



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Elena Bonora		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			
	ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)	INDICE UNICO	Punti
3 lavori in extenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Bonora, Elena; Chakrabarty, Sanjiban; Kellaris, Georgios; Tsutsumi, Makiko; Bianco, Francesca; Bergamini, Christian; Ullah, Farid; Isidori, Federica; Liparulo, Irene; Diquigiovanni, Chiara; Masin, Luca; Rizzardi, Nicola; Cratere, Mariapia Giuditta; Boschetti, Elisa; Papa, Valentina; Maresca, Alessandra; Cenacchi, Giovanna; Casadio, Rita; Martelli, Pierluigi; Matera, Ivana; Ceccherini, Isabella; Fato, Romana; Raiola, Giuseppe; Arrigo, Serena; Signa, Sara; Sementa, Angela Rita; Severino, Mariasavina; Striano, Pasquale; Fiorillo, Chiara; Goto, Tsuyoshi; Uchino, Shumpei; Oyazato, Yoshinobu; Nakamura, Hisayoshi; Mishra, Sushil K; Yeh, Yu-Sheng; Kato, Takema; Nozu, Kandai; Tanboon, Jantima; Morioka, Ichiro; Nishino, Ichizo; Toda, Tatsushi; Goto, Yu-Ichi; Ohtake, Akira; Kosaki, Kenjiro; Yamaguchi, Yoshiki; Nonaka, Ikuya; Iijima, Kazumoto; Mimaki, Masakazu; Kurahashi, Hiroki; Raams, Anja; MacInnes, Alyson; Alders, Mariel; Engelen, Marc; Linthorst, Gabor; de Koning, Tom; den Dunnen, Wilfred; Dijkstra, Gerard; van Spaendonck, Karin; van Gent, Dik C; Aronica, Eleonora M; Picco, Paolo; Carelli, Valerio; Seri, Marco; Katsanis, Nicholas; Duijkers, Floor A M; Taniguchi-Ikeda, Mariko; De Giorgio, Roberto. Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Brain. 2021 144(5):1451-1466.	0,98	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	Graziano C, Despang P, Palombo F, Severi G, Posar A, Cassio A, Pippucci T, Isidori F, Matthes J, Bonora E. A new homozygous CACNB2 mutation has functional relevance and supports a role for calcium channels in autism spectrum disorder. JOURNAL OF AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS 2021;51:377-381.	0,92	
	Diquigiovanni, Chiara; Bergamini, Christian; Evangelisti, Cecilia; Isidori, Federica; Vettori, Andrea; Tiso, Natascia; Argenton, Francesco; Costanzini, Anna; Iommarini, Luisa; Anbunathan, Hima; Pagotto, Uberto; Repaci, Andrea; Babbi, Giulia; Casadio, Rita; Lenaz, Giorgio; Rhoden, Kerry J.; Porcelli, Anna Maria; Fato, Romana; Bowcock, Anne; Seri, Marco; Romeo, Giovanni; Bonora, Elena. Mutant MYO1F alters the mitochondrial network and induces tumor proliferation in thyroid cancer. Int J Cancer 2018;143:1706-1719	0,87	
Totale			
DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			
Tipologia presentazione orale selezionata a congresso internazionale	Titolo	Punti	
Presentazione orale selezionata a congresso internazionale	Mutations in LIG3 are a novel cause of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. ESHG 2019, Goteborg. 18.06.2019		
Presentazione orale selezionata a congresso nazionale	Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, presentazione orale selezionata. Congresso SIGU 2021(online)		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Seminario su invito	Novel genetic mechanisms leading to severe gut dysmotility such as chronic intestinal pseudo-obstruction, Lancaster University (LIRA) UK, 16.12.2021 (online)	
Seminario su invito	Novel genetic mechanisms in chronic intestinal pseudo-obstruction. Crick Institute, London, UK 28.01.2022 (online)	
Seminario su invito a congresso internazionale	Experience on mitochondrial genes involved in VSCM. EFVM2022. 28.04.2022, Camogli	
Seminario su invito a congresso nazionale	Genetica e disturbi della motilità. Convegno FISMAD, Roma, 12 maggio 2022	
Presentazione orale selezionata a congresso nazionale	SPART biallelic variants impair mitochondrial metabolism and protein import. presentazione orale selezionata, Congresso SIGU 2022, 8 settembre, Trieste	
Seminario su invito a congresso nazionale	Genetica ed epigenetica, Congresso SIMI, Modena 12.11.2022	
Seminario su invito a congresso internazionale	Investigating the role of epithelial-mesenchymal transition (EMT in the host-tumor balance ESDE 2023 10 Febbraio 2023, Leuven.	
Presentazione orale selezionata a congresso internazionale	FUNCTIONAL AND STRUCTURAL CHANGES IN THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM OF THE CONDITIONAL KNOCK-IN MOUSE MODEL CARRYING THE RAD21 MISSENSE MUTATION CAUSING CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION. UEGweek 2023, 16.10.2023, Copenhagen.	
<i>aggiungere linee se necessario</i>		
Totale		

Commissione proposta 3 commissari +	Elena Bonora
	Chiara Diquigiovanni



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

1 supplente	Kerry J. Rhoden
	Emanuele Panza

TITOLO DEL PROGETTO NOVEL MOLECULAR MECHANISMS IN CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION (PRIN2022)			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	☒ SI	☐ 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>	☐ SI	☒ 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>	☒ Ottenuto	☐ Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>
(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista 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. <i>Bibliografia</i> Bonora E, et al. Gastroenterology 2015;148:771-782 1)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 esperienze di analisi immunoistologica e di trascrittomica spaziale;			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

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.

2) Metodologia

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

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).

3) 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.

4) Attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista

L'assegnista sarà in grado al termine del progetto di analizzare e validare dati di trascrittomica ottenuti da analisi NGS e avrà consolidato le conoscenze scientifiche sul ruolo di RAD21 nella CIPO.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNIISTA

(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, sequenziamento Sanger), discreta esperienza in tecniche NGS di base.

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'ASSEGNIISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNIISTA/ N. ORE SETTIMANA

Na



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ
Na

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.

VRA2022

STATO DELLA SELEZIONE: CHIUSA
CHIUSURA EFFETTUATA IL 03/04/2023 ORE 11:43 CON ID CHIUSURA S103378.
PRODOTTI EQUIVALENTI SELEZIONATI: 4 SU 4 PREVISTI

[PALESTI] Rare variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurodegenerative encephalomyopathy (11585/85138) 1, 01 Articolo in rivista 2021 Sonoro, Elena, Chabriat, Benjamin, Kellera, Georges, TUTTI GLI AUTORI BRAIN 140(5):1160 (A 36 C) PAGINE: 16	INDICE UNICO: 5.86 (SCOPUS, CITESCORE, Clinical Neurology) VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCES DOCUMENT TYPE: WOS: Article ANNO WOS: 2021 SYN: 16.17 / AS: 5.26 VIEW RECORD IN SCOPUS DOCUMENT TYPE: SCOPUS: Article ANNO SCOPUS: 2021 SUR: 4.57 / CITESCORE: 18.76 AUTORE: 6 AUTORE UNICO: 1 ASSEGNO UNICO	PESO PRODOTTO ATTUALE: 1 CLASSE DI VALUTAZIONE: BIBLIOMETRICA A PUNTEGGIO: 1,00
[PALESTI] Rare missense CACNB2 mutation has functional relevance and supports a role for calcium channels in autism spectrum disorder (11585/77812) 1, 01 Articolo in rivista 2021 Graziano, C, Cecchi, P, Pizzuto, F, Sever, G, Paoletti, A, Pizzuto, T, Sisti, F, Matthei, J, Bonora, E JOURNAL OF AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS 1573-3432 (A 36 C) PAGINE: 5	INDICE UNICO: 5.86 (SCOPUS, CITESCORE, Developmental and Educational Psychology) VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCES DOCUMENT TYPE: WOS: Letter ANNO WOS: 2021 SYN: 5.26 / AS: 1.18 VIEW RECORD IN SCOPUS DOCUMENT TYPE: SCOPUS: Letter ANNO SCOPUS: 2021 SUR: 1.21 / CITESCORE: 6.80 AUTORE: 10 AUTORE UNICO: 2 ASSEGNO UNICO	PESO PRODOTTO ATTUALE: 1 CLASSE DI VALUTAZIONE: BIBLIOMETRICA A PUNTEGGIO: 1,00
[PALESTI] Whole Exome Sequencing Prioritizes CHEK2, ERCC1, and TSM1 as Possible Predisposition Genes for Familial Non-Medullary Thyroid Cancer (11585/90754) 1, 01 Articolo in rivista 2021 Borghese, Agnese, Gargano, Sara, Scapellato, Carmine, TUTTI GLI AUTORI FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 1664-2362 (A 36 C) PAGINE: 10	INDICE UNICO: 5.84 (SCOPUS, SJR, Endocrinology, Diabetes and Metabolism) VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCES DOCUMENT TYPE: WOS: Article ANNO WOS: 2021 SYN: 6.34 / AS: 1.31 VIEW RECORD IN SCOPUS DOCUMENT TYPE: SCOPUS: Article ANNO SCOPUS: 2021 SUR: 1.38 / CITESCORE: 6.30 AUTORE: 10 AUTORE UNICO: 1 ASSEGNO UNICO	PESO PRODOTTO ATTUALE: 1 CLASSE DI VALUTAZIONE: BIBLIOMETRICA B PUNTEGGIO: 0,80
[PALESTI] Mitochondrial DNA (mtDNA) deletion affects the mitochondrial network and induces tumor proliferation in thyroid cancer (11585/64248) 1, 01 Articolo in rivista 2018 Daghestani, Chah, Bergami, Christian, Evangelisti, Cecilia, TUTTI GLI AUTORI INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER 0320-7173 (A 36 C) PAGINE: 14	INDICE UNICO: 5.87 (SCOPUS, CITESCORE, Oncology) VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCES WEB OF SCIENCE® TIMES CITED 24 DOCUMENT TYPE: WOS: Article ANNO WOS: 2018 SYN: 5.21 / AS: 1.85 VIEW RECORD IN SCOPUS SCOPUS CITED BY 24 (5 SELF CITATIONS) DOCUMENT TYPE: SCOPUS: Article ANNO SCOPUS: 2018 SUR: 3.28 / CITESCORE: 14.58 AUTORE: 22 AUTORE UNICO: 6 ASSEGNO UNICO	PESO PRODOTTO ATTUALE: 1 CLASSE DI VALUTAZIONE: BIBLIOMETRICA B PUNTEGGIO: 0,80