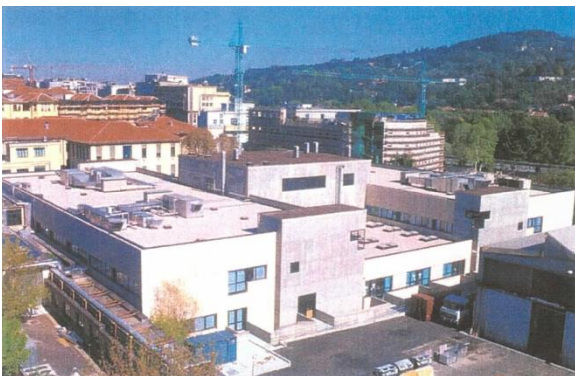




# Il CeRMS/COES

A.O. Città della Salute e della Scienza  
di Torino



FONDAZIONERICERCAMOLINETTE  
onlus

## Fabio Malavasi e Alberto Horenstein

*Il Centro di Ricerca in Medicina Sperimentale (CeRMS) è un centro innovativo di ricerca in medicina nato 12 anni fa grazie al concorso di Università, Ospedale San Giovanni Battista (Molinette) e Fondazione Internazionale di Ricerca in Medicina Sperimentale (FIRMS, oggi Fondazione di Ricerca Molinette).*

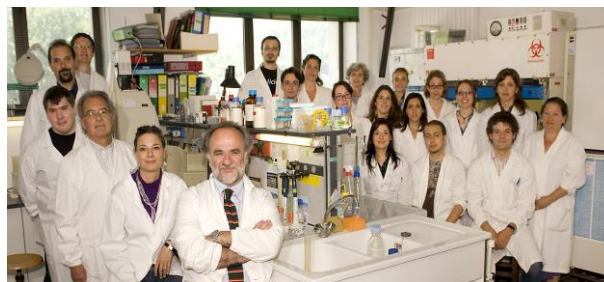
*Tali Enti coinvolsero nell'iniziativa le più importanti Fondazioni torinesi quali la Compagnia di San Paolo e la Fondazione CRT. L'Ospedale Molinette mise a disposizione gli ambienti, l'Università contribuì i ricercatori, le Fondazioni con il loro generoso supporto resero possibile dotare il CeRMS di attrezzature avanzate, sponsorizzarono progetti e consentirono di istituire borse di studio per giovani laureati. La FIRMS si occupò inoltre della gestione dei fondi.*

*Fin dall'inizio il CeRMS si è connotato quale struttura di connessione fra strutture cliniche avanzate (COES, Centro Onco Ematologico Subalpino) e laboratori impegnati in ricerca sia di base che traslazionale.*

*In questi 12 anni i ricercatori del CeRMS hanno formato giovani laureati, hanno pubblicato lavori di ricerca sui migliori giornali internazionali, hanno generato brevetti, organizzato cicli di seminari e sono stati assegnatari di grants nazionali e internazionali.*

*Le pubblicazioni elencate per ogni gruppo sono una selezione rappresentativa della produzione degli ultimi 10 anni*

---



Fabio Malavasi e Alberto Horenstein si occupano di ectoenzimi, una famiglia di molecole di superficie in grado di esercitare il ruolo di enzima e al tempo stesso anche di molecole di adesione cellula-cellula e di recettori. Tra queste, CD38 è una molecola in grado di trasformare NAD<sup>+</sup> in ADP ribosio e ADP ribosio ciclico, che è un secondo messaggero per la trasduzione di segnali intracellulari. CD157 è anch'esso un ectoenzima con differenti caratteristiche funzionali e di distribuzione. Il ruolo funzionale di queste due molecole è stato chiarito usando modelli di malattie umane. Nella Leucemia Linfatica Cronica (LLC), CD38 rappresenta un marcatore prognostico negativo. Le cellule dei pazienti CD38<sup>+</sup> migrano dal sangue agli organi linfoidi, ove sono protette dall'attacco delle difese e dai farmaci. Nell'ovaio le cellule epiteliali tumorali che esprimono CD157 (circa 50% dei tumori dell'ovaio) vengono facilitate nella capacità di attraversare la parete del peritoneo, favorendo così la diffusione del tumore. CD38 e CD157 rappresentano bersagli terapeutici. Anticorpi anti-CD38 legano in maniera selettiva le cellule tumorali, inducendone la morte tramite diversi meccanismi. Osservazioni recenti evidenziano una capacità non ancora esplorata di generare condizioni locali di immunosoppressione e di immunoevasione. In associazione con altri ectoenzimi, CD38 è in grado di generare adenosina, che inibisce le difese cellulari locali. Tale strategia di immunoevasione è in studio *in vivo* su mieloma e tumori di pancreas e polmone.

Horenstein, A. L. et al., A CD38/CD203A/CD73 ECTOENZYMATIC PATHWAY INDEPENDENT FROM CD39 RUNS A NOVEL ADENOSINERGIC LOOP IN HUMAN T LYMPHOCYTES  
*Onc Immunology (in press, 2013)*

Chillemi A. et al., ANTI-CD38 ANTIBODY THERAPY: WINDOWS OF OPPORTUNITY YIELDED BY THE FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE TARGET MOLECULE  
*Molecular Medicine 19: 99-108, 2013*

Malavasi F. et al., CD38 AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A DECADE LATER  
*Blood 90: 217-219, 2011*

Ortolane E. et al., CD157 PLAYS A PIVOTAL ROLE IN NEUTROPHIL TRANSENDOTHELIAL MIGRATION  
*Blood 108: 4214-4222, 2006*

Malavasi F. et al., EVOLUTION AND FUNCTION OF THE ADP RIBOSYL CYCLASE/CD38 GENE FAMILY IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY.  
*Physiological Reviews 88: 841-886, 2008*

## Francesco Novelli

## Mirella Giovarelli



Il gruppo di **Franco Novelli** è impegnato nell'identificazione mediante proteomica di nuovi antigeni associati al carcinoma del pancreas, quali l'alfa enolasi e l'ezrina. Mediante l'analisi della risposta anticorpale contro di essi da parte dei pazienti con carcinoma pancreatico, il gruppo del Dr. Novelli lavora allo sviluppo di nuovi test per la diagnosi precoce, e alla messa a punto di vaccini e immunoterapia passiva con anticorpi monoclonali per contrastare la progressione di uno dei tumori più aggressivi e incurabili. Il gruppo inoltre è interessato allo studio dei meccanismi immunologici e dei segnali infiammatori che regolano il reclutamento nel microambiente tumorale di cellule mieloidi soppressorie, di linfociti T regolatori e/o effettori la cui appropriata modulazione mediante specifici agonisti o antagonisti può essere utilizzata per aumentare l'efficacia della vaccinazione terapeutica contro gli antigeni associati al tumore pancreatico.

Cappello P. et al. VACCINATION WITH ENO1-DNA PROLONGS SURVIVAL OF GENETICALLY ENGINEERED MICE WITH PANCREATIC CANCER, *Gastroenterology* 144:1098-106, 2013

Durelli L. et al., T HELPER 17 CELLS EXPAND IN MULTIPLE SCLEROSIS AND ARE INHIBITED BY INTERFERON- $\beta$  *Annals of Neurology* 65: 499-509, 2009.

Regis, G. et al., THE ABSENCE OF STAT3, IL-6 BUT NOT IFN- $\gamma$  TRIGGERS APOPTOSIS AND INHIBITS *IN VIVO* GROWTH OF HUMAN MALIGNANT T CELLS *Leukemia* 23:2102-2108, 2009

Valfre di Bonzo L. et al., HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS AS A TWO-EDGED SWORD IN HEPATIC REGENERATIVE MEDICINE: ENGRAFTMENT AND HEPATOCYTE DIFFERENTIATION VERSUS PROFIBROGENIC POTENTIAL *Gut* 57:223-31 2008

Courtois, G. et al., A GAIN-OF-FUNCTION I $\kappa$ B $\alpha$  MUTATION IS ASSOCIATED WITH AUTOSOMAL DOMINANT HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA AND T-CELL IMMUNODEFICIENCY *Journal of Clinical Investigation* 112:1108-1115, 2003

Il gruppo di **Mirella Giovarelli** si occupa attivamente del ruolo delle citochine nel modulare l'immunogenicità dei tumori. Negli ultimi anni il gruppo ha acquisito una notevole esperienza nella biologia delle cellule dendritiche (DCs) e su come alcune molecole naturali (la chemochina CCL16 e la lattoferrina) e l'ipossia presente in diverse patologie infiammatorie, fra cui anche i tumori, modulino il profilo di espressione di chemochine/citochine delle DCs ed influenzino la loro capacità di presentare l'antigene per attivare i linfociti T. Tutte queste conoscenze sono servite per sviluppare nuove strategie di immunoterapia per pazienti portatori di tumori HER-2+, grazie anche ad una intensa collaborazione con i clinici del Centro Oncologico Ematologico Subalpino (COES) della Città della Salute e della Scienza di Torino.

Bosco MC et al., HYPOXIA MODULATES THE GENE EXPRESSION PROFILE OF IMMUNOREGULATORY RECEPTORS IN HUMAN MDSCS: IDENTIFICATION OF TREM-1 AS A NOVEL HYPOXIC MARKER IN VITRO AND IN VIVO *Blood* 117:2625-39, 2011

Scutera S. et al., SURVIVAL AND MIGRATION OF HUMAN DENDRITIC CELLS ARE REGULATED BY AN IFN- $\alpha$ -INDUCIBLE AXL/GAS6 PATHWAY. *J Immunol.* 183:3004-13, 2009

Spadaro M et al. A MAJOR DEFENSE PROTEIN OF INNATE IMMUNITY, IS A NOVEL MATURATION FACTOR FOR HUMAN DENDRITIC CELLS. *FASEB J.* 22:2747-57, 2008

Strasly M et al., F. CCL16 ACTIVATES AN ANGIOGENIC PROGRAM IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS. *Blood* 103:40-49, 2004

Cappello P et al., LAG-3 ENABLES DNA VACCINATION TO PERSISTENTLY PREVENT MAMMARY CARCINOGENESIS IN HER-2/NEU TRANSGENIC BALB/C MICE *Cancer Res.* 63:2518-25, 2003

## Carola Ponzetto



Il laboratorio di Oncologia Sperimentale studia il rhabdomyosarcoma, un tumore pediatrico raro, ma spesso incurabile quando metastatico perché resistente al trattamento chemio e radioterapico. Si ritiene che questo tumore derivi da precursori muscolari bloccati lungo il loro percorso differenziativo. L'idea che è venuta emergendo in anni recenti è che alcuni tumori pediatrici possano essere trattati con agenti differenziativi, non tossici, per farne cessare la crescita senza uccidere la cellula tumorale, ma forzandola a differenziare. Il lavoro degli ultimi anni di questo gruppo ha dimostrato che è possibile raggiungere questo risultato in mediante l'uso di un piccolo RNA (microRNA) che è normalmente presente nel muscolo ma manca nel tumore. L'uso terapeutico di una molecola pleiotropica come un microRNA potrebbe consentire di bypassare il rischio dell'instaurarsi della resistenza. Il laboratorio è attualmente impegnato in studi pre-clinici mirati a trasferire questo risultato alla terapia del rhabdomyosarcoma. A questo scopo è stato prodotto un modello murino di rhabdomyosarcoma che si sviluppa ad alta incidenza e con breve latenza ed è prevista una collaborazione con il Prof. Camussi che si occupa di delivery di microRNA tramite microvescicole.

Taulli R. et al., FAILURE TO DOWNREGULATE THE BAF53A SUBUNIT OF THE SWI/SNF CHROMATIN REMODELLING COMPLEX CONTRIBUTES TO THE DIFFERENTIATION BLOCK IN RHABDOMYOSARCOMA  
*Oncogene*, doi:10.1038/onc.2013

Taulli R et al., THE MUSCLE-SPECIFIC MICRORNA MIR-206 BLOCKS HUMAN RHABDOMYOSARCOMA GROWTH IN XENOTRANSPLANTED MICE BY PROMOTING MYOGENIC DIFFERENTIATION.  
*Journal of Clinical Investigation* 119, 2366-78, 2009

Accornero P. et al., AN IN-VIVO MODEL OF MET-DRIVEN LYMPHOMA AS A TOOL TO EXPLORE IN THERAPEUTIC POTENTIAL OF MET INHIBITORS  
*Clinical Cancer Research* 14, 2220-6, 2008

Taulli R. et al., VALIDATION OF MET AS A THERAPEUTIC TARGET IN ALVEOLAR AND EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA  
*Cancer Research* 66, 4742-4749, 2006

Relaix F. et al., THE TRANSCRIPTIONAL ACTIVATOR PAX3-FKHR RESCUES THE DEFECTS OF PAX3 MUTANT MICE BUT INDUCES A MYOGENIC GAIN OF FUNCTION PHENOTYPE WITH LIGAND-INDPENDENT ACTIVATION OF MET SIGNALING IN VIVO  
*Genes & Development* 17, 2950-2965, 2003

## Massimo Massaia



Il laboratorio di Ematologia Oncologica e' dedicato allo studio dei meccanismi utilizzati dalle cellule tumorali per evadere il riconoscimento ed il loro controllo da parte delle cellule immunitarie dell'ospite. Questi studi sono condotti nel mieloma multiplo e nella leucemia linfatica cronica, tumori ematologici tra i piu' frequenti nel mondo occidentale ed in continuo aumento in conseguenza della loro elevata incidenza nei soggetti ultrasessantenni ed all'aumento della vita media. Entrambi i tumori sono ancora incurabili con la chemioterapia tradizionale e sono esempi paradigmatici di malattie dove le cellule tumorali riescono a modificare il microambiente a loro favore promuovendo la propria crescita ed eludendo il riconoscimento da parte del sistema immunitario. Gli studi hanno portato alla generazione di vaccini antitumorali che sono stati impiegati nei pazienti con mieloma ed allo sviluppo di terapie cellulari che sono in fase di messa a punto sia nel mieloma che nella leucemia linfatica cronica. Il personale del laboratorio e' rappresentato in parte da medici specialisti in Ematologia che svolgono anche attivita' clinica promuovendo l'aspetto traslazionale della ricerca.

Coscia M. et al., DYSFUNCTIONAL V $\gamma$ 9V $\Delta$ 2 T CELLS ARE NEGATIVE PROGNOSTICATORS AND MARKERS OF DYSREGULATED MEVALONATE PATHWAY ACTIVITY IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA CELLS  
*Blood* 120: 3271-9, 2012

Coscia M. et al., IGHV UNMUTATED CLL B CELLS ARE MORE PRONE TO SPONTANEOUS APOPTOSIS AND SUBJECT TO ENVIRONMENTAL PROSURVIVAL SIGNALS THAN MUTATED CLL B CELLS  
*Leukemia* 25 :828-37, 2011

Castella B. et al., IMMUNE MODULATION BY ZOLEDRONIC ACID IN HUMAN MYELOMA: AN ADVANTAGEOUS CROSS TALK BETWEEN V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T CELLS,  $\alpha$ B CD8+ T CELLS, REGULATORY T CELLS, AND DENDRITIC CELLS.  
*J Immunol.* 187:1578-90, 2011

Fiore F. et al., ENHANCED ABILITY OF DENDRITIC CELLS TO STIMULATE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY ON SHORT-TERM INCUBATION WITH ZOLEDRONIC ACID  
*Blood* 110: 921-7, 2007

Mariani S. et al., EFFECTOR GAMMADELTA T CELLS AND TUMOR CELLS AS IMMUNE TARGETS OF ZOLEDRONIC ACID IN MULTIPLE MYELOMA.  
*Leukemia* 19: 664-70, 2005

## Roberto Chiarle



Il gruppo di ricerca di **Roberto Chiarle** studia i meccanismi molecolari alla base di linfomi e di tumori solidi (come il carcinoma del polmone o il neuroblastoma) concentrandosi in particolare sull'oncogene ALK che è coinvolto in un numero crescente di tumori. La proteina ALK è una tirosina chinasi che diventa oncogenica quando costitutivamente attivata da alterazioni genetiche come traslocazioni cromosomiche o mutazioni attivanti. Tale attivazione deregolata causa la trasformazione di cellule normali in cellule tumorali. Tramite modelli sperimentali *in vitro* e modelli transgenici murini, il gruppo si propone di chiarire il modo con cui ALK esercita il suo ruolo oncogenico, nell'intento di sviluppare terapie innovative per tumori ALK-dipendenti. Tra queste, le più studiate dal gruppo sono la terapia con inibitori selettivi e quella immunologica che mira a sviluppare un vaccino anti-tumorale contro la proteina ALK. Complessivamente, l'approccio che spazia dalla scienza di base a quella pre-clinica traslazionale garantisce un ampio orizzonte di scoperte di particolare rilevanza per questi tumori. Altri filoni di interesse del laboratorio riguardano lo studio dei meccanismi delle traslocazioni cromosomiche e dei linfomi, tramite lo studio di modelli murini e di casistiche di tipo clinico.

Duan S. et al., FBXO11 TARGETS BCL6 FOR DEGRADATION AND IS INACTIVATED IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS.  
*Nature*, 481:90-3, 2012

Chiarle R. et al., GENOME-WIDE TRANSLOCATION SEQUENCING REVEALS MECHANISMS OF CHROMOSOME BREAKS AND REARRANGEMENTS IN B CELLS.  
*Cell* 147:107-19, 2011

Chiarle R. et al., ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE IS AN EFFECTIVE ONCOANTIGEN FOR LYMPHOMA VACCINATION.  
*Nat Medicine* 14:676-80, 2008

Chiarle R. et al., THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE IN THE PATHOGENESIS OF CANCER.  
*Nat Rev Cancer* 8:11-23, 2008

Chiarle R. et al., STAT3 IS REQUIRED FOR ALK-MEDIATED LYMPHOMAGENESIS AND PROVIDES A POSSIBLE THERAPEUTIC TARGET  
*Nat Medicine* 11: 623-629, 2005

## Roberto Piva



I principali interessi di ricerca del Laboratorio di Oncologia Molecolare di **Roberto Piva** sono i seguenti:

- Studio delle vie di segnalazione coinvolte nella linfomagenesi e nel mantenimento del fenotipo tumorale (particolare focalizzazione sulle vie di ALK-STAT3 e NF- $\kappa$ B);
- Disegno ed esecuzione di studi pre-clinici *in vitro* ed *in vivo* per l'identificazione di nuove molecole antineoplasiche (inibitori di chinasi, inibitori del proteasoma, prostaglandine ciclopentenoniche);
- Identificazione e validazione di nuovi bersagli terapeutici in oncologia tramite esecuzione di screening funzionali e analisi dei profili di espressione genica;
- Identificazione di biomarcatori molecolari utili alla stratificazione dei linfomi a grandi cellule di origine B e T.

Agnelli L. et al., IDENTIFICATION OF A 3-GENE MODEL AS A POWERFUL DIAGNOSTIC TOOL FOR THE RECOGNITION OF ALK-NEGATIVE ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA.  
*Blood*. 120:1274-81, 2012

Laimer D. et al., PDGFR BLOCKADE IS A RATIONAL AND EFFECTIVE THERAPY FOR NPM-ALK-DRIVEN LYMPHOMAS.  
*Nat Med*. 18:1699-704, 2012

Piva R. et al., GENE EXPRESSION PROFILING UNCOVERS MOLECULAR CLASSIFIERS FOR THE RECOGNITION OF ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA WITHIN PERIPHERAL T-CELL NEOPLASMS.  
*J Clin Oncol*. 28:1583-90, 2010

Piva R. et al., A NOVEL, ORALLY ACTIVE PROTEASOME INHIBITOR WITH A TUMOR-SELECTIVE PHARMACOLOGIC PROFILE COMPETITIVE WITH BORTEZOMIB.  
*Blood* 111:2765-75, 2008

Piva R. et al., FUNCTIONAL VALIDATION OF THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE SIGNATURE IDENTIFIES CEBPB AND BCL2A1 AS CRITICAL TARGET GENES.  
*J Clin Invest*. 116:3171-82, 2006

## Franco Merletti



Il laboratorio di Epidemiologia Molecolare studia, in programmi di screening e di studi caso-controllo, biomarkers molecolari volti all'identificazione di soggetti a rischio di neoplasia in infezioni virali e cancro; alterazioni genetiche ed epigenetiche di geni coinvolti nel ciclo proliferativo cellulare. Gestisce banche biologiche di studi internazionali. L'Unità di Epidemiologia dei Tumori conduce studi di popolazione in ambito eziologico, traslazionale e clinico: studiando gli effetti dello stile di vita, di esposizioni ambientali/occupazionali, delle varianti geniche e dell'interazione geni-ambiente sull'incidenza di tumori e di patologie croniche; valutando l'effetto di esposizioni precoci, in utero o nell'infanzia, sulle malattie croniche nel corso della vita; identificando o validando marcatori di prognosi in pazienti con tumore; conducendo studi clinici-randomizzati e ricerche in campo metodologico, in particolare nell'ambito dell'inferenza causale.

Carozzi F. et al., RISK OF HIGH-GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA DURING FOLLOW-UP IN HPV-POSITIVE WOMEN ACCORDING TO BASELINE P16-INK4A RESULTS: A PROSPECTIVE ANALYSIS OF A NESTED SUBSTUDY OF THE NTCC RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. *Lancet Oncol.*:168-76 2013

Richiardi L. et al., PROMOTER METHYLATION IN APC, RUNX3, AND GSTP1 AND MORTALITY IN PROSTATE CANCER PATIENTS. *J Clin Oncol* 27:3161-8, 2009

Hung RJ. et al., A SUSCEPTIBILITY LOCUS FOR LUNG CANCER MAPS TO NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR SUBUNIT GENES ON 15Q25. *Nature*. 452: 633-7, 2008

Hashibe M. et al., MULTIPLE ADH GENES ARE ASSOCIATED WITH UPPER AERODIGESTIVE CANCERS. *Nat Genet*. 40:707-9, 2008

Maule M. et al., RISK OF SECOND MALIGNANT NEOPLASMS AFTER CHILDHOOD LEUKEMIA AND LYMPHOMA: AN INTERNATIONAL STUDY. *J Natl Cancer Inst.*:790-800, 2007

## Giovanni Camussi



L'attività di ricerca del laboratorio di Fisiopatologia Vascolare, Renale e Angiogenesi si è sviluppata nell'ambito della Nefrologia Sperimentale e Clinica, dell'Infiammazione e dell'Angiogenesi, dell'Oncologia e delle Cellule Staminali. Una delle linee di ricerca recentemente sviluppate è lo studio di bio-prodotti delle cellule staminali e il loro possibile potenziale rigenerativo in vivo. In particolare, per indurre un programma rigenerativo renale veicolando specifici RNA messaggeri, sono state studiate le microvescicole liberate da progenitori endoteliali circolanti e le microvescicole delle cellule staminali mesenchimali quali veicoli di specifici mRNA in grado di stimolare l'angiogenesi. E' stato inoltre dimostrato che le microvescicole di staminali epatiche accelerano la rigenerazione epatica in ratti epatectomizzati. Infine, il laboratorio è coinvolto nella caratterizzazione di materiale genetico trasportato dalle microvescicole (in particolare microRNA) che potrebbe essere utile per indurre la riprogrammazione delle cellule bersaglio.

Bruno S. et al., MICROVESICLES DERIVED FROM HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS INHIBIT TUMOR GROWTH *Stem Cells Dev* 22: 758-71, 2013

Cavallari C. et al., ROLE OF LEFTY IN THE ANTI TUMOR ACTIVITY OF HUMAN ADULT LIVER STEM CELLS *Oncogene* 32: 819-26, 2013

Fonsato V. et al., HUMAN LIVER STEM CELL-DERIVED MICROVESICLES INHIBIT HEPATOMA GROWTH IN SCID MICE BY DELIVERING ANTITUMOR MICRORNAs. *Stem Cells* 30, 1985-98, 2012

Cantaluppi V. et al., MICROVESICLES DERIVED FROM ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS PROTECT THE KIDNEY FROM ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY BY MICRORNA-DEPENDENT REPROGRAMMING OF RESIDENT RENAL CELLS *Kidney Int* 82:412 -27, 2012

Deregibus MC, et al., ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL DERIVED MICROVESICLES ACTIVATE AN ANGIOGENIC PROGRAM IN ENDOTHELIAL CELLS BY A HORIZONTAL TRANSFER OF MRNA *Blood* 110:2440-8, 2007