



FONDAZIONE
ITALIANA
PER LA RICERCA
SUL CANCRO
AIRC

Riconosciuta con D.P.R.
10 Dicembre 1980 n° 1041
C. F. 80201470152

20135 Milano - Viale Isonzo, 25
Tel. 02794707 - Fax 02794673
firc@pec.it

www.fondazionefirc.it

Consiglio di Amministrazione

Presidente
Pier Giuseppe Torrani

Vice Presidente
Giuseppe Della Porta

Consiglieri
Paolo Corradini
Giovanni Daverio
Emilio Gola
Giovanni Gorno Tempini
Marialuisa Lavitrano
Gabriella Pravettoni
Riccardo Vigneri

Revisori dei Conti
Giuliano Colavito
Giovanni Rovetta
Fabio Salina

Segretario del Consiglio
Alessandra Della Porta

Direttore Generale
Maria Elisabetta Petrucci

Rendiamo il cancro sempre più curabile.

RACCOMANDATA A.R.

Spett.le
Ministero dell'Istruzione, dell'Università
e della Ricerca
Direzione Generale per il Coordinamento,
la Promozione e la Valorizzazione della
Ricerca - Ufficio V
Via M. Carcani 61
00153 Roma

Milano, 18 giugno 2019

Oggetto: Relazione illustrativa contributo 5 per mille relativo alle dichiarazioni fiscali 2016 redditi 2015 di € 429.570,54 liquidato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca in data 23/10/2018

Il contributo in oggetto è stato ricevuto dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - AIRC con accredito in data 23/10/2018; il Consiglio di Amministrazione, organo deputato alla predisposizione dei programmi e alla deliberazione dell'impiego dei fondi per il raggiungimento dei fini istituzionali, nel corso della riunione del 9 aprile 2019, ha stabilito che l'importo di € 429.570,54 fosse messo a disposizione della Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) con sede in Milano, via Adamello 16. Detto importo è in corso di utilizzo per il progetto "Ricerca nell'ambito della Genomica Diagnostica" (01/01/2019-31/12/2019).

L'importo in oggetto è stato trasferito a IFOM con bonifico in data 11/06/2019.

In ottemperanza all'art. 8 del D. Lgs. 3/7/2017 n.111, si comunica che il presente rendiconto è stato pubblicato al seguente link del sito web della Fondazione: <http://www.fondazionefirc.it/aiuta-ricerca/5-per-mille/>.

Si allega:

- modulo di rendicontazione della destinazione del contributo
- relazione illustrativa
- documento identità legale rappresentante
- contabile accredito

Il Presidente
Pier Giuseppe Torrani



Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della
Ricerca
Uff. V.

Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2016
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SUL CANCRO - AIRC
Codice fiscale: 80201470152
Indirizzo sede legale: VIALE ISONZO 25 – 20135 MILANO
Referenti (nominativo, telefono, e.mail) RENATO CECCARINI, tel.: 02 794707,
renato.ceccarini@airc.it

Attività: destinazione alla Fondazione Istituto FIRG di Oncologia Molecolare

Data di inizio progetto: 01/01/2019

Data di fine progetto: 31/12/2019

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	130.000,00	130.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)	228.608,57	228.608,57
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)		

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

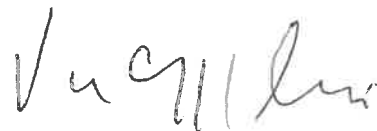
Elaborazione dati		
Spese amministrative	70.961,97	70.961,97
Altro (indicare quali)		
TOTALE	429.570,54	429.570,54

Data 18/06/2019


Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante







FONDAZIONE
ISTITUTO
FIRC
DI ONCOLOGIA
MOLECOLARE

Iscrizione al Registro
Persone Giuridiche
di Milano n° 468

20139 Milano
Via Adamello, 16
Tel. (39-02)574.303.200
Fax (39-02)574.303.231
CF 97358780159
www.ifom.eu

Spettabile
FIRC AIRC
Fondazione Italiana per la
Ricerca sul Cancro AIRC
Viale Isonzo 25
20135 Milano

Milano, 28.05.2019

Ricerca nell'ambito della Genomica Diagnostica

Progetto 1 - Nel periodo gennaio-dicembre 2018, nell'ambito del progetto 1 diretto dal Dr. Peterlongo, abbiamo progredito in diversi ambiti e intrapreso nuovi progetti. Per quanto riguarda l'analisi del rischio associato alle diverse mutazioni di FANCM, abbiamo concluso la stesura del lavoro che descrive i rischi associati e gli effetti funzionali delle tre varianti troncanti comuni c.1972C>T (p.Arg658*), c.5101C>T (p.Gln1701*) and c.5791C>T (p.Arg1931*). Il lavoro, dal titolo "The FANCM:p.Arg658* truncating variant is associated with risk for triple-negative breast cancer", by Figlioli *et al.* (Peterlongo last author) è "under review" sulla rivista *npj Breast Cancer*. Come proseguimento di questo progetto, abbiamo intrapreso le analisi statistiche per valutare l'associazione con il rischio di carcinoma mammario di 27 varianti missenso. Tali varianti sono state selezionate originariamente in base al loro effetto deleterio stimato in silico, e successivamente genotipizzate in più di 67.000 casi di carcinoma mammario e 53.000 controlli. Di tutte queste varianti, una è risultata essere associata con Odds Ratio (OR) = 3,61; 95% intervallo di confidenza (CI) = 1.22-10.66; e p-value (p) = 0,020. Tappe successive di questo studio prevedono i) la validazione di questi risultati in casistiche più estese che potranno essere ottenute attraverso la collaborazione con grossi consorzi internazionali, e colleghi disponibili ad aggregare i loro dati per effettuare analisi estese e conclusive; e ii) studi funzionali. Al momento stiamo considerando la possibilità di studiare la variante mediante l'approccio descritto in Caleca *et al.* Inoltre, stiamo definendo una collaborazione con Jean-Yves Masson (Laval University Cancer Research) per sviluppare dei saggi funzionali in grado



FONDAZIONE
ISTITUTO
FIRC
DI ONCOLOGIA
MOLECOLARE

Iscrizione al Registro
Persone Giuridiche
di Milano n° 468

20139 Milano
Via Adamello, 16
Tel. (39-02)574.303.200
Fax (39-02)574.303.231
CF 97358780159
www.ifom.eu

di misurare l'effetto della variante sulla sopravvivenza cellulare dopo trattamento con olaparib, e sulla formazione di "DNA damage foci".

Un nuovo progetto intrapreso consiste nello studio della distribuzione delle mutazioni troncanti di *FANCM* nella popolazione europea. Abbiamo raccolto i dati sulla frequenza delle mutazioni troncanti identificate mediante sequenziamento di probandi affetti da carcinoma mammario risultati negativi al test per mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2* ed analizzati in diversi centri europei. In totale abbiamo identificato 112 probandi e 25 diverse mutazioni tra le quali 4 (c.1491dupA, p.Gln498Thrfs*7; c.1972C>T, p.Arg658*; c.5101C>T, p.Gln1701*; e c.5791C>T, p.Arg1931*) erano frequenti, essendo state identificate in almeno 8 probandi, e 21 erano rare (prevalentemente identificate in un singolo probando eccetto una identificata in 3 probandi). In un'analisi preliminare basata solo sui dati dei centri che avevano contribuito il maggior numero di mutazioni (84% del totale dei dati), abbiamo considerato la distribuzione delle varianti frequenti tenendo in considerazione la loro origine. Come illustrato nella figura, abbiamo osservato che la p.Gln498Thrfs*7 è presente solo nell'Europa dell'est; la p.Arg658* è presente solo nell'Europa centrale; e la p.Gln1701* e la p.Arg1931* hanno un gradiente di frequenza opposto essendo l'una frequente nel nord Europa e rara nel sud Europa, e l'altra frequente al sud e rara nel nord Europa; I dati descritti in Neidhardt et al. e riportati in figura, confermano le nostre osservazioni. Al momento stiamo raccogliendo ulteriori dati con l'obiettivo di confermare queste osservazioni preliminari.

Infine, abbiamo cominciato la raccolta dei campioni di tessuto tumorale e DNA costitutivo per effettuare una caratterizzazione dei carcinomi mammari sviluppati in individui portatori di mutazione troncanti in *FANCM*. Otto collaboratori di diversi centri europei hanno confermato la loro intenzione a collaborare e ci attendiamo nei prossimi mesi di ricevere campioni di 20-25 individui. Il piano preliminare consiste nell'effettuare i) un'analisi sistematica dei bio-marcatori per definire le caratteristiche immunoistochimiche ed



FONDAZIONE
ISTITUTO
FIRC
DI ONCOLOGIA
MOLECOLARE

Iscrizione al Registro
Persone Giuridiche
di Milano n° 468

20139 Milano
Via Adamello, 16
Tel. (39-02)574.303.200
Fax (39-02)574.303.231
CF 97358780159
www.ifom.eu

istomorfologiche e ii) nel sequenziamento del DNA tumorale e costitutivo per definire lo spettro mutazionale dei tumori associati a *FANCM*.

Bibliografia

- Caleca L, *et al.* Two Missense Variants Detected in Breast Cancer Probands Preventing BRCA2-PALB2 Protein Interaction. *Front Oncol.* 2018;8:480, eCollection 2018.
- Neidhardt G, *et al.* Association Between Loss-of-Function Mutations Within the FANCM Gene and Early-Onset Familial Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1245-1248.

Progetto 2. Meccanismi di risposta/resistenza a terapie anti-BCR in disordini linfoproliferative

Gli studi compiuti negli ultimi anni dall'unità di ricerca diretta dal Dr Casola, eseguiti sia su modelli murini di linfoma sia su una serie di campioni tumorali primari rappresentativi di diverse forme di neoplasie linfoidi B umane tra cui il linfoma di Burkitt (BL), il linfoma Diffuso a Grandi Cellule (DLBCL) e il linfoma marginale (MZL), suggeriscono l'esistenza di varianti tumorali resistenti alla perdita di espressione del recettore immunoglobulinico, anche detto B cell receptor (BCR). Queste informazioni sono clinicamente rilevanti dato che inibitori farmacologici diretti contro effettori molecolari dei segnali impartiti alla cellula maligna da parte del BCR sono utilizzati comunemente nella cura di pazienti affetti da diverse neoplasie linfoidi a cellule B tra cui la leucemia linfatica cronica (CLL), il linfoma mantellare (MCL) e la macroglobulinemia di Waldenstroem (MW). In questo contesto, non sorprendono una serie



FONDAZIONE
ISTITUTO
FIRC
DI ONCOLOGIA
MOLECOLARE

Iscrizione al Registro
Persone Giuridiche
di Milano n° 468

20139 Milano
Via Adamello, 16
Tel. (39-02)574.303.200
Fax (39-02)574.303.231
CF 97358780159
www.ifom.eu

di recenti pubblicazioni che riportano di un numero crescente di pazienti affetti da CLL e MCL che non hanno tratto benefici da terapie anti-BCR.

Risulta quindi fondamentale poter migliorare la stratificazione di pazienti affetti da diversi disordini linfoproliferativi a cellule B destinati a terapie anti-BCR per evitare resistenze primarie al trattamento. Risulta altrettanto centrale poter identificare precocemente pazienti affetti da linfoma o leucemia a cellule B che acquisiscono resistenza a farmaci anti-BCR nel corso del trattamento. Infine, la comprensione dei meccanismi molecolari che permettono ad una cellula tumorale B di resistere all'inattivazione del BCR rappresenta uno strumento decisivo per disegnare nuove terapie volte a colpire possibili vulnerabilità di queste varianti tumorali.

Nel corso del 2019, l'unità del Dr Casola concentrerà i propri sforzi sperimentali per avvicinarsi al raggiungimento dei tre obiettivi sopra elencati. Ciò avverrà grazie all'esistenza di un solido e affiatato network di ricercatori di base, emato-oncologi ed emato-patologici nazionali ed internazionali con esperienza pluriennale nello studio della biologia, nella classificazione e nella cura di neoplasie linfoidi maligne a cellule B. La progettualità prevista per il 2019 si svilupperà seguendo tre direttive indipendenti ma complementari elencate sotto:

1. Lo studio dell'espressione del BCR e di effettori molecolari dei segnali emessi dal BCR in cellule tumorali verrà estesa ad una casistica allargata di casi di DLBCL, MCL, BL e MZL. Per tali studi i protocolli per analisi di espressione e stato funzionale del BCR sono già ottimizzati. I casi di tumori difettivi nell'espressione e/o nella funzione del BCR verranno sottoposti ad analisi genomiche (whole exome sequencing) per identificare mutazioni ricorrenti in geni la cui disregolazione potrebbe garantire alle cellule neoplastiche l'acquisizione di uno stato di indipendenza dal BCR.

2. Studi di espressione genica e di proteine in cellule B maligne resistenti alla perdita del BCR, eseguite in linee cellulari trasformate, ed in modelli murini, di BL, DLBCL e MCL, guideranno



FONDAZIONE
ISTITUTO
FIRC
DI ONCOLOGIA
MOLECOLARE

Iscrizione al Registro
Persone Giuridiche
di Milano n° 468

20139 Milano
Via Adamello, 16
Tel. (39-02)574.303.200
Fax (39-02)574.303.231
CF 97358780159
www.ifom.eu

analisi di validazione su campioni primari di DLBCL, MCL, CLL e BL. Scopo delle ricerche e' l'individuazione di biomarcatori che attestino la presenza di cellule tumorali resistenti all'inibizione del BCR prima dell'inizio di terapie anti-BCR. L'espressione (o l'estinzione) di biomarcatori associati alla acquisita indipendenza dal BCR di cellule di linfoma/leucemia verrà anche monitorata durante terapie anti-BCR. In tale contesto, gli sforzi si concentrano su analisi di espressione eseguite su campioni di sangue di pazienti affetti da CLL prelevati a tempi diversi dopo l'inizio del trattamento con farmaci anti-BCR ed in quelli che hanno sviluppato una resistenza alla terapia.

3. L'utilizzo di opportuni modelli murini di linfoma in cui sia possibile monitorare la crescita tumorale in vivo in presenza di un sistema immunitario integro, permettera' di studiare il contributo del BCR (o l'effetto della sua assenza, o della resistenza alla sua inibizione farmacologica) alla evasione di linfomi/leucemie dal riconoscimento del sistema immunitario. Questi studi forniranno le basi scientifiche per valutare l'opportunita' di combinare terapie anti-BCR con farmaci immunomodulatori quali inibitori di check-point immunologici.



FONDAZIONE
ISTITUTO
FIRC
DI ONCOLOGIA
MOLECOLARE

Iscrizione al Registro
Persone Giuridiche
di Milano n° 468

20139 Milano
Via Adamello, 16
Tel. (39-02)574.303.200
Fax (39-02)574.303.231
CF 97358780159
www.ifom.eu

	Budget Contributo 5 per Mille (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca)	Budget Contributo 5 per Mille (IRPEF)	Totale Contributi 5 per Mille
Personale di ricerca	130.000,00	87.500,00	217.500,00
Apparecchiature	0,00	0,00	0,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca	228.608,57	0,00	228.608,57
Spese di organizzazione	0,00	4.839,10	4.839,10
Elaborazione dati	0,00	0,00	0,00
Spese amministrative (max 20% costi diretti)	70.961,97	17.323,95	88.285,92
Altro (indicare quali)	0,00	0,00	0,00
Totale	429.570,54	109.663,05	539.233,59

Valore del finanziamento pari al 100% del costo previsto.

Durata prevista del progetto: 01/01/2019 – 31/12/2019

Il Presidente
Piero Giorgio Sierra

Il Direttore Scientifico
Marco Foiani

Bonifico SEPA

Ordinante

Nome: FONDAZIONE ITALIANA
Banca: UNICREDIT SPA
Conto: IT19W0200809429000060043995

Indirizzo: VIA SAN VITO
Località: MILANO
SIA: R0636

Beneficiario

Nome: IFOM ISTITUTO FIRCI DI ONCOLOGIA MOL
Indirizzo: ---
Località: ---
Paese: Italia

Codice: IFOM
Iban: IT35C0569601600000013013X48
Cod. BIC/Swift: ---

Dati Operazione

Data esecuzione: 11.06.2019
Riferimenti: IFOM EROGAZIONE 5X1000 2016 (REDDITI 2015) Ministero
dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca
Causale Bancaria: SUPP - Transazione relativa al pagamento verso fornitori
Identificativo Operazione: 2019-06-10 16:27:27.61

Priorità: NO
Importo: 429.570,54 EUR

Invio esito al Beneficiario: NO

Fondazione Italiana
per la Ricerca sul Cancro - AIRC