



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

*Modulo richiesta assegno*

<b>TUTOR</b>	<b>Luigi Ricciardiello</b>	
Fascia VRA	<a href="#">(compilazione a cura della Giunta)</a>	<i>Punti</i>
<b>PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</b>		<i>Punti</i>
Nome e n° mesi assegnista 1	<b>Anna Prossomariti (60 mesi – Chiuso)</b>	
Produzione scientifica in extenso su riviste indicizzate PubMed	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Prossomariti A</b>, Piazzì G, Alquati C, Ricciardiello L. Are Wnt/<math>\beta</math>-Catenin and PI3K/AKT/mTORC1 Distinct Pathways in Colorectal Cancer? <i>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</i> 2020;10(3):491-506.</li> <li>Piazzì G, <b>Prossomariti A</b>, Baldassarre M, Montagna C, Vitaglione P, Fogliano V, Biagi E, Candela M, Brigidi P, Balbi T, Munarini A, Belluzzi A, Pariali M, Bazzoli F, Ricciardiello L. A Mediterranean Diet Mix Has Chemopreventive Effects in a Murine Model of Colorectal Cancer Modulating Apoptosis and the Gut Microbiota. <i>Front Oncol</i>. 2019 Mar 12;9:140.</li> <li><b>Prossomariti A</b>, Piazzì G, D'Angelo L, Miccoli S, Turchetti D, Alquati C, Montagna C, Bazzoli F, Ricciardiello L. miR-155 Is Downregulated in Familial Adenomatous Polyposis and Modulates WNT Signaling by Targeting AXIN1 and TCF4. <i>Mol Cancer Res</i>. 2018 Aug 2. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0115.</li> <li><b>Prossomariti A</b>, Sokol H, Ricciardiello L. Nucleotide-Binding Domain Leucine-Rich Repeat Containing Proteins and Intestinal Microbiota: Pivotal Players in Colitis and Colitis-Associated Cancer Development. <i>Front Immunol</i>. 2018 May 14;9:1039. doi: 10.3389/fimmu.2018.01039. eCollection 2018.</li> <li>Ciavarella M, Miccoli S, <b>Prossomariti A</b>, Pippucci T, Bonora E, Buscherini F, Palombo F, Zuntini R, Balbi T, Ceccarelli C, Bazzoli F, Ricciardiello L, Turchetti D and Piazzì G. Somatic APC mosaicism and oligogenic inheritance in genetically unsolved colorectal adenomatous polyposis patients. <i>Eur J Hum Genet</i>. 2018 Mar;26(3):387-395. doi: 10.1038/s41431-017-0086-y.</li> </ol>	
Nome e n° mesi assegnista 2	<b>Chiara Alquati (44 mesi – attivo)</b>	
Produzione scientifica in extenso su riviste	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Alquati C</b>, Prossomariti A, Piazzì G, Buttitta F, Bazzoli F, Laghi L, Ricciardiello L. Discovering the Mutational Profile of Early Colorectal Lesions: A Translational</li> </ol>	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

indicizzate PubMed	<p>Impact. <i>Cancers (Basel)</i>. 2021 Apr 25;13(9):2081. doi: 10.3390/cancers13092081.</p> <p>2. Prossomariti A, Piazzini G, <b>Alquati C</b>, Ricciardiello L. Are Wnt/<math>\beta</math>-Catenin and PI3K/AKT/mTORC1 Distinct Pathways in Colorectal Cancer? <i>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</i> 2020;10(3):491-506.</p> <p>3. Prossomariti A, Piazzini G, D'Angelo L, Miccoli S, Turchetti D, <b>Alquati C</b>, Montagna C, Bazzoli F, Ricciardiello L. miR-155 Is Downregulated in Familial Adenomatous Polyposis and Modulates WNT Signaling by Targeting AXIN1 and TCF4. <i>Mol Cancer Res</i>. 2018 Aug 2. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0115.</p>
Nome e n° mesi assegnista 3	<b>Francesco Buttitta (24 mesi – concluso)</b>
Produzione scientifica in extenso su riviste indicizzate PubMed	<p>1. Aelvoet AS, Buttitta F, <b>Ricciardiello L</b>, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. <i>Best Pract Res Clin Gastroenterol</i>. 2022 Jun-Aug;58-59:101793.</p> <p>2. Montale A, <b>Buttitta F</b>, Pierantoni C, Ferrari C, Cameletti M, Colussi D, Miccoli S, Bazzoli F, Turchetti D, Ricciardiello L. Chromoendoscopy is not superior to white light endoscopy in improving adenoma detection in Lynch Syndrome cohort undergoing surveillance with high-resolution colonoscopy: a real-world evidence study. <i>Dig Dis</i>. 2021 Aug 24. doi: 10.1159/000518840. Online ahead of print. PMID: 34515093 No abstract available.</p> <p>3. Alquati C, Prossomariti A, Piazzini G, <b>Buttitta F</b>, Bazzoli F, Laghi L, Ricciardiello L. Discovering the Mutational Profile of Early Colorectal Lesions: A Translational Impact. <i>Cancers (Basel)</i>. 2021 Apr 25;13(9):2081. doi: 10.3390/cancers13092081. PMID: 33923068</p> <p>4. Buscarini E, Benedetti A, Monica F, Pasquale L, <b>Buttitta F</b>, Cameletti M, Ferrari C, Ricciardiello L; FISMAD: the FISMAD-ALERT Survey Group. Changes in digestive cancer diagnosis during the SARS-CoV-2 pandemic in Italy: A nationwide survey. <i>Dig Liver Dis</i>. 2021 Jun;53(6):682-688. doi: 10.1016/j.dld.2021.02.021. Epub 2021 Mar 8.</p> <p>5. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanti L, Ricciardiello L, Souza Lino A, Boskoski I, Bronswijk M, Tyberg A, Krishna Kumar Nair G, Angeletti S, Mauro A, Zingone F, Oppong KW, de la Iglesia-Garcia D, Pouillon L, Papanikolaou IS, Fracasso P, Ciceri F, Rovere-Querini P, Tomba C, Viale E, Eusebi LH, Riccioni ME, van der Merwe S, Shahid H, Sarkar A, Yoo JWG, Dilaghi E, Speight RA, Azzolini F, <b>Buttitta F</b>, Porcari S, Petrone MC, Iglesias-Garcia J, Savarino EV, Di Sabatino A,</p>



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	<p>Di Giulio E, Farrell JJ, Kahaleh M, Roelandt P, Costamagna G, Artifon ELA, Bazzoli F, Testoni PA, Greco S, Arcidiacono PG. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. <i>BMJ Open Gastroenterol.</i> 2021 Feb;8(1):e000578. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000578. PMID: 33627313</p> <p>6. Ricciardiello L, Ferrari C, Cameletti M, Gaianill F, <b>Buttitta F</b>, Bazzoli F, Luigi de'Angelis G, Malesci A, Laghi L. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Colorectal Cancer Screening Delay: Effect on Stage Shift and Increased Mortality. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2021 Jul;19(7):1410-1417.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.008. Epub 2020 Sep 6.</p>
Nome e n° mesi assegnista 4	<b>Giulia Piazzi (52 mesi – Dal 2013 Titolare di progetto giovani Ricercatori Regione ER) Completato</b>
Produzione scientifica in extenso su riviste indicizzate PubMed	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prossomariti A, <b>Piazzi G</b>, Alquati C, Ricciardiello L. Are Wnt/<math>\beta</math>-Catenin and PI3K/AKT/mTORC1 Distinct Pathways in Colorectal Cancer? <i>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</i> 2020;10(3):491-506.</li> <li>2. <b>Piazzi G</b>, Prossomariti A, Baldassarre M, Montagna C, Vitaglione P, Fogliano V, Biagi E, Candela M, Brigidi P, Balbi T, Munarini A, Belluzzi A, Pariali M, Bazzoli F, Ricciardiello L. A Mediterranean Diet Mix Has Chemopreventive Effects in a Murine Model of Colorectal Cancer Modulating Apoptosis and the Gut Microbiota. <i>Front Oncol.</i> 2019 Mar 12;9:140.</li> <li>3. Prossomariti A, <b>Piazzi G</b>, D'Angelo L, Miccoli S, Turchetti D, Alquati C, Montagna C, Bazzoli F, Ricciardiello L. miR-155 Is Downregulated in Familial Adenomatous Polyposis and Modulates WNT Signaling by Targeting AXIN1 and TCF4. <i>Mol Cancer Res.</i> 2018 Aug 2. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0115.</li> <li>4. Ciavarella M, Miccoli S, Prossomariti A, Pippucci T, Bonora E, Buscherini F, Palombo F, Zuntini R, Balbi T, Ceccarelli C, Bazzoli F, Ricciardiello L, Turchetti D and <b>Piazzi G</b>. Somatic APC mosaicism and oligogenic inheritance in genetically unsolved colorectal adenomatous polyposis patients. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2018 Mar;26(3):387-395. doi: 10.1038/s41431-017-0086-y.</li> </ol>
Nome e N° mesi Assegnista 5	<b>Dr. Sartini Alessandro (12 mesi Autofinanziato terminato anticipatamente)</b>
Produzione scientifica in extenso su riviste indicizzate PubMed	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Sartini A</b>, Scaioli E, Liverani E, Bellanova M, Ricciardiello L, Bazzoli F, Belluzzi A. Retention Rate, Persistence and Safety of Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease: A Real-Life, 9-Year, Single-Center</li> </ol>



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Experience in Italy. Dig Dis Sci. 2018 Oct 17. doi:  
10.1007/s10620-018-5329-4. [Epub ahead of print]  
PubMed PMID: 30334112.

<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>		
Valutazione dei meccanismi di regolazione della staminalità, del metabolismo energetico, e del ruolo del microbiota intestinale, in pazienti con cancro colon-rettale		
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	<b>Ministero dell'Università e della Ricerca</b>	
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	
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 type="checkbox"/> Ottenuto	<input checked="" type="checkbox"/> Da ottenere
<b>DESCRIZIONE DEL PROGETTO</b> <i>(max 800 parole)</i>	<i>Punti</i>	
<p><b>BACKGROUND:</b> Nella maggior parte dei casi (75-80%), il cancro del colon-retto (CCR) insorge come forme sporadiche, cioè si verifica senza una predisposizione genetica o storia familiare e ha origine da polipi, il 10% dei quali può evolvere in adenoma precoce, seguito da adenoma avanzato e, infine, CCR. Questa "sequenza adenoma-carcinoma" può avvenire in un periodo di oltre 15 anni, spesso in modo asintomatico, e, sebbene ben caratterizzato, il background genetico non è sempre sufficiente per prevedere l'esito della malattia. Esistono infatti numerosi fattori di rischio. Tra questi, la dieta è uno dei principali fattori di rischio associati allo sviluppo del CCR. E' stato dimostrato, che una dieta salutare e il consumo di alimenti tipici della dieta mediterranea quali i polifenoli provenienti dall'olio extra-vergine di oliva (EVOO), frutta, vegetali, ed acidi grassi polinsaturi omega-3 siano associati a un minore rischio di CCR, poiché sono in grado di modificare meccanismi molecolari responsabili dell'insorgenza del CCR e il microambiente tumorale. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente testato gli effetti dell'acido eicosapentaenoico, un acido grasso polinsaturo omega-3 particolarmente presente nell'olio di pesce, in forma di acido grasso libero (EPA-FFA), in modelli in vitro ed in vivo di CCR, dimostrando importanti proprietà anti-tumorali di tale sostanza. Inoltre abbiamo dimostrato <i>in vitro</i> che una combinazione di EPA-FFA, proantocianidine (estratte dai semi d'uva) ed Epigallocatechina-3-gallato (EGCG) riduce notevolmente la crescita delle cellule tumorali del colon inibendo la via di segnalazione PI3K/mTOR e che l'EVOO ricco in pinosresinolo presenta effetti anti-tumorali rilevanti in linee cellulari di CCR agendo sulla via di segnalazione ATM-p53. Inoltre sono stati identificati profili distintivi di espressione genica e di miRNA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) in pazienti affetti da sindrome metabolica e in pazienti sani dopo il consumo di olio</p>		



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

extravergine di oliva. Queste evidenze supportano come la dieta possa apportare modifiche nutrigenomiche nelle cellule dell'intestino e in circolo.

Negli ultimi anni, gli studi epidemiologici hanno evidenziato una stretta correlazione tra obesità e rischio di cancro coloretale. Una condizione persistente di sovrappeso e obesità, con un aumento dell'adipe addominale viscerale, sta emergendo sempre più come un fattore critico per lo sviluppo del CCR. In questo contesto l'iperinsulinemia, l'infiammazione, la dislipidemia e cambiamenti nel microbiota svolgono un ruolo importante. L'infiammazione è un marcatore ben riconosciuto della progressione del CCR e nei soggetti con obesità viscerale: infatti è noto che piastrine e cellule mononucleate del sangue periferico rilascino mediatori infiammatori che possono aumentare l'incidenza del cancro del colon. Anche un alterato metabolismo lipidico può influenzare lo stato infiammatorio e lo sviluppo/progressione del CCR. E' noto infatti che il rapporto tra acidi grassi saturi e acidi grassi monoinsaturi è fondamentale per regolare la crescita cellulare, la stabilità strutturale, l'esposizione al danno ossidativo e, quindi, l'infiammazione. Dieta e obesità possono interferire anche con la composizione e le attività metaboliche del microbiota intestinale. E' stato descritto un profilo peculiare in questi soggetti obesi e con CCR, caratterizzato da una ridotta diversità batterica, nonché da un aumento nell'abbondanza relativa di specie batteriche associate ad uno stato pro-infiammatorio, tra tutti i Firmicutes. Tuttavia il microbiota intestinale, attraverso studi su pazienti e modelli animali, è stato descritto anche come parte attiva nello sviluppo dell'obesità, poiché in grado di modulare il bilancio energetico e promuovere uno stato infiammatorio di basso grado e l'insulino-resistenza, che sottendono l'obesità. Oltre ad influenzare lo stato infiammatorio dell'intestino, sono stati descritti altri meccanismi attraverso cui il microbiota interferisce nell'eziologia del CCR, tra questi per esempio emergono l'esposizione dell'epitelio intestinale ai metaboliti degli acidi grassi a catena corta o a genotossine. Tutte queste evidenze mettono in luce come l'inizio e la progressione del tumore siano un processo sinergico in cui diversi attori forniscono un contributo sostanziale e approfondire gli impatti nutrizionali, metabolici, del microambiente tumorale e della microbiota sullo sviluppo e la progressione del CCR può essere fondamentale per individuare nuovi biomarcatori utili per la diagnosi e la prognosi.

**OBIETTIVO:** *Caratterizzazione dell'impatto dello stato nutrizionale, metabolico e del microbiota nello sviluppo del CCR.* Lo studio si propone di analizzare e correlare dati clinici e nutrizionali di pazienti con diagnosi di CRC sporadico a diversi stadi (partendo dall'adenoma) al fine di valutare quanto l'aderenza al consumo di una dieta mediterranea, considerata sana, può impattare lo sviluppo e la progressione del CCR come fattore di rischio. Sarà inoltre analizzato il metabolismo lipidico nel plasma e nei tessuti di questi pazienti, per individuare cambiamenti metabolici associati all'insorgenza e alla progressione del CCR nei diversi stadi. Inoltre verrà condotta un'analisi della microbiota orale e fecale per identificare signatures peculiari associate all'insorgenza/progressione del CCR. Infine, tutti i dati collezionati saranno integrati e correlati con l'obiettivo di delineare dei profili specifici associati ai diversi stadi della sequenza adenoma-carcinoma per identificare nuovi marcatori predittivi associati allo stadio del tumore e alla sua prognosi.

### DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA (Description of the expected research activities)

(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

Punti



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<i>acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)</i>	
<p>Il candidato vincitore dovrà possedere una laurea magistrale in Biotecnologie Mediche (LM-9). Altre competenze/requisiti richieste ai candidati: Il candidato dovrà avere dimostrata esperienza acquisita legata ad attività di laboratorio, in particolare nell'ambito della biologia cellulare e molecolare ed essere co-autore di almeno 3 pubblicazioni in riviste peer-reviewed. Sarà considerato un requisito preferenziale il possedimento di esperienza pregressa in arruolamenti, processazione di campioni biologici e formazione documentata sulle norme di buona pratica clinica (GCP).</p> <p>Il candidato vincitore, dovrà svolgere le seguenti attività:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Coadiuvare il PI nell'arruolamento</li><li>2) Sottoporre ai pazienti il questionario relativo alle informazioni nutrizionali e la storia clinica</li><li>3) Approvvigionamento, processazione e stoccaggio di campioni biologici (tessuti, feci, salive, sangue)</li><li>4) Analisi della composizione lipidica nel plasma e nelle cellule tumorali</li><li>5) Caratterizzazione del microbiota orale e fecale</li></ol> <p>Scansione Temporale Primo semestre: Arruolare i pazienti per lo studio. Raccolta dei questionari e dei dati clinici. Raccolta, processazione e stoccaggio dei campioni. Secondo Semestre: completare l'arruolamento dei pazienti e il campionamento. Analisi composizione lipidica e del microbiota orale e fecale. Completare l'analisi dei dati e integrare i risultati con le informazioni cliniche e nutrizionali.</p>	

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

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

ATTIVITÀ / N. ORE SETTIMANA 12
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ
Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

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.