



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
Marialuisa Lavitrano
Gabriella Pravettoni
Edoardo Subert
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

Prot. n. 657/20 PGT

Milano, 29 giugno 2020

Oggetto: *Relazione illustrativa contributo 5 per mille relativo alle dichiarazioni fiscali 2017 redditi 2016 di € 580.822,82 liquidato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca in data 01/08/2020*

Il contributo in oggetto è stato ricevuto dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - AIRC con accredito in data 01/08/2020; 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 20 aprile 2020, ha stabilito che l'importo di € 580.822,82 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 "Piattaforma Innovativa di Organoidi Tumoralari per Applicazioni Cliniche" (01/01/2020-31/12/2020).

L'importo in oggetto è stato trasferito a IFOM con bonifico in data 29/06/2020.

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 2017
Enti della Ricerca Scientifica

Ente: 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 FIRC di Oncologia Molecolare

Data di inizio progetto: 01/01/2020

Data di fine progetto: 31/12/2020

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	256.250,00	256.250,00
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.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	95.964,25	95.964,25
Altro (indicare quali)		
TOTALE	580.822,82	580.822,82

Data 29/06/2020

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

Il Legale Rappresentante

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, 08.05.2020

**Titolo progetto: “Piattaforma Innovativa di Organoidi Tumorali per Applicazioni
Cliniche”**

Coordinatore : Marco A. Pierotti

Gruppi partecipanti :

- **Giorgio Scita**
- **Kistina Havas**
- **Manuela Gariboldi**
- **Massimiliano Pagani**

Piattaforme Tecnologiche :

- **Qinsen LI**
- **Dipnjan Bhattacharya**

Sintesi del Progetto

Vogliamo sviluppare una piattaforma di organoidi tumorali umani che ottimizzi il modello di derivazione e coltura attuale con tecnologie di espansione alternative, focalizzate al controllo delle proprietà meccaniche della matrice e delle cellule tumorali e consenta l’ottimizzazione di più efficaci screening di farmaci anti tumorali.

Gli organoidi sono strutture cellulari 3D che riassumono “*in vitro*” le caratteristiche dei tessuti normali o patologici da cui derivano. Gli organoidi tumorali umani sono uno strumento recente che sta diventando essenziale per la caratterizzazione biologica e la gestione clinica dei tumori

perché particolarmente adatti per screening farmacologici e per la personalizzazione delle terapie in modelli 'avatar' nei cosiddetti "co-clinical trials". Tuttavia, ad oggi, la tecnologia degli organoidi rappresenta un sistema costoso e a ridotta efficienza limitandone le potenziali applicazioni.

Obiettivi principali:

- Standardizzazione e derivazione di organoidi da tessuti tumorali freschi con due approcci:
a) manipolazione biologica con fattori di crescita, citochine, etc. b) utilizzo di bioreattori già disponibili e/o di bioreattore sviluppato nel contesto del progetto (vedi sotto).
- Micro fabbricazione di nuovi strumenti (bioreattori e dispositivi di microfluidica) per la modulazione di variabili quali il controllo del confinamento spaziale, alterazioni nella nano-topografia e geometria 3D per ottimizzare produzione e propagazione di organoidi per screening farmacologici standard utilizzando composti antitumorali ad effetto già noto.
- Sviluppo di un sistema integrato di analisi per immagini quantitativa, con creazione di un catalogo digitale delle perturbazioni indotte nelle culture di organoidi da fattori esterni, inclusi i farmaci.
- Costituzione di una "biorepository" di organoidi e produzione di protocolli di "co-clinical trials" per tumori colon-rettali e al seno e utilizzo della piattaforma precedentemente validata per screening di nuovi farmaci antitumorali.

Obiettivi secondari:

identificazione di nuove potenziali vulnerabilità terapeutiche mediante studi funzionali e di "omica" delle colture di organoidi prodotte.

L'utilizzo su larga scala degli organoidi dipenderà dalla messa a punto di protocolli di espansione efficienti, standardizzabili e riproducibili, dato che quelli attuali impiegano Matrigel di origine animale con proprietà meccaniche poco modulabili e a resa variabile.

Rispetto ai modelli PDX (tumori trapiantati in topi immunocompromessi), gli organoidi hanno il vantaggio di essere derivabili da biopsia, crescere in poche settimane ed essere scevri dalle criticità etico-gestionali dei modelli *in vivo*. Rispetto alle colture cellulari 2D, gli organoidi ricapitolano meglio la specificità della crescita tumorale a livello di organizzazione spaziale, metabolismo e proprietà meccaniche del tumore. Inoltre, gli organoidi ritengono il comparto delle cellule staminali che è fondamentale in quanto queste cellule sono più refrattarie alle terapie antineoplastiche e sono responsabili della ripresa della malattia. Recentemente, gli *avatar* da organoidi hanno dimostrato buona capacità predittiva ai chemioterapici e ai farmaci target.

La piattaforma verrà alimentata da una biobanca di tumori femminili (mammella e ovaio) e del colon-retto. Abbiamo scelto queste patologie per la loro numerosità [nel 2018 in Italia, 53.000 nuovi casi di carcinomi mammari, di cui in Lombardia circa 9000 con 500 casi maschili, e 51.300 nuovi casi di carcinomi colon-rettali, in Lombardia circa 8.000], e per la presenza nel loro ambito di sottopopolazioni a bassa prevalenza (<5%) ma altissima rilevanza sociale perché ad eziologia ereditaria/familiare o in straordinario e recente aumento nella popolazione giovane (<40 anni). Questo materiale analizzato con la piattaforma realizzata nel Progetto consentirà di

dare significative risposte cliniche anche a queste sottopopolazioni spesso neglette negli investimenti delle “big pharma”.

Bisogno specifico in Oncologia a cui il progetto risponde

A fronte di un massiccio incremento di investimenti in ricerca e sviluppo (R&S), il numero di nuove molecole portate in clinica è rimasto costante nel tempo (Hay et al., 2014). **Il relativo insuccesso della filiera R&S per farmaci antitumorali è multifattoriale. Uno degli ostacoli principali risiede sicuramente nella difficoltà di trovare modelli di screening rappresentativi, che possano ricapitolare, a costi contenuti, sia la composizione eterogenea del tumore, inclusa la componente staminale, sia la riproducibilità e la flessibilità necessarie per ampi saggi di screening tipica dei sistemi cellulari *in vitro*.** Gli organoidi derivati da biopsie tumorali di pazienti rispondono a questi requisiti perché sono in grado di rappresentare l'eterogeneità del tumore umano a livello istologico, genomico e trascrittomico (Drost J., Clevers H. Nat rev Cancer 2018), ricapitolandone la specificità molecolare (Fujii M. *et al.* Cell Stem Cell 2016, Schutte M. *et al.* Nat Commun 2017). Recentemente, inoltre, una tecnologia particolare di propagazione (air-liquid interface) permette la ricostituzione del microambiente tumorale propagando sia il tessuto tumorale epiteliale che lo stroma immunocompetente (Neal J.T. *et al.* Cell 2018). Tutto ciò rende gli organoidi tumorali candidati ideali per lo sviluppo di farmaci antineoplastici efficaci in un contesto preclinico di screening di nuovi farmaci, e nel contesto clinico per la scelta di farmaci già esistenti ma mirati al profilo molecolare del tumore nei singoli pazienti (*co-clinical trial*).

Il nostro progetto vuole risolvere i due principali ostacoli all'impiego degli organoidi per identificare e sviluppare nuove molecole terapeutiche:

- 1) come massimizzare il successo di derivazione degli organoidi dal tumore fresco (medio/alta per i tumori colon-rettali, medio/bassa per il carcinoma mammario) per rendere il modello speculare alla realtà clinica;
- 2) come valutare quantitativamente la risposta ai farmaci nel modello.

Una specularità non ottimale tra tumori primari/organoidi attecchiti, pur mantenendo l'importanza del modello a fine di ricerca, ne diminuirebbe l'utilità come strumento di screening sia a livello industriale che, soprattutto, come ‘tumorgramma’ nei singoli pazienti. Utilizzando l'expertise dei partner soprattutto in meccano-biologia, introdurremo diverse modalità di stimolazione della crescita dell'organoide, focalizzandoci in particolare sull'utilizzo di terreni di cultura esausti o loro componenti (come microvescicole) selezionati inizialmente da culture di organoidi in nostro possesso e caratterizzate da rapida crescita. Un secondo approccio, consisterà nello sperimentare l'adattabilità per il nostro scopo, di bioreattori già disponibili o in fase di avanzato trasferimento tecnologico. In parallelo, costruiremo un bioreattore innovativo e basato su concetti di meccano-biologia (geometria e rigidità del substrato) e di confinamento spaziale delle cellule in crescita, per massimizzarne l'espansione. I diversi approcci non sono esclusivi e, pertanto, verrà analizzata anche una loro possibile sinergia. Analogamente, sfruttando gli stessi concetti applicati al nuovo bioreattore,

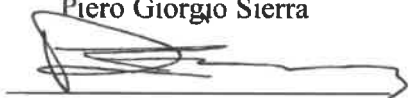
con l'uso di stampanti 3D, produrremo una piattaforma microfluidica (con microcanali per la perfusione di nutrienti e farmaci), che ospiti gli organoidi derivati dalla crescita ottenuta nel bioreattore. Per quanto riguarda la valutazione della risposta ai farmaci la piattaforma di microfluidica si avvarrà di un sistema di analisi per immagini a sua volta innovativo che si basa sulla spettroscopia a infrarosso (IR) per monitorare la crescita degli organoidi, o la sua inibizione, a risoluzione subcellulare e in maniera completamente automatizzata. Questo approccio di *read out* del sistema permetterà di mantenere le cellule in coltura in condizioni di vitalità se non responsive al farmaco, permettendo così di indagare le caratteristiche biomolecolari delle cellule legate alla farmacoresistenza

	Budget Contributo 5 per Mille (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca)	Budget Contributo 5 per Mille (IRPEF – Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali)	Totale Contributi 5 per Mille
Personale di ricerca	256.250,00	105.000,00	361.250,00
Apparecchiature	-	-	0,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca	228.608,57	-	228.608,57
Spese di organizzazione	-	35.000,00	35.000,00
Elaborazione dati	-	-	0,00
Spese amministrative (max 20% costi diretti)	95.964,25	17.299,18	113.263,43
Altro (indicare quali)	0,00	0,00	0,00
Totale	580.822,82	157.299,18	738.122,00

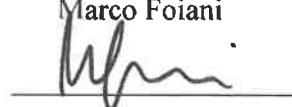
Valore del finanziamento pari al 100% del costo previsto.

Durata prevista del progetto: 01/01/2020 – 31/12/2020

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: 29.06.2020
Riferimenti: IFOM EROGAZIONE 5X1000 2017 Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca
Causale Bancaria: SUPP - Transazione relativa al pagamento verso fornitori
Identificativo Operazione: 2020-06-29 11:05:40.348

Priorità: NO
Importo: 580.822,82 EUR
Invio esito al Beneficiario: NO