

ATTI PARLAMENTARI

XV LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. **CCXIV**

n. **1**

RELAZIONE

**SULLO STATO DI REALIZZAZIONE DEL PROGETTO
ONCOTECNOLOGICO DA PARTE DELL'ISTITUTO SUPE-
RIORE DI SANITÀ FINALIZZATO A SVILUPPARE TERAPIE
ONCOLOGICHE INNOVATIVE SU BASE MOLECOLARE**

(Anni 2005 e 2006)

*(Articolo 2, comma 1, del decreto-legge 23 aprile 2003, n. 89,
convertito, con modificazioni, dalla legge 20 giugno 2003, n. 141)*

Presentata dal Ministro della salute

(TURCO)

Trasmessa alla Presidenza il 3 ottobre 2007

PAGINA BIANCA

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare nuove ed efficaci terapie anti-tumorali, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il programma prevede di affrontare diverse aree scientifico-strategiche in cinque progetti multipolari, ai quali partecipano laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e ai Centri di Ricerca universitari ed extra-universitari. Un aspetto fondamentale dell'intero programma è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso progetto, sia tra progetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe ed interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa.

Sottoprogetto I. LE BASI METODOLOGICHE PER UNA CHEMIOTERAPIA ANTI-TUMORALE MIRATA: IL SAGGIO DELL' "EXTREME DRUG RESISTANCE" (EDR) NEL CARCINOMA OVARICO ED IN ALTRE NEOPLASIE.

Responsabile Scientifico: C. Peschle, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Centri partecipanti: U. Testa, Dip. Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma; S. Pecorelli, A. Santin, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Università di Brescia, Brescia; F. Cognetti, C. Sbiroli, G. Ferretti, Istituto Regina Elena, Roma; G. Scambia, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Università Cattolica, Roma; E. Piccione, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Università Tor Vergata, Roma; P. Benedetti Panici Università La Sapienza, Roma; R. Angioli, Campus Biomedico, Roma; S. Pignata, S. Greggi, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Istituto per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli

L'attività di ricerca è stata realizzata su due filoni differenti. Il primo ha riguardato il test EDR su campioni di carcinoma ovarico, quale attività di supporto laboratoristico allo studio clinico multicentrico già avviato. Durante il primo anno di realizzazione dello studio clinico sono state reclutate 62 pazienti. Le pazienti arruolate vengono randomizzate in due bracci terapeutici: la metà delle pazienti effettuano la migliore terapia standard attualmente nota che si basa sull'utilizzo di un derivato del platino e un farmaco della famiglia dei taxani; l'altra metà delle pazienti effettuano una terapia basata sull'utilizzo di due chemioterapici antitumorali, che corrispondono a quelli verso i quali le cellule tumorali primarie hanno presentato un più basso grado di resistenza. Nel prossimo anno di attività viene previsto il reclutamento di circa 100

pazienti. Il secondo filone è stato rivolto allo studio dell'efficacia di un inibitore del proteasoma (Bortezomib), di un ligando di recettori di morte cellulare (TRAIL) e di un peptide che mima l'azione di Smac/DIABLO sia su linee cellulari di carcinoma ovarico che su cellule tumorali primarie.

Sottoprogetto II. GENETICA MOLECOLARE DELLA FARMACORESISTENZA NEOPLASTICA E DELL'ONCOGENESI.

Responsabili Scientifici: C.M. Croce, Ohio University, Columbus, USA; C. Peschle, G. Marziani, F. Facchiano, Istituto Superiore di Sanità - U.O. Associata: A.D. Santin, Università di Brescia/University of Arkansas, USA; A. Vecchione, Università La Sapienza, Roma

Al fine di indagare in vivo la funzione dei geni oncosoppressori FEZ1, WWOX e Fhit, precedentemente identificati, sono stati realizzati modelli murini knock-out e sono state effettuate analisi molecolari sia su cellule derivate dai vari genotipi realizzati che su linee cellulari tumorali. E' stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita della proteina FEZ1 ed è stato dimostrato il ruolo oncosoppressore del gene WWOX, per il quale è stato anche chiarito il meccanismo molecolare responsabile della sua downregolazione. In particolare, è stato possibile dimostrare, attraverso lo studio di animali FEZ1^{-/-}, che la proteina FEZ1 svolge un ruolo chiave nel mediare l'interazione fra CDK1/CDC25 durante la mitosi e la sua assenza determina la resistenza al taxolo. Infine, per il gene Fhit è stata valutata la correlazione tra la sua espressione ed il fumo di sigaretta: in roditori esposti al fumo di sigaretta l'espressione della proteina Fhit nell'epitelio bronchiale viene rapidamente perduta, suggerendo ulteriormente che il gene Fhit rappresenta un bersaglio molecolare precoce nella cancerogenesi polmonare indotta da fumo di sigaretta.

Sottoprogetto III. LE CELLULE NEOPLASTICHE PRIMITIVE E I MECCANISMI ANTI-APOPTOTICI: LE BASI CELLULARI DELLA FARMACORESISTENZA TUMORALE.

Responsabili Scientifici: R. De Maria, Istituto Superiore di Sanità; C. Croce/C. Peschle, M. Valtieri, Ohio University, Columbus, USA/Istituto Superiore di Sanità

La rara sottopopolazione tumorigenica costituita dalle cosiddette cellule staminali tumorali è stata isolata nel carcinoma del colon e del polmone. Grazie a questa scoperta, sono stati realizzati modelli murini innovativi, il cui studio potrebbe portare allo sviluppo di terapie antitumorali più efficaci. L'isolamento delle cellule tumorali staminali a partire dai tumori del colon e del polmone rappresenta una tappa fondamentale per lo sviluppo di migliori conoscenze sulla biologia di questi tumori e per lo sviluppo di terapie antitumorali efficaci ad indurre l'eradicazione di queste cellule, che dovrebbe portare a guarigione. Inoltre, sono stati condotti esperimenti volti a chiarire l'effetto di stimoli infiammatori sulle cellule staminali neurali, che hanno evidenziato un'azione citotossica di queste ultime nei confronti di cellule monocitarie. In un secondo filone della ricerca sono stati studiati i geni HMGA1 e ARLTS1 nel carcinoma della mammella e dell'ovaio, dimostrando un ruolo delle corrispondenti proteine nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'apoptosi rispettivamente. Infine è stata identificata l'esistenza di un polimorfismo nel gene ARLTS1 che predispone ai tumori su base familiare.

Sottoprogetto IVA. IDENTIFICAZIONE DI NUOVI MODULATORI DELL'ANGIOGENESI TUMORALE PER SVILUPPO DI STRATEGIE ANTI-ANGIOGENICHE INNOVATIVE.

Responsabili Scientifici: M. Presta, Università di Brescia; B. Ensoli, Istituto Superiore di Sanità; G. Condorelli/ F. Facchiano, Università "La Sapienza", Roma/ Istituto Superiore di Sanità

È stato approfondito lo studio dell'attività anti-angiogenica di target molecolari precedentemente identificati, quali Drm/gremlin, HMGB1 e PTX3; è stato identificato il meccanismo d'azione anti-angiogenico dei derivati del trans-resveratrolo; ed è stato messo a punto un nuovo modello di studio dell'angiogenesi in Zebrafish. Un secondo filone della ricerca ha indagato sull'azione anti-angiogenica degli inibitori delle proteasi dell'HIV. Infine, sono stati generati modelli murini knock-out per una serie di geni a monte e a valle di Akt, potenziali agenti modulatori del processo di angiogenesi tumorale.

Sottoprogetto IVB. INFIAMMAZIONE E PROGRESSIONE TUMORALE. EFFETTO DI INIBITORI DI NF-KB E DI "SCAVENGERS" DI RADICALI LIBERI IN MODELLI MURINI DI CANCRO DEL COLON, DELLA MAMMELLA E DELLA PROSTATA.

Responsabili Scientifici: M.A. Russo, Università La Sapienza; C. Spadafora, Istituto Superiore di Sanità; P. Sinibaldi Vallebona, Università Tor Vergata

Sono state iniziate sperimentazioni precliniche su modelli di carcinoma mammario e di colon per valutare l'azione antineoplastica di inibitori di NF-kB, scavenger di radicali liberi ed inibitori della trascrittasi inversa. Sono stati inoltre condotti esperimenti preliminari su linee cellulari al fine di valutare il ruolo dell'ipossia nell'induzione della risposta infiammatoria nelle cellule tumorali.

Sottoprogetto V. REGOLAZIONE DEL TURNOVER DI BCL-2 RNA MEDIANTE RNA ANTISENSEN.

Responsabile Scientifico: A. Nicolini, Università di Milano

Grazie al completamento degli studi computazionali è stata identificata una serie di trascritti antisenso per Bcl-2 in un database delle EST, la cui espressione specifica verrà esaminata in linfomi B follicolari. Nel frattempo è stata valutata la sensibilità e specificità di due tecniche molecolari che consentano un'analisi accurata del trascritto antisenso in esame. Infine sono stati studiati in dettaglio i meccanismi di turnover dell'RNA di Bcl-2 ed i potenziali strumenti per la sua regolazione, anche in combinazione con farmaci convenzionali.

Sottoprogetto VI. SVILUPPO DI NUOVE TERAPIE ANTITUMORALI BASATE SUI FARMACI ANTI-RETROVIRALI INIBITORI DELLA PROTEASI DI HIV E INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA, DA SOLI O COMBINATI: STUDI PRECLINICI IN VITRO ED IN VIVO.

Responsabili Scientifici: B. Ensoli, Istituto Superiore di Sanità; P. Sinibaldi Vallebona, Università Tor Vergata, Roma; C. Spadafora, Istituto Superiore di Sanità

Sono stati effettuati estesi studi in vitro ed in vivo per valutare l'efficacia antineoplastica e gli effetti anti-angiogenici ed anti-metastatici di un inibitore delle proteasi dell'HIV (indinavir) e della trascrittasi inversa (efavirenz). I risultati hanno evidenziato delle differenze nell'efficacia di tali farmaci imputabili al tipo di tumore trattato. Dall'analisi dei risultati ottenuti risulta chiaro che alcune nuove acquisizioni realizzate in particolare nell'ambito dei sottoprogetti 1, 2 e 3 possano rappresentare la base per lo sviluppo di nuove ed efficaci terapie antitumorali.

PUBBLICAZIONI

1. Alessandri G, Fiorentini S, Licenziati S, Bonafede M, Monini P, Ensoli B, and Caruso A. CD8(+)CD28(-) T lymphocytes from HIV-1-infected patients secrete factors that induce endothelial cell proliferation and acquisition of Kaposi's sarcoma cell features. *J Interferon Cytokine Res*, 23:523-531, 2003.
2. Aqeilan RI, Trapasso F, Hussain S, Costinean S, Marshall D, et al. Targeted deletion of Wwox reveals a tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:3949-54, 2007.
3. Asnaghi L, Bruno P, Priulla M, Nicolini A. mTOR: a protein kinase switching between life and death. *Pharmacol Res*, 50:545-9, 2004.
4. Asnaghi L, Calastretti A, Bevilacqua AM, D'Agnano I, Gatti G, Cinti G, Capaccioli S, Nicolini A. Bcl-2 phosphorylation and apoptosis activated by damaged microtubules require mTOR and are regulated by Akt. *Oncogene*, 29:5781-91, 2004.
5. Baldassarre G, Belletti B, Battista S, Nicoloso MS, Pentimalli F, et al. HMGA1 protein expression sensitizes cells to cisplatin-induced cell death. *Oncogene*, 24:6809-6819, 2005.
6. Barillari G, Sgadari C, Toschi E, Monini P, and Ensoli B. HIV protease inhibitors as new treatment options for Kaposi's sarcoma. *Drug Res Update*, 6:173-181, 2003.
7. Bellone S, Watts K, Cane' S, Palmieri M, Cannon MJ, Burnett A, Roman JJ, Pecorelli S, Santin AD. High serum levels of Interleukin-6 in Endometrial Carcinoma are associated with Uterine Serous Papillary Histology; a highly

- aggressive and chemotherapy resistant variant of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 98:92-98, 2005.
8. Bevilacqua A, Ghisolfi L, Franzi S, Maresca G, Gherzi R, Capaccioli S, Nicolin A, Canti G. Stabilization of cellular mRNAs and up-regulation of proteins by oligoribonucleotides homologous to the Bcl2 adenine-uridine rich element motif. *Mol Pharmacol*, 71:531-8, 2007.
 9. Bianchi F, et al. FHIT proteasome degradation caused by mitogenic stimulation of the EGF receptor family in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:18981-6, 2006.
 10. Bignotti E, Tassi RA, Calza S, Ravaggi A, Bändiera E, Rossi E, Donzelli C, Pasinetti B, Pecorelli S, Santin AD. Gene Expression Profile of Ovarian Serous Papillary Carcinomas: Identification of Metastasis-Associated Genes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196:245.e1-11, 2007.
 11. Bignotti E, Tassi RA, Calza S, Ravaggi A, Romani C, Rossi E, Falchetti M, Odicino FE, Pecorelli S, Santin AD. Differential gene expression profiles between tumor biopsies and short-term primary cultures of ovarian serous carcinomas: Identification of novel molecular biomarkers for early diagnosis and therapy. *Gynecologic Oncology*, 103:405-16, 2006.
 12. Bondurant KL, Crew MD, Santin AD, O'Brien TJ, Cannon MJ. Definition of an immunogenic region within the ovarian tumor antigen stratum corneum chymotryptic enzyme. *Clin. Cancer Res.* 11:3446-3454, 2005.
 13. Briguori C, Reimers B, Sarais C, Napodano M, Pascotto P, Azzarello G, Bregni M, Porcellini A, Vinante O, Zanco P, Peschle C, Condorelli G, Colombo A. Direct intramyocardial percutaneous delivery of autologous bone marrow in patients with refractory myocardial angina. *Amer Heart J*, 151:674-80, 2006.
 14. Briguori C, Testa U, Colombo A, Petrucci A, Condorelli G, Peschle C, Condorelli G. Plasma growth factors levels in patients in chronic total coronary occlusions: relation to the collateral circulation. *Amer J Cardiology*, 97:472-6, 2006.
 15. Camozzi M, Rusnati M, Bugatti A, Bottazzi B, Mantovani A, Bastone A, Inforzato A, Vincenti S, Bracci L, Mastroianni D, Presta M. Identification of an antiangiogenic FGF2-binding site in the N terminus of the soluble

- pattern recognition receptor PTX3. *J Biol Chem*, 281: 22605-22613, 2006.
16. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Ruiz-Lozano P, Gallo P, Segnalini P, Bang ML, Dorn GW^{2nd}, Ellingsen O, Croce CM, Peschle C, and Condorelli G. MicroRNA-133 controls cardiac myocyte hypertrophy. *Nature Medicine*, 13:613-8, 2007.
 17. Catalucci D, and Condorelli G. Effects of Akt on cardiac myocytes: location counts. *Circ Res*, 99:381-8, 2006.
 18. Ceci M, Gallo P, Santonastasi M, Grimaldi S, Latronico MVG, Pitisci A, Missol-Kolka E, Scimia MC, Catalucci D, Hilfiker-Kleiner D, and Condorelli G. Cardiac-specific overexpression of E40K active Akt prevents pressure overload-induced heart failure in mice by increasing angiogenesis and reducing apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 14:1060-1062, 2007.
 19. Cittadini A, Monti MG, Peschle C, Di Gianni A, Russo A, Di Rella F, Iaccarino G, Strömer H, Saccà L, Condorelli G. Adenoviral gene transfer of akt enhances myocardial contractility and intracellular calcium handling. *Gene Therapy*, 13:8-19, 2006.
 20. De Flora S, D'Agostini F, Izzotti A, Zanesi N, Croce CM. Molecular and cytogenetical alterations induced by environmental cigarette smoke in mice heterozygous for Fhit. *Cancer Res*, 67:1001-6, 2007.
 21. DiVito M, Sale P, Realacci M, Gradini R, Russo A, Frati G, Sentinelli S, Petrangeli E, Tafani M, Di Silverio F, Gallucci M, Farber JL and Russo Matteo A. Prostate cancer and Inflammation as studied by laser-capture microdissection, molecular biology and immunohistochemistry. Submitted.
 22. Donati V, Fontanini G, Dell'Omodarme M, Prati MC, Nuti S, Lucchi M, Mussi A. WWOX expression in different histologic types and subtypes of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 13: 884-91, 2007.
 23. Donnini M, Lapucci A, Papucci L, Witort E, Jacquier A, Brewer G, Nicolin A, Capaccioli S, Schiavone N. Identification of Tino: A new evolutionarily conserved bcl-2 AU-rich element RNA binding protein. *J Biol Chem*, 279:20154-66, 2004.

24. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G and Monini P. The Fibroblast Growth Factors. In: The Cytokine Handbook (IV Edition, Chapter 31, Thomson A. and Lotze M. Eds.), Vol. II, pp.747-781, 2003.
25. Ensoli B. HIV protease inhibitors have specific anti-cancer effects. *Biomed & Pharmacother*, Vol. 56, No. 8, 2002.
26. Eramo A, Ricci-Vitiani L, Zeuner A, Pallini R, Lotti F, Sette G, Piloizzi E, Larocca LM, Peschle C, De Maria R. Chemotherapy resistance of glioblastoma stem cells. *Cell Death Differ*, 13:1238-41, 2006.
27. Fabbri M, Iliopoulos D, Trapasso F, Aqeilan RI, Cimmino A, et al. WWOX gene restoration prevents lung cancer growth in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:15611-6, 2005.
28. Facchetti F, Lonardi S, Gentili F, Bercich L, Falchetti M, Tardanico R, Baronchelli C, Lucini L, Santin AD, Murer B. Claudin 4 identifies a wide spectrum of epithelial neoplasms and represents a very useful marker for carcinoma versus mesothelioma diagnosis in pleural and peritoneal biopsies and effusions. *Virchows Archiv*, 451:669-680, 2007.
29. Gallo P, Peschle C and Condorelli G. Sources of cardiomyocytes for stem cell therapy: an update. *Pediatr Res*, 259:79R-83R, 2006.
30. Garrafa E, Alessandri G, Benetti A, Turetta D, Corradi A, Cantoni AM, Cervi E, Bonardelli S, Parati E, Giulini SM, Ensoli B, and Caruso A. Isolation and characterization of lymphatic microvascular endothelial cells from human tonsils *J Cell Physiol*, 207:107-113, 2006.
31. Gaudio E, Palamarchuk A, Palumbo T, Trapasso F, et al. Physical association with WWOX suppresses c-Jun transcriptional activity. *Cancer Res*, 66:11585-9, 2006.
32. Ghisolfi I, Papucci I, Bevilacqua A, Canti G, Tataranni G, Lapucci A, Schiavone N, Capaccioli S, Nicolin A. Increased Bcl2 expression by antisense oligoribonucleotides targeting the ARE motif. Submitted
33. Ghisolfi L, Papucci L, Bevilacqua AM, Canti G, Tataranni G, Lapucci A, Schiavone N, Capaccioli S, Nicolin A. Increased Bcl2 expression by antisense oligoribonucleotides targeting the ARE motif. *Mol Pharmacol*, 68:816-21, 2005.

34. Mitola S, Belleri M, Urbinati C, Coltrini D, Sparatore B, Pedrazzi M, Melloni E, Presta M. Cutting edge: extracellular high mobility group box-1 protein is a proangiogenic cytokine. *J Immunol*, 176:12-15, 2006.
35. Monini P, Sgadari C, Barillari G and Ensoli B. The HIV protease inhibitors: anti-retroviral agents with anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-tumor activity. *J Antimicrobial Chemother*, 51:207-211, 2003.
36. Monini P, Sgadari C, Grosso MG, Bellino S, Di Biagio A, Toschi E, Bacigalupo I, Sabbatucci M, Cencioni G, Salvi E, Leone P, Barillari G, Gatti G, Caratelli L, Ensoli B and the Concerted Action on Kaposi's Sarcoma. Treatment of HIV-Negative Kaposi's Sarcoma in Patients with the HIV Protease Inhibitor Indinavir. Submitted
37. Monini P, Sgadari C, Toschi E, Barillari G, and Ensoli B. Antitumor effects of antiretroviral activity. *Nat Rev Cancer*, 4:861-875, 2004.
38. Monini P, Sirianni MC, and Ensoli B. Concomitant clearance of human herpesvirus 8 from blood and regression of leukopenia-associated aggressive classic Kaposi's sarcoma upon α -interferon therapy. *Oncol Rev J*, 4:18-20, 2002.
39. Monini P, Toschi E, Sgadari C, Bacigalupo I, Palladino C, Carlei D, Barillari G and Ensoli B. The use of HAART for biological tumour therapy. *J HIV Ther*, 11:53-56, 2006.
40. Naldini A, Leali D, Pucci A, Morena E, Carraro F, Nico B, Ribatti D, Presta M. Cutting Edge: IL-1 β mediates the proangiogenic activity of osteopontin-activated human monocytes. *J Immunol*, 177:4267-4270, 2006.
41. Nicoli S, Ribatti D, Cotelli F, Presta M. Mammalian tumor xenografts induce neovascularization in Zebrafish embryos. *Cancer Res*, 67:2927-31, 2007.
42. Papucci L, Witort E, Bevilacqua A, Donnini M, Lulli M, Khabar KSA, Lapucci A, Schiamone N, Nicolin A, Capaccioli S. Oligoribonucleotides targeting the destabilizing A+U rich element of bcl-2 mRNA prevent apoptosis and induce neuronal differentiation in SHSY-5Y cells. Submitted

43. Peschle C and Condorelli G. Cardiac stem cells: State of the art and future perspectives. *Ann NY Acad Sci USA*, 1047:376-85, 2005.
44. Petrocca F, Iliopoulos D, Qin HR, Nicoloso MS, Yendamuri S, et al. Alterations of the tumor suppressor gene ARLTS1 in ovarian cancer. *Cancer Res*, 66:10287-91, 2006.
45. Petrucci E, Pasquini L, Petronelli A, Saulle E, Mariani G, Riccioni R, Biffoni M, Ferretti G, Benedetti-Panici P, Cognetti F, Scambia G, Humphreys R, Peschle C, Testa U. A small molecule Smac mimic TRAIL-mediated cell death of ovarian cancer cells, *Gynecologic Oncology*, 105:481-492, 2007.
46. Pittoggi C, Sciamanna I, Baraldi R, Mearelli C, Mattei E, Sinibaldi Vallebona P, Quirino M, Landriscina M and Spadafora C. A role of endogenous reverse transcriptase activity in embryo development and in tumor cell growth and differentiation. (ELSO 2004), Abstract n° 196; Nice, France 4-8 September 2004.
47. Poliani PL, Mitola S, Ravanini M, Ferrari-Toninelli G, D'Ippolito C, Notarangelo LD, Bercich L, Wagener C, Memo M, Presta M, Facchetti F. CEACAM1/VEGF cross-talk during neuroblastic tumour differentiation. *J Pathol*, 211:541-549, 2007.
48. Priulla M, Calastretti A, Bruno P, Azzariti A, Paradiso A, Canti G, Nicolini A. Preferential Chemosensitization of PTEN-Mutated Prostate Cells by Silencing the Akt Kinase. *Prostate*, 67:782-789, 2007.
49. Qin HR, Iliopoulos D, Semba S, Fabbri M, Druck T, et al. A role for the WWOX gene in prostate cancer. *Cancer Res*, 66:6477-81, 2006.
50. Ribatti D, Vacca A, Rusnati M, Presta M. The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies. *Cytokine Growth Factor Rev*, 18:327-334, 2007.
51. Ricci-Vitiani L, Casalbore P, Petrucci G, Lauretti L, Montano N, Larocca LM, Falchetti ML, Lombardi DG, Gerevini VD, Cenciarelli C, D'Alessandris QG, Fernandez E, De Maria R, Maira G, Peschle C, Parati E, Pallini R. Influence of local environment on the differentiation of neural stem cells engrafted onto the injured spinal cord. *Neurol Res*, 28: 488-92, 2006.

52. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Piloizzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature*, 445: 111-5, 2007.
53. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Signore M, Biffoni M, Pallini R, Parati E, Peschle C, De Maria R. Human neural progenitor cells display limited cytotoxicity and increased oligodendrogenesis during inflammation. *Cell Death Differ*, 14: 876-8, 2007.
54. Ricci-Vitiani L, Pedini F, Mollinari C, Condorelli G, Bonci D, Bez A, Colombo A, Parati E, Peschle C, De Maria R. Absence of caspase 8 and high expression of PED protect primitive neural cells from cell death. *J Exp Med*, 200: 1257-66, 2004.
55. Rusnati M and Presta M. Extracellular angiogenic growth factor interactions: an angiogenesis interactome survey. *Endothelium*, 13: 93-111, 2006.
56. Rusnati M and Presta M. Fibroblast growth factors/fibroblast growth factor receptors as targets for the development of anti-angiogenesis strategies. *Curr. Pharmacol Design*, 13:2025-2044, 2007.
57. Russo A, Sale P, DeVito M, Gentileschi S, Gradini R, Realacci M, Tafani M, Bragaglia R, Marandini F, Spagnoli L, Farber JL and Russo MA. Pro-inflammatory genes in human normal mammary tissues, benign proliferative lesions and carcinoma. An immunohistochemistry and molecular biology study. Submitted.
58. Santin AD, Bellone S, Marizzoni M, Palmieri M, Siegel EE, McKenney JK, Hennings L, Comper F, Bandiera E, Pecorelli S. Overexpression of Claudin-3 and Claudin-4 receptors in Uterine Serous papillary Carcinoma; Novel Targets for a type-specific therapy using *Clostridium Perfringens* Enterotoxin (CPE). *Cancer* 109;1312-22; 2007.
59. Santin AD, Bellone S, McKenney JK, Siegel EE, Thomas M, Hennings L, Roman JJ, Burnett A, Tognon G, Bandiera E, Pecorelli S. Overexpression of *Clostridium perfringens* Enterotoxin (CPE) Receptors Claudin-3 and Claudin-4 in Uterine Carcinosarcomas. *Clin. Cancer Research*, 13:3339-3346, 2007.
60. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, De Las Casas L E.,

- Korourian S, Tian E, Roman JJ, Burnett A, Pecorelli S. Determination of HER2/neu Status in Uterine Serous Papillary Carcinoma: Comparative Analysis of Immunohistochemistry and Fluorescence in situ Hybridization. *Gynecol. Oncol.* 98:24-30;2005
61. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, Palmieri M, Siegel ER, De Las Casas LE, Roman JJ, Burnett A, Pecorelli S. Amplification of c-erbB2 Oncogene: a Major Prognostic Indicator in Uterine Serous Papillary Carcinoma. *Cancer*, 104(7):1391-7, 2005.
62. Santin AD, Cane' S, Bellone S, Palmieri M, Siegel ER, Thomas M, Roman, JJ, Burnett A, Cannon MJ, Pecorelli S. Treatment of Chemotherapy-Resistant Human Ovarian Cancer Xenografts in C.B-17/SCID Mice by Intraperitoneal Administration of Clostridium Perfringens Enterotoxin (CPE). *Cancer Res.* 65; (10) 4334-4342, 2005.
63. Santin AD, Diamandis EP, Bellone S, Palmieri M, Marizzoni M, Bandiera E, Papasakelariou C, Katsaros D, Burnett A, Pecorelli S. Overexpression of Kallikrein 10 (hK10) in Uterine Serous Papillary Carcinomas. *Am. J. Obstet Gynecol* 194(5):1296-302, 2006 .
64. Santin AD, Diamandis EP, Bellone S, Soosaipillai A, Cane' S, Palmieri M, Burnett A, Roman, JJ, Pecorelli S. Human Kallikrein 6 (hK6): A New Potential Serum Biomarker for Uterine Serous Papillary Cancer. *Clin. Cancer Res.* 11;3320-3325;2005.
65. Santin AD, Siegel ER, Cane' S, Bellone S, Palmieri M, Thomas M, Burnett A, Kay HH, Roman, JJ, Cannon MJ, Pecorelli S. Racial differences in overexpression of epidermal growth factor type II receptor (HER2/neu): a major prognostic indicator in Uterine Serous Papillary Cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192;813-818;2005.
66. Santin AD, Zhan F, Cane' S, Bellone S, Palmieri M, Thomas M, Burnett A, Roman, JJ, Cannon MJ, Shaughnessy J, Pecorelli S. Gene Expression Fingerprint of Uterine Serous Papillary Carcinoma: Identification of Novel Molecular Markers for Uterine Serous Cancer Diagnosis and Therapy. *Brit. J. Cancer.* 92:1561-1573, 2005.
67. Saulle E, Petronelli A, Pasquini L, Petrucci E, Mariani G, Biffoni M, Ferretti G, Scambia G, Benedetti-Panici P, Cognetti F, Humphreys R,

- Peschle C, Testa U. Proteasome inhibitors sensitive ovarian cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. *Apoptosis*, 12: 635-655, 2007.
68. Schiavone N, Donnini M, Nicolin A, Capaccioli S. Antisense oligonucleotide drug design. *Curr Pharm Des*, 10: 769-84, 2004.
69. Sciamanna I, Landriscina M, Pittoggi C, Quirino M, Mearelli C, Baraldi R, Mattei E, Serafino A, Cassano A, Sinibaldi Vallebona P, Garaci E, Barone C and Spadafora C. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth. *Oncogene*, 24: 3923-31, 2005
70. Semba S, Trapasso F, Fabbri M, McCorkell KA, Volinia S, et al. Fhit modulation of the Akt-survivin pathway in lung cancer cells: Fhit-tyrosine 114 (Y114) is essential. *Oncogene*, 25: 2860-72, 2006.
71. Serafino A, Balestrieri E, Pierimarchi P, Matteucci C, Rasi G, Moroni G, Mastino A, Garaci E, Sinibaldi Vallebona P. Activation of human endogenous retrovirus-k and production of infectious virus-like particles in human melanoma. *Cell Melanoma Research* 16: Sup. 1, s84, 2006.
72. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, Palladino C, Leone P, Bugarini R, Malavasi L, Cafaro A, Falchi M, Valdembri D, Rezza G, Bussolino F, Monini P, and Ensoli B. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi's sarcoma. *Nat Med*, 8:225-232, 2002.
73. Sgadari C, Monini P, Barillari G and Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol*, 4:537-547, 2003.
74. Sgadari C, Monini P, Toschi E, Baccarini S, Grosso MG, Moracci G, Malavasi L, and Ensoli B. HIV Protease Inhibitors inhibit Kaposi's sarcoma by blocking angiogenesis and tumour cell invasion. *Haematologica*, (Meeting Supplement 1 to n. 11) 87:37-41, 2002.
75. Sgadari C, Toschi E, Bacigalupo I, Sabbatucci M, Palladino C, Carlei D, Barillari G, and Ensoli B. Patogenesi del Sarcoma di Kaposi. In: *Tumori ed Infezioni da HIV. Patogenesi e studi clinici del GICAT (Italian)*. Milano: Biomedica, pp. 15-26, 2006.
76. Simonelli C, Talamini R, Bearz A, Berretta M, Spazzapan S, Monini P, Sgadari C, Sartor I, Ensoli B, and Tirelli U. Interleukin-2 continuous

- infusion and angiogenesis surrogate markers in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 17:1335-1336, 2006.
77. Sinibaldi Vallebona P, Lavia P, Garaci E, Spadafora C. A role for endogenous reverse transcriptase in tumorigenesis and as a target in differentiating cancer therapy. *Gene, Chromosomes and Cancer*, 45: 1-10, 2006.
78. Sirianni MC, Libi F, Campagna M, Rossi D, Capello D, Sciaranghella G, Carbone A, Simonelli C, Monini P, Gaidano G, and Ensoli B. Down-regulation of the major histocompatibility complex class I molecules by human herpesvirus type 8 and impaired natural killer cell activity in primary effusion lymphoma development. *Br J Haematol*, 130:92-95, 2005.
79. Sirianni MC, Libi F, Campagna M, Scaramuzzi D, Monini P, and Ensoli B. Role of killer inhibitory receptors in human herpesvirus type 8 infection and KS development. In Monduzzi Eds., *International Proceedings Division, 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal (Canada), July 18 – July 23, 2004*, pp. 257-259.
80. Sirianni MC, Vincenti L, Topino S, Giovanetti A, Mazzetta F, Libi F, Scaramuzzi D, Andreoni M, Pinter E, Baccarini S, Rezza R, Monini P, and Ensoli B. NK cell activity controls human herpesvirus 8 latent infection and is restored upon HAART in AIDS patients with regressing Kaposi's sarcoma. *Eur J Immunol*, 32:2711-2720, 2002.
81. Stabile H, Mitola S, Moroni E, Belleri M, Nicoli S, Coltrini D, Peri F, Pessi A, Orsatti L, Talamo F, Castronovo V, Waltregny D, Cotelli F, Ribatti D, and Presta M. Bone morphogenic protein antagonist Drm/gremlin is a novel pro-angiogenic factor. *Blood*, 109: 1834-40, 2007.
82. Tassi RA, Bignotti E, Rossi E, Falchetti M, Donzelli C, Calza S, Ravaggi A, Bandiera E, Pecorelli S, Santin AD. Overexpression of Mammaglobin B in Epithelial Ovarian Carcinomas. *Gynecol. Oncol.* (105;578-585;2007).
83. Toschi E, Sgadari C, Malavasi L, Bacigalupo I, Chiozzini C, Carnei D, Compagnoni D, Bellino S, Falchi M, Palladino C, Leone P, Barillari G, Ensoli B, Monini P. Human immunodeficiency virus protease inhibitors

are effective against highly prevalent human tumors via a proteasome-independent block of angiogenesis and matrix metalloproteases. Submitted.

84. Toschi E, Sgadari C, Monini P, Barillari G, Bacigalupo I, Palladino C, Baccarini S, Carlei D, Grosso G, Sirianni MC and Ensoli B. Treatment of Kaposi's Sarcoma, an update. *Anti-Cancer Drugs*, 13: 977-987, 2002.
85. Vecchione A, Baladassarre G, Ishii H, Nicoloso MS, Belletti B, et al. Fez1/Lzts1 Absence Impairs Cdk1/Cdc25C Interaction during mitosis and predisposes mice to cancer development. *Cancer Cell*, 11: 275-289, 2007.