*Modulo richiesta assegno*

|  |  |
| --- | --- |
| **TUTOR** | **GIOVANNI BARBARA** |
| Fascia VRA | **(compilazione a cura della Giunta)** | *Punti*  |
| **PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL’ULTIMO QUADRIENNIO** | *Punti* |
| Nome e n° mesi assegnista 1 | Daniele Fuschi – 24 mesi |
| **Max. 4** lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed | Barbaro MR, Cremon C, **Fuschi D**, Marasco G, Palombo M, Stanghellini V, Barbara G. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. Int J Mol Sci. 2022 Jun 15;23(12):6698. doi: 10.3390/ijms23126698. PMID: 35743141; PMCID: PMC9223421. |
| Barbara G, Barbaro MR, **Fuschi D**, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. Front Nutr. 2021 Sep 13;8:718356. doi: 10.3389/fnut.2021.718356. PMID: 34589512; PMCID: PMC8475765. |
| Barbaro MR, Cremon C, Wrona D, **Fuschi D**, Marasco G, Stanghellini V, Barbara G. Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2020 Dec 4;12(12):3735. doi: 10.3390/nu12123735. PMID: 33291590; PMCID: PMC7761787. |
| Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, Di Sabatino A, Giuffrida P, Corazza GR, Di Stefano M, Caio G, Latella G, Ciacci C, **Fuschi D**, Mastroroberto M, Bellacosa L, Stanghellini V, Volta U, Barbara G. Serum Zonulin and Its Diagnostic Performance in Non-Coeliac Gluten Sensitivity. Gut. 2020 Feb 14;gutjnl-2019-319281. |
| Barbaro MR, Cremon C, **Fuschi D**, Scaioli E, Veneziano A, Marasco G, Festi D, Stanghellini V, Barbara G. Nerve fiber overgrowth in patients with symptomatic diverticular disease. Neurogastroenterol Motil. 2019 Mar 5:e13575. |
|  |
| Nome e n° mesi assegnista 2 | Marta Palombo, 12 mesi |
| **Max. 4** lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed | Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, Marasco G, **Palombo M**, Stanghellini V, Barbara G. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. Int J Mol Sci. 2022 Jun 15;23(12):6698. doi: 10.3390/ijms23126698. PMID: 35743141; PMCID: PMC9223421. |
| Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, **Palombo M**, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. Front Nutr. 2021 Sep 13;8:718356. doi: 10.3389/fnut.2021.718356. PMID: 34589512; PMCID: PMC8475765. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Commissione proposta**3 commissari + 1 supplente |  |
|  |
|  |
|  |

|  |
| --- |
| **TITOLO DEL PROGETTO** |
| **Development, dIagnostic and prevention of gender-related Somatic and mental COmorbitiEs in iRritable bowel syndrome In Europe — DISCOvERIE – WP3 "Intestinal barrier function”** |
| ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO*(barrare la casella corrispondente)* | XSI | □ NO | *Punti* |
| SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L’ENTE FINANZIATORE  | Horizon 2020; Call: H2020-SC1-BHC-2018-2020; Topic: SC1-BHC-01-2019; Grant Agreement n° 848228 |
| PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE*(es. sperimentazione profit)* | □ SI |  NO |
| CARATTERISTICHE DEL PROGETTO (*biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare*) | Interventistico non farmacologico |
| STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO (*se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente*) |  Ottenuto | □ Da ottenere |
| **DESCRIZIONE DEL PROGETTO** *(max 800 parole)* | *Punti* |
| **Stato dell’Arte e Razionale**La sindrome dell’intestino irritabile (*irritable bowel syndrome* IBS) è un disordine funzionale gastrointestinale con un importante impatto a livello personale e sulla società. La rilevanza sociale dell’IBS è enorme e in crescita poiché un ampio sottoinsieme di pazienti può soffrire di una bassa qualità di vita, dovuta al carattere cronico, da una comprensione incompleta della fisiopatologia e dell'eziologia della malattia, dalla mancanza di biomarcatori sensibili e specifici per la sua prevenzione, da una diagnosi e prognosi positiva e da una gestione insoddisfacente della stessa. Oltre a sintomi GI debilitanti, la gravità clinica dell’IBS e il fallimento del trattamento sono notevolmente amplificati dalla presenza comune di comorbidità somatiche e mentali, che aggravano il problema in questo gruppo di pazienti. La ricerca sull’IBS è estremamente impegnativa a causa della marcata eterogeneità delle popolazioni di pazienti e dell'eziologia multifattoriale e della patogenesi della malattia, con alti tassi di comorbidità sia per i disturbi affettivi (ansia, depressione) che somatici (es. fibromialgia) che aggiungono ulteriore complessità al quadro. Nella recente consensus Rome IV (https://theromefoundation.org/Rome IV), l’IBS è esplicitamente concettualizzata come un disturbo delle interazioni dell’asse cervello-intestino, il che può spiegare l'alto tasso di comorbidità. Infatti, tutti i livelli dell'asse (microbioma)-cervello-intestino sono implicati nella fisiopatologia dell’IBS, compresi la composizione e la funzione del microbiota, della barriera mucosale, i processi immunitari sistemici e mucosali, la motilità del tratto GI, la sensibilità allo stress neuroendocrino e la funzione dei neurocircuiti nocicettivi e cognitivo-affettivi. Tuttavia, la natura delle interazioni tra questi livelli rimane poco conosciuta. Ci sono prove che un certo numero di questi meccanismi svolgano un ruolo anche nei disturbi affettivi e in altre sindromi somatiche funzionali, ma il loro ruolo nella generazione di co-morbidità somatico-affettiva non è stato ampiamente studiato. Sulla base di queste premesse è necessario creare per l’IBS un ampio database di risultati ottenuti su campioni ematici, DNA, biopsie mucosali gastrointestinali, urine e campioni fecali provenienti da individui clinicamente ben caratterizzati per poter comprendere il ruolo dei fattori coinvolti in questo disordine.**Obiettivi**Obiettivo di tale studio è l’analisi di campioni biologici raccolti da un’ampia coorte di pazienti affetti da IBS. L’ipotesi principale è che le persone che soffrono di IBS e di comorbidità mentali e somatiche rappresentino una popolazione clinica distinta rispetto ai pazienti affetti solo da IBS. In queste popolazioni di pazienti con IBS con o senza comorbidità, le manifestazioni cliniche sono guidate da anomalie nelle interazioni tra cervello e intestino, determinate dal genere e da specifici, ma indefiniti, meccanismi causali. L'identificazione e la convalida di questi meccanismi possono aiutare nella diagnosi precoce, nella prevenzione e nel trattamento dei pazienti affetti, migliorando così il benessere e riducendo il carico socio-economico associato. Alla luce di tali premesse, gli obiettivi da svolgere sono i seguenti: -un’ampia caratterizzazione dell’attivazione immunitaria e delle interazioni neuro-immuni; -valutazione della permeabilità della barriera intestinale.**Metodologia (*descrizione del campione, principali tecniche utilizzate, aspetti biostatistici, fattibilità…*)**L’identificazione e la quantificazione delle cellule coinvolte nell’attivazione dell’immunità mucosale, così come la caratterizzazione delle fibre nervose saranno effettuate attraverso tecniche di immunofluorescenza ed immunoistochimica, saggi immunoenzimatici (ELISA) e/o western blot. In particolare, per la caratterizzazione delle cellule immunitarie, saranno utilizzati specifici anticorpi rivolti verso i recettori CD3 (linfociti-T), CD68 (marker dei macrofagi) e verso la triptasi (marcatore mastocitario), Enolasi neurone specifica (NSE, marker di fibre nervose), growth associated protein-43 (GAP-43, marker di gemmazione neuronale, ovvero di sprouting neuronale). Le subpopolazioni così identificate saranno quantificate tramite un metodo di conta cellulare condotto su campi acquisiti in forma randomizzata (acquisizione tramite fotomicroscopio LEICA DMLB con fotocamera digitale NIKON DXM 1200; analisi dell’immagine e conta delle cellule positive tramite ImageJ Software). Al fine di valutare le interazioni tra la componente immunitaria e nervosa, verranno condotte delle analisi in immunofluorescenza per marcare contemporaneamente le seguenti coppie di target: triptasi-GAP43 e CD68- GAP43. Per valutare la distanza tra macrofagi/mastociti e fibre GAP43-positive sarà utilizzato il software ImageJ. I risultati verranno espressi come % di cellule entro 5 µm di distanza dalle fibre GAP43-positive rispetto alla lamina propria. Inoltre, le proteine totali, estratte da biopsie coliche congelate in snap frozen e successivamente conservate a -80°C, verranno utilizzate in western blot e saggi immunoenzimatici (ELISA) al fine di analizzare markers delle cellule immunitarie e/o di neuroplasticità (es. IFN-γ). Infine, la valutazione della permeabilità della barriera intestinale sarà eseguita mediante un sistema in vitro, costituito dalla linea cellulare epiteliale intestinale umana Caco2, seminata su filtri porosi disponibili in commercio. Le cellule saranno coltivate fino alla formazione di un monostrato differenziato e polarizzato, la crescita cellulare verrà monitorata attraverso la misurazione della resistenza cellulare trans-epiteliale (TER). Le alterazioni della permeabilità paracellulare saranno valutate con l'aggiunta di isotiocianato di fluoresceina coniugato con acido sulfonico (FITC) al compartimento apicale del monostrato di Caco2 insieme ai campioni di plasma e ai surnatanti dei pazienti con IBS e dei soggetti di controllo.**Risultati attesi**Sulla base di queste premesse il presente studio si pone l’obbiettivo di ottenere un’ampia caratterizzazione molecolare e cellullare di differenti campioni biologici di pazienti con solo IBS, con IBS più comorbidità e di soggetti di controllo per comprendere il ruolo dei fattori coinvolti in questo disordine. Inoltre, tali analisi permetteranno di descrivere in profondità i profili cellulari e molecolari che differenziano il solo IBS dall’IBS associato a comorbidità. |
| **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL’ASSEGNISTA** *(per i* ***nuovi*** *assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell’attività, obiettivi primari e secondari)**(per i* ***rinnovi****: max 600 parole – da integrare con la relazione dell’assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell’attività durante il rinnovo)* | *Punti* |
| **Mesi 1-12:** Nell'ambito del progetto ‘Development, dIagnostic and prevention of gender-related Somatic and mental COmorbitiEs in iRritable bowel syndrome In Europe’ — ‘DISCOvERIE’ finanziato dalla Commissione Europea (Grant agreement 848228), l'assegnista si occuperà delle attività previste nel WP3 “Intestinal barrier function“. In particolare, attraverso differenti approcci metodologici (immunofluorescenza, immunoistochimica, ELISA e western blot) dovranno essere analizzati campioni di biopsie coliche, in modo da identificare e quantificare le cellule coinvolte nell’attivazione dell’immunità mucosale, così come le fibre nervose. Inoltre, attraverso un saggio di permeabilità in vitro, verrà effettuata una valutazione della permeabilità della barriera intestinale partendo da surnatanti di biopsie coliche e plasma. La formazione dell’assegnista avverrà tramite affiancamento con personale esperto.  |

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL’ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

|  |
| --- |
| **ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL’ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA** |
| NA |
|  |
|  |
| AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L’ATTIVITÀ |
|  |

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull’impiego nell’attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l’Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.