecnologia robotica, il dettaglio anatomico e la precisione dei movimenti chirurgici sono andati via via affinandosi e abbiamo assistito ad un miglioramento dello standard di cura dei pazienti ed a una diminuzione dei rischi operatori.



FONDAZIONE PIEMONTESE
PER LA RICERCA SUL CANCRO
ONLUS

Sulla base della ormai consolidata esperienza di letteratura e clinica delle terapie focali risulta proponibile in una coorte di pazienti ben selezionata, l'esecuzione della prostatectomia parziale/emiprostectomia con tecnica laparoscopica robot assistita.

WORK PACKAGE 5: Sviluppo di nuove metodologie *diagnostiche e terapeutiche nei tumori uro-genitali*: (acronimo **DiaTer) Prof.ssa Sabrina Arena**

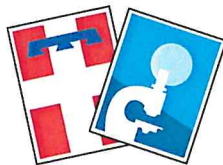
I meccanismi di risposta al danno del DNA (DNA damage response - DDR), che giocano un ruolo cruciale per la sopravvivenza cellulare, recentemente sono emersi come promettenti bersagli terapeutici. In studi preliminari la Prof.ssa Arena ha dimostrato come vulnerabilità del sistema di riparazione basato sulla ricombinazione omologa (HR)-non dipendente da alterazioni in BRCA1/2 o sulla risposta allo stress replicativo (RS) possano costituire degli efficaci bersagli terapeutici per il trattamento del cancro del colon-retto (CRC). Alcune mutazioni della DDR sono notoriamente presenti anche nei tumori della prostata (PC) e in quelli ovarici (OC). Tra queste, mutazioni somatiche o germinali nei geni BRCA1 e BRCA2 sono presenti in circa un terzo delle pazienti affette da OC; nel contesto del PC metastatico diversi studi hanno identificato un'elevata percentuale di mutazioni in geni DDR quali BRCA1, BRCA2 e ATM. Mentre l'associazione tra le mutazioni di BRCA e la risposta agli inibitori di PARP (PARPi) è già stata comprovata, non è stato ancora ampiamente compreso il ruolo e l'impatto clinico delle alterazioni in altri geni della DDR.

In questo studio il gruppo della Prof.ssa Arena si propone di identificare nuovi bersagli tra i meccanismi della DDR volti al disegno di opzioni terapeutiche più efficaci nei pazienti affetti da PC e OC. In una fase iniziale utilizzeremo modelli preclinici 2D *in vitro* per mettere a punto combinazioni terapeutiche in vitro e per sviluppare nuovi modelli di resistenza acquisita su cui validare nuovi approcci per superare la resistenza stessa (AIM 1). In parallelo, in partnership traslazionale con studi clinici attivi presso l'Istituto e utilizzando il prezioso materiale della biobanca istituzionale, genereremo una piattaforma di modelli preclinici derivati da pazienti che verranno caratterizzati a livello genomico e molecolare (AIM 2). Effettueremo quindi uno screening farmacologico con inibitori di nuova generazione della DDR (AIM 3) e, grazie all'implementazione dell'approccio del "biomarcatore composito", effettueremo un'analisi funzionale di risposta alla terapia e al danno del DNA, in modo da identificare potenziali biomarcatori per stratificare quei tumori che potrebbero verosimilmente beneficiare di questi nuovi approcci terapeutici (AIM 4). Nell'ambito del PC sarà anche messa a punto un'analisi del secretoma steroideo inizialmente su modelli 2D e successivamente su plasma ottenuto da pazienti al fine di identificare ormoni o pattern steroidei implicati nella progressione tumorale da validare per inserimento nella routine clinica (AIM 5).

Come progetto ancillare della piattaforma sui tumori del tratto uro-genitale si intende ampliare l'utilizzo in tumori del tratto uro-genitale dell'Antigene Prostatico Specifico di Membrana (PSMA), una proteina di membrana altamente espressa nel PC, ma anche nella neovascolarizzazione di un'ampia varietà di tumori. In particolare, in collaborazione con la Medicina Nucleare dell'Istituto, intendiamo testare la PET-PSMA nel carcinoma metastatico del rene a cellule chiare (mCCRC) e nel carcinoma prostatico come possibile strumento diagnostico, prognostico e predittivo di risposta ai trattamenti del carcinoma renale che prevedano uso di anti-angiogenici.

WORK PACKAGE 6: Direttori dei Programmi di ricerca clinica e traslazionale (START-UP Program) Prof.ssa Anna Sapino

L'Istituto, per rafforzare i programmi istituzionali di ricerca clinica e traslazionale ha attivato un bando per la selezione di 5 ricercatori eccellenti da inquadrare come Direttore di



FONDAZIONE PIEMONTESE
PER LA RICERCA SUL CANCRO
ONLUS

programma per le patologie di riferimento dell'Istituto: tumori del polmone, gastrointestinali, urogenitali, melanoma, tumori della testa e del collo, ginecologici, mammella, sarcomi e tumori rari.

I ricercatori selezionati (medici, biologi o biotecnologi) avranno la responsabilità di guidare le priorità di ricerca del programma di oncologia clinica. Particolarmente importante, nel processo di selezione, sarà l'esperienza nella partecipazione come ricercatore, nella guida del team di ricerca clinica/traslazionale e nella creazione di una forte cooperazione tra le discipline.

Nell'ambito del progetto EmaGen, i Direttori di Programma, a seguito della valutazione della progettualità proposta, riceveranno un supporto finanziario di un anno per implementare la fase di start-up e che verrà destinata alla copertura del proprio stipendio, all'arruolamento di collaboratori e per l'acquisto di materiale di consumo e reagenti necessari alle prime fasi di attività di ricerca clinica e traslazionale.

Il Direttore
(Gianmarco Sala)

Prot. N. 137/2023