



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Assegni di ricerca

Per richiedere l'attivazione di un assegno di ricerca occorre collegarsi alla pagina del Portale UNIBO https://www.aricweb.unibo.it/AssegniRicerca_Richieste/index.aspx ed effettuare il login utilizzando le credenziali istituzionali.

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Elena Bonora	
Fascia VRA	(compilazione a cura della Giunta)	<i>Punti</i>
PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL'ULTIMO QUADRIENNIO	<i>Punti</i>	
Nome e n° mesi assegnista 1	Arianna Orsini	
Produzione scientifica in extenso su riviste indicizzate PubMed	<ol style="list-style-type: none">1) Glutamine Supplementation as a Novel Metabolic Therapeutic Strategy for LIG3-Dependent Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. Diquigiovanni C, Rizzardi N, Cataldi-Stagetti E, Gozzellino L, Isidori F, Valenti F, Orsini A, Astolfi A, Giangregorio T, Pironi L, Boschetti E, Arrigo S, Maresca A, Magnoni P, Costanzini A, Carelli V, Taniguchi-Ikeda M, Fato R, Bergamini C, De Giorgio R, Bonora E. Gastroenterology. 2024 Aug 21:S0016-5085(24)05350-2. doi: 10.1053/j.gastro.2024.08.009. Online ahead of print.2) miRNA-221 and miRNA-483-3p Dysregulation in Esophageal Adenocarcinoma. Bozzarelli I, Orsini A, Isidori F, Mastracci L, Malvi D, Lugaresi M, Fittipaldi S, Gozzellino L, Astolfi A, Räsänen J, D'Errico A, Rosati R, Fiocca R, Seri M, Krishnadath KK, Bonora E, Mattioli S. Cancers (Basel). 2024 Jan 30;16(3):591. doi: 10.3390/cancers16030591.3) Omics Technologies Improving Breast Cancer Research and Diagnostics. Orsini A, Diquigiovanni C, Bonora E. Int J Mol Sci. 2023 Aug 11;24(16):12690. doi: 10.3390/ijms241612690.4) Correlations between Molecular Alterations, Histopathological Characteristics, and Poor Prognosis in Esophageal Adenocarcinoma. Orsini A, Mastracci L, Bozzarelli I, Ferrari A, Isidori F, Fiocca R, Lugaresi M, D'Errico A, Malvi D, Cataldi-Stagetti E, Spaggiari P, Tomezzoli A, Albarello L, Ristimäki A, Bottiglieri L, Krishnadath KK, Rosati R, Fumagalli Romario U, De Manzoni G, Räsänen J, Martinelli G, Mattioli S, Bonora E, On Behalf Of The Eacsge Consortium. Cancers (Basel). 2023 Feb 23;15(5):1408. doi: 10.3390/cancers15051408.5) Expression of the double-stranded RNA-dependent kinase PKR influences osteosarcoma attachment independent growth, migration, and invasion. Piazza M, Bavelloni A, Greco S, Focaccia E, Orsini A, Benini S, Gambarotti M, Faenza I, Blalock WL. J Cell Physiol. 2020 Feb;235(2):1103-1119. doi: 10.1002/jcp.29024	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Nome e n° mesi assegnista 2	Giulia Governatori
Produzione scientifica in extenso su riviste indicizzate PubMed	1)

TITOLO DEL PROGETTO <i>NOVEL MOLECULAR MECHANISMS IN CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION (PRIN2022)</i>			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE	Ministero dell'Università e della Ricerca		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Biomedico/Osservazionale		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Stato dell'Arte e Razionale

La pseudo-ostruzione intestinale cronica (POIC) si manifesta con episodi sub-ostruttivi in assenza di cause meccaniche di occlusione intestinale. Abbiamo identificato in una forma recessiva di CIPO, la nuova mutazione missenso in omozigosi p.Ala622Thr in RAD21, gene che codifica una subunità delle coesine, ed è fondamentale nella regolazione della struttura della cromatina e nella trascrizione (1). Per studiare come la mutazione in RAD21 alteri la funzionalità intestinale abbiamo sviluppato un topo knock-in condizionale che porta la mutazione omologa al gene umano, esprimendo la proteina mutata in maniera specifica nel sistema nervoso enterico, tramite il sistema Cre-LoxP. Abbiamo dimostrato una significativa riduzione dei neuroni mienterici nei topi mutati rispetto ai wild-type. Questi dati forniscono le basi per indagare l'intero spettro delle anomalie dipendenti da RAD21.

1. Bonora E, et al. Gastroenterology 2015;148:771-782

Obiettivi

Il presente progetto si articolerà su due obiettivi principali:

- 1) la caratterizzazione funzionale e molecolare del modello murino con la mutazione knock-in in rad21, volta a comprendere se questo modello ricapitola le disfunzioni osservate nel paziente per trattamenti mirati / personalizzati tramite esperienti di analisi immunohistologica e di trascrittomiche spaziale;
- 2) l'analisi dei target di RAD21 che sono disregolati nel modello murino e come questi siano collegati all'insorgenza della POIC in termini di espressione genica differenziale e regolazione epigenetica da colture di neuroni enterici e/o da. Tessuti derivati dai topi mutati vs. wild-type.

Metodologia (descrizione del campione, principali tecniche utilizzate, aspetti biostatistici, fattibilità...)

Le principali tecniche di biologia cellulare e molecolare utilizzate saranno: PCR, sequenziamento, rt-PCR e PCR quantitativa (qPCR), western blotting, immunofluorescenza e immunohistochemica. La trascrittomiche sarà svolta tramite tecnologie di Next generation sequencing (RNAseq, single cell RNAseq, spatial transcriptomics, HiC).

Le colonie del modello murino sono attualmente mantenute presso la Fondazione IRET (prof. L. Calzà). Per ottenere una riproducibilità dei dati, gli studi si svolgeranno su almeno n=6 topi wild-type (controlli) e rad21 knock-in in omozigosi (ottenuti nello stesso background genetico).

Risultati attesi

I dati sperimentali ottenuti nel modello murino (volti a caratterizzare il fenotipo patologico della POIC e le relative alterazioni neuronali enteriche) offrono l'opportunità di valutare in maniera non ambigua gli effetti di una mutazione genetica (il caso di RAD21) soggiacente la compromissione funzionale del tratto gastrointestinale in una patologia estremamente grave e fortemente invalidante come la POIC. Tale approccio integrato è volto a migliorare non solo conoscenze fisiopatologiche enteriche, ma anche identificare target biomolecolari validi per fini diagnostici e/o terapeutici.

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

I **requisiti minimi richiesti** per il candidato al corrente assegno di ricerca sono: esperienza in tecniche di nelle tecniche di biologia molecolare e cellulare di base (qPCR, western blotting,



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

sequenziamento Sanger), esperienza in tecniche NGS.

Scansione temporale della formazione e dell'attività dell'assegnista:

Obiettivo 1

1. Analisi morfo-funzionale del modello generato: mesi 0-6;

Obiettivo 2

2. Analisi molecolare tramite RNAseq, trascrittomica spaziale e epigenomica e validazione dei dati: mesi 5-12.

Obiettivi primari

1) caratterizzazione morfo/funzionale del modello murino con la mutazione knock-in in rad21, per ricapitolare le disfunzioni osservate nei pazienti della famiglia dei probandi e per sviluppare un modello (al momento non disponibile in letteratura) per trattamenti mirati / personalizzati;

2) Analisi delle alterazioni molecolari indotte dalla mutazione in RAD21 mediante analisi nell'espressione genica in tessuti del modello murino vs. wild-type.

Obiettivi secondari

1) Caratterizzazione dell'espressione di RAD21 a livello intestinale nel topo wild-type (controllo);

2) Identificazione dei geni target regolati da RAD21 che possono essere alterati/mutati nella POIC, al fine di dirigere future applicazioni diagnostiche e possibilmente terapeutiche.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

PIANO DELLE ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA	
ATTIVITÀ	N. ORE SETTIMANA
N / A -	N / A

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.