

**XXXIII
ciclo**

EPATO-GASTROENTEROLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA

Experimental and Clinical Hepato-gastroenterology

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Relazione attività di ricerca anno precedente

<p>Relazione attività di ricerca anno precedente (rispetto ai dottorandi del I anno):</p>	<p>DOTTORANDI XXXI ciclo Dott. Baratta Francesco Il dott. Francesco Baratta ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Genetica e fattori ambientali nella fisiopatologia della steatosi epatica non alcolica e delle sue complicanze" sotto la guida del Prof. Angelico. Stato di avanzamento del progetto di ricerca: Avvio dello studio trasversale multicentrico nazionale per valutare l'attività della lipasi acida lisosomiale nei pazienti con cirrosi epatica di differente eziologia. Arruolamento dei pazienti nello studio "LAL-cirrosi" e coordinamento della raccolta dei dati provenienti dai vari centri italiani. Prima analisi dei dati dei 274 pazienti dello studio "LAL-cirrosi" e scrittura del paper attualmente in fase di sottomissione. Contemporaneo continuo arruolamento dei pazienti con NAFLD nel registro STEP del nostro centro. Avvio della fase prospettica dello studio "LAL-cirrosi" volta a valutare le variazioni nel tempo dell'attività della LAL e l'eventuale correlazione tra i valori basali di LAL con l'evoluzione clinica della cirrosi. Arruolamento pazienti con NAFLD nel registro STEP del nostro centro. Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016 a) pubblicazioni: - Non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis: A comparison of metabolically- versus genetically-driven excess fat hepatic storage. Di Costanzo A, D'Erasmo L, Polimeni L, Baratta F, Coletta P, Di Martino M, Loffredo L, Perri L, Ceci F, Montali A, Girelli G, De Masi B, Angeloni A, Catalano C, Maranghi M, Del Ben M, Angelico F, Arca M "Atherosclerosis. 2016 Dec" - Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Pastori D, Loffredo L, Averna M, Violi F, Angelico F Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016 Sep - Effects of dark chocolate on NOX-2-generated oxidative stress in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Loffredo L, Del Ben M, Perri L, Carnevale R, Nocella C, Catasca E, Baratta F, Ceci F, Polimeni L, Gozzo P, Violi F, Angelico F. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Aug - Does Lysosomal Acid Lipase Reduction Play a Role in Adult Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Tozzi G, Violi F, Angelico F, Del Ben M. Int J Mol Sci. 2015 Nov - Similar Reduction of Cholesterol-Adjusted Vitamin E Serum Levels in Simple Steatosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis. Pastori D, Baratta F, Carnevale R, Cangemi R, Del Ben M, Bucci T, Polimeni L, Labbadia G, Nocella C, Scardella L, Pani A, Pignatelli P, Violi F, Angelico F. Clin Transl Gastroenterol. 2015 Oct b) congressi - "SPLEEN DIMENSIONS EVALUATED BY ULTRASOUND ARE INVERSELY ASSOCIATED WITH LYSOSOMAL ACID LIPASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE" Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Tozzi G, Labbadia G, Violi F, Del Ben M, Angelico F EASL Monothematic Conference: "NASH: beyond the acronym, certainties and clinical dilemmas". Riga, Latvia. 12-14 Maggio 2016 - "LYSOSOMAL ACID LIPASE ACTIVITY IS ASSOCIATED WITH AST TO PLATELET RATIO INDEX IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE." Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Tozzi G, Violi F, Del Ben M, Angelico F. EASL Monothematic Conference: "NASH: beyond the acronym, certainties and clinical dilemmas". Riga, Latvia. 12-14 Maggio 2016 - "ASSOCIATION BETWEEN LEFT VENTRICULAR MASS AND MARKERS OF LIVER DAMAGE AND FAT CONTENT IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE" Pastori D, Cangemi R, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Violi F, Vicinanza R, Troisi G, Del Ben M, Angelico F. EASL Monothematic Conference: "NASH: beyond the acronym, certainties and clinical dilemmas". Riga, Latvia. 12-14 Maggio 2016 - "ADHERENCE TO MEDITERRANEAN DIET AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: IMPACT ON METABOLIC PROFILE." Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Ernesti I, Del Ben M, Angelico F. XXX Congresso nazionale SISA, Roma 20-22 Novembre 2016 - "VISCERAL FAT EVALUATED BY ULTRASOUND IS ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE AND LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE." Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Del Ben M, Angelico F. XXX Congresso nazionale SISA, Roma 20-22 Novembre 2016 - "ADHERENCE TO MEDITERRANEAN DIET AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: IMPACT ON METABOLIC PROFILE" Baratta f, Pastori D, Polimeni L, Del Ben M, Angelico F. EASL Monothematic Conference: "Nutrition in liver disease". Ljubljana, Slovenia. 25-26 Novembre 2016 - "VISCERAL FAT EVALUATED BY ULTRASOUND IS ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE AND LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE" Polimeni L, Baratta f, Pastori D, Del Ben M, Angelico F. EASL Monothematic Conference:</p>
---	--

Dott.ssa Casale Rossella

La dott.ssa Rossella Casale ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Uso dei probiotici Bifidobacterium longum e Lactobacillus come immunomodulatori nella coltura d'organo di biopsie duodenali e PBMC di pazienti celiaci attivi" sotto la guida del Prof. Picarelli.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Lo scopo del progetto di Dottorato è quello di valutare le potenzialità immunomodulatorie di Bifidobacterium longum, Lactobacillus ed Escherichia coli nella malattia celiaca (MC) tramite l'utilizzo del sistema della coltura d'organo e delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) isolate da pazienti con celiachia attiva.

Ceppi di Bifidobacterium e Lactobacillus sono stati isolati e caratterizzati da probiotici commerciali. I ceppi batterici Bifidobacterium longum BB536 e Lactobacillus salivarius LS01 sono stati isolati su terreni di coltura (agar sangue, COS) ed in seguito incubati 24h a 37°C in condizioni di aerobiosi per la crescita di Lactobacillus salivarius, e di anaerobiosi per la crescita di Bifidobacterium longum. Successivamente, sulla base della loro morfologia, le singole colonie sono state isolate e purificate su nuove piastre COS ed incubate per 24h a 37°C in condizioni di aerobiosi ed anaerobiosi. Le colonie sono state poi identificate tramite MALDI-TOF Biotype Analyzer. Al fine di identificare e caratterizzare i ceppi dal punto di vista genotipico, si è proceduto all'estrazione del DNA totale e all'amplificazione specie-specifica degli isolati mediante PCR. Escherichia coli è stato poi, isolato e caratterizzato da campioni fecali di un paziente con malattia celiaca attiva. Una volta preparati i terreni di crescita specifici per ciascun tipo di batterio (B. longum, L. salivarius ed E. coli) questi sono stati coltivati e successivamente, aliquotati in eppendorf sterili e stoccate a -80°C fino al loro utilizzo. A questo punto i primi due pazienti afferenti all'ambulatorio di gastroenterologia della II Clinica Medica del Policlinico "Umberto I" di Roma con sieropositività agli anticorpi EMA e anti-tTG, sono stati sottoposti a EGDS con prelievo di 6 biopsie e campione di sangue intero, entrando così nello studio. Dai campioni di sangue intero sono state estratte le PBMC. Subito dopo le PBMC estratte, così come i campioni biotipici, sono stati coltivati in diverse condizioni sperimentali: nel solo mezzo di coltura; in presenza dell'antigene primario di MC, PT di α -gliadina; in presenza sia del PT di α -gliadina che di Lactobacillus e Bifidobacterium longum (modello di studio); in presenza sia del PT di α -gliadina che di Escherichia coli (modello di studio); in presenza sia del PT di α -gliadina che di Lactobacillus, Bifidobacterium longum e Escherichia coli (modello di studio). Al termine delle 48h i sovrinatanti di coltura, sia delle PBMC che delle biopsie, sono stati aliquotati in eppendorf sterili e conservati a -80°C per i successivi dosaggi delle citochine per la valutazione della risposta locale innata, adattativa (umorale e cellulosa-mediata) e anti-infiammatoria.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Di Tola M, Marino M, Casale R, Borghini R, Tiberti A, Donato G, Occhiuzzi U, Picarelli A. One-step immunochromatographic visual assay for anti-transglutaminase detection in organ culture system: an easy and prompt method to simplify the in vitro diagnosis of celiac disease. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2017, in press.
- Di Tola M, Marino M, Goetze S, Casale R, Di Nardi S, Borghini R, Donato G, Tiberti A, Picarelli A. Identification of a serum transglutaminase threshold value for the noninvasive diagnosis of symptomatic adult celiac disease patients: a retrospective study. J Gastroenterol 2016; 51:1031-1039.
- Di Tola M, Marino M, Casale R, Di Battista V, Borghini R, Picarelli A. Extension of the celiac intestinal antibody (CIA) pattern through eight antibody assessments in fecal supernatants from patients with celiac disease. Immunobiology 2016; 221:63-9.

b) congressi:

- Sheraton Hotel & Conference Roma, 22-23-24 Settembre 2016 Center Partecipante al Congresso "Approccio al paziente con DISTURBI CRONICI GASTROINTESTINALI" Prof. Enrico Corazziari

Dott.ssa Cava Edda

La dott.ssa Edda Cava ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Microbiota modification after bariatric surgery links with the remission of type 2 diabetes or insulin resistance improvement" sotto la guida del Prof. Corazziari.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

The aim of the present study is to evaluate the relationship between microbiota modifications and clinically important weight loss-independent effects on the metabolic processes that regulate glucose control in people with and without T2D, occurring after 16%-18% weight loss achieved either through Bariatric Surgery or Low Calorie Diet.

Subjects scheduled to undergo bariatric surgery (n=24 RYGB, and n=24 LSG) will be compared with BMI-matched subjects, undergoing a 16-18% weight-loss through low calorie diet (n=24 LCD) and stratified as diabetic or not-diabetic with normal or impaired glucose tolerance.

(subjects will undergo the following tests and assessment pre and post 16-18% weight loss)

- a. Body composition (DEXA, MRI, MRS) fat and fat-free mass, Intra Hepatic Triglyceride (IHTG) content.
- b. Resting energy expenditure
- c. Blood tests plasma lipid profile (triglyceride, total-cholesterol, HDL and LDL), adipokines (leptin, adiponectine), cytokines and markers of inflammation (CRP, IL-6, TNF)
- d. Hyperinsulinemic-euglycemic pancreatic clamp with non-radioactive stable isotope glucose tracers
- e. Adipose and Muscle tissue samples
- f. Frequently sampled, insulin-modified IVGTT
- g. 24-hour modified Mixed Meal Test (MMMT) with non-radioactive stable isotope glucose tracers
- h. Gut Microbiota profile will be analysed on faecal samples collected monthly from the baseline and during the intervention, along with a 7-day food-diary to record all food and drink consumed.

We have enrolled 20 subjects so far, 8 in the RYGB group (7 women and 1 man), 10 subjects in the LCD control group (9 women and 1 man) and 2 in the LSG (2 women, data not included in the subjects characteristics).

The subjects' characteristics at the baseline are shown below in table1.

LCD RYGB

n=10 (1M/9F) n=8 (1M/7F)

Age 50.7±11.5 55.2 ± 6.2

Body weight (kg) 114.1±21.7 114.1±16.5

BMI (kg/m²) 42.1±7.3 42.3±3.3

Duration of diabetes (years) 7.5±2.4 11±11.6

Basal glucose (mg/dl) 154±49 159±28

Basal insulin (mU/L) 20±5 23±7

HbA1c (%) 8.6±2.7 7.4±1.3

Subject on insulin therapy (%) 43 10

Medication score 1±0.6 1.8±1.3

Fat Mass (kg) 57±13.5 55.7±6.7

Fat-free Mass (kg) 54.5±10.1 57.6±10.5

% Fat Mass 50.9±5.5 49.3±3.3

IAAT (cm³) 1890±617 2637±790

SAT (cm³) 3598±1059 3358±658

IHTG (%) 15±10 20±11

IAAT: intra-abdominal adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; IHTG: intrahepatic triglyceride

EFFECTS OF DIET-INDUCED WEIGHT LOSS ON INSULIN SENSITIVITY AND MICROBIOTA MODIFICATION IN METABOLICALLY ABNORMAL NORMAL-WEIGHT SUBJECTS (ESPEN Young Researcher fellowship 2016)

Obesity is associated with a constellation of metabolic abnormalities, including decreased insulin sensitivity, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease, which are important risk factors for type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease (CVD).

However, many people who are normal weight (BMI 18.5-24.9 kg/m²) have the metabolic abnormalities typically associated with

obesity and are also at increased risk of developing T2D and CVD1-3. These individuals are so-called "metabolically abnormal normal-weight (MANW)" 3-5. To date, there are no guidelines regarding weight management in people who are MANW and it is unclear whether weight-loss, the cornerstone of treatment for obese subjects, has clinically significant beneficial effects on metabolic function. Moreover, nothing is known about any difference between the metabolically normal and abnormal normal-weight subjects. Specific aims:

We hypothesize that a moderate 8-10% weight loss in metabolically-abnormal normal-weight (MANW) will improve i) multi-organ insulin sensitivity, evaluated by using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp procedure, in conjunction with stable isotopically-labeled tracer infusion, to measure insulin-mediated suppression of glucose production, insulin mediated-suppression of free fatty acid (FFA) rate of appearance (Ra) in plasma, insulin-stimulated glucose disposal, ii) dyslipidemia, evaluated by assessing plasma lipid, plasma triglyceride and HDL concentrations, and iii) intrahepatic triglyceride (IHTG) content, evaluated by magnetic resonance spectroscopy (MRS). iv) We also want to characterize MANW gut microbiota profile before and after weight loss.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

-Decreased Consumption of Branched-Chain Amino Acids Improves Metabolic Health

Fontana, L; Cummings, NE; Apelo, SIA; Neuman, JC; Kasza, I; Schmidt, BA; Cava, E; Spelta, F; Tosti, V; Syed, FA; Baar, EL; Veronese, N Cottrell, SE; Fenske, RJ; Bertozzi, B; Brar, HK; Pietka, T; Bullock, AD; Figenshau, RS; Andriole, GL; Merrins, MJ; Alexander, CM; Kimple, ME; Lamming, DW.

CELL REPORTS Volume: 16 Issue: 2 Pages: 520-530 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.092 Published: JUL 12 2016 Accession Number: WOS:000380262300022

- Long-Term Calorie Restriction Enhances Cellular Quality-Control Processes in Human Skeletal Muscle

Yang, L; Licastro, D; Cava, E; Veronese, N; Spelta, F; Rizza, W; Bertozzi, B; Villareal, DT; Hotamisligil, GS; Holloszy, JO; Fontana, L. CELL REPORTS Volume: 14 Issue: 3 Pages: 422-428 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.042 Published: JAN 26 2016 Accession Number: WOS:000368701600003

Dott.ssa Cicerone Clelia

La dott.ssa Clelia Cicerone ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Studio delle interazioni tra microrganismi, sistema immune ed ospite, nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), e modulazione del microbiota intestinale mediante Trapianto Fecale" sotto la guida del Prof. Corazziari.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

L'attività di ricerca si è svolta da Gennaio ad Agosto 2016 (interrotta per maternità), con un periodo di svolgimento dell'attività (da Maggio ad Agosto), presso l'Istituto Clinico Humanitas (ICH) di Rozzano. Durante il periodo di svolgimento del dottorato nel Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, la mia frequenza è stata di circa 2/3 volte a settimana. Presso l'ICH, la frequenza è stata dal lunedì al venerdì, con una attività di ricerca di circa 8 ore al giorno.

Allo stato attuale ho concluso l'analisi dei primi dati sul microbiota mucosa-adeso nei pazienti con Malattia di Crohn e contestualmente mi sono occupata ad attività di ricerca e ambulatoriale per il reclutamento di altri pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche. In aggiunto a quanto sopra, ho definito e attuato le procedure relative alla standardizzazione del trapianto fecale e provveduto alla stesura del protocollo di studio sul trapianto nelle malattie infiammatorie croniche (attualmente il protocollo è al vaglio del comitato etico).

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016 Jan;39(1):1-12.

b) congressi:

- Cicerone C., Bruno G., Lamonaca L., D'Abramo A., Oliva A, Zingaropoli MA, Vullo V. Gagliardi A., Totino V., Iebba V., Pantanella F., Schippa S, Corazziari E.S. (2016)

Fecal microbiota transplantation via enema for recurrent Clostridium difficile infection modulates the inflammatory host response and restore intestinal dysbiosis. Poster in UEG, special session

- Cicerone C., Bruno G., Lamonaca L., Trancassini M., Corazziari E. S (2016)

Fecal Microbiota Transplantation for recurrent Clostridium Difficile infection: transplant protocol by enema and preliminary results. Poster in UEG

- Cicerone C., Totino V., Iebba V., Vernia P., Pontone S., Porowska B. Giovannone M., Santangelo F., Gagliardi A., Guerrieri F., Levrero M., Pantanella F, Schippa S., Corazziari E.S. (2016).

Mucosa-associated microbiota and promoter methylation status of genes involved in immune response in Crohn's disease patients. Poster in DDW

Partecipazione a congressi

-16-18 Giugno 2016, Rozzano Humanitas: Image, 7th International Live Endoscopy Course

Dott.ssa Cimini Flavia

La dott.ssa Flavia Cimini ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Adiposite, diabete di tipo 2 e NAFLD/NASH: ruolo della disfunzione del tessuto adiposo nell'accumulo intraparenchimale di grasso e nell'infiammazione sistemica in funzione del grado di tolleranza glucidica" sotto la guida del Prof. Morini.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Primi risultati. I soggetti obesi presentavano livelli circolanti di PCR, IL-6, IL-8, TNF- α e WISP-1 significativamente aumentati e livelli di IL-10 e adiponectina ridotti rispetto a quelli della popolazione di controllo. Tali alterazioni si associavano ad un peggiore profilo glico-metabolico. Il 54% della popolazione che si è sottoposta ad intervento era affetta da NAFLD e tale diagnosi si associava ad un quadro infiammatorio sistemico più accentuato e ad un aumento degli indici di insulino-resistenza, in particolare di ADIPO-IR, rispetto alla sottopopolazione senza NAFLD.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Phenotypical heterogeneity linked to adipose tissue dysfunction in patients with Type 2 diabetes.

Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Di Martino M, Cimini FA, Bertocchini L, Polimeni L, Catalano C, Fraioli A, Del Vescovo R, Morini S, Baroni MG, Cavallo MG.

Clin Sci (Lond). 2016 Oct 1;130(19):1753-62. doi: 10.1042/CS20160348. PMID: 27458255

- Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link?

Barchetta I, Cimini FA, Bloise D, Cavallo MG.

Acta Diabetol. 2016 Oct;53(5):839-44. doi: 10.1007/s00592-016-0882-9. PMID: 27379733

- No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, Saulle R, Perri L, Morini S, Tiberti C, Bertocchini L, Cimini FA, Panimolle F, Catalano C, Baroni MG, Cavallo MG.

BMC Med. 2016 Jun 29;14:92. doi: 10.1186/s12916-016-0638-y. PMID: 27353492

- Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile.

Barchetta I, Alessandri C, Bertocchini L, Cimini FA, Taverniti L, Di Franco M, Fraioli A, Baroni MG, Cavallo MG.

Eur J Endocrinol. 2016 Feb;174(2):187-92. doi: 10.1530/EJE-15-0791. PMID: 26578639

b) congressi

- Bertocchini L, Barchetta I, Calella D, Costantino C, De Bernardinis M, Gangitano E, Cimini FA, Caroli A, Brunotti G, Cavallo MG. PPIs Therapy is associated with better glycemic control in patients affected by type 2 Diabetes Mellitus. Poster with discussion. Congress of the Italian Society of Internal Medicine (SIMI), Oct 2014, Rome.

- Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Di Martino M, Cimini FA, Bertocchini L, Catalano C, Fraioli A, Morini S, Baroni MG, Cavallo MG. Eterogeneità fenotipica associata alla disfunzione del tessuto adiposo in pazienti con diabete di tipo 2. 26° Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID), Maggio 2016, Rimini
 - Sentinelli F, Bertocchini L, Barchetta I, Capoccia D, Cimini FA, Incani M, Pani MG, Loche S, Leonetti F, Lenzi A, Cossu E, Cavallo MG, Baroni MG. Il polimorfismo rs11568820 del gene del recettore della Vitamina D (VDR) è associato con Diabete di tipo 2 (DT2) e con alterata secrezione insulinica in adulti italiani e con un aumentato rischio cardiometabolico in bambini. 26° Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID), Maggio 2016, Rimini
 - Cimini FA, Barchetta I, Porzia A, Bertocchini L, Mainiero F, Cavallo MG. Elevati livelli sierici di interleuchina-8 in adulti affetti da Diabete mellito di tipo 2. 26° Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID), Maggio 2016
 - Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, Morini S, Tiberti C, Bertocchini L, Cimini FA, Del Vescovo R, Catalano C, Baroni MG, Cavallo MG. Effetti della supplementazione orale con alte dosi di Vitamina D in pazienti diabetici con NAFLD: studio monocentrico, randomizzato, in doppio cieco contro placebo. 26° Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID), Maggio 2016, Rimini
- Participation in conferences and conventions
- Riunione annuale Diabete e Aterosclerosi, Bologna 11-12 Marzo 2016
 - Reflect Study Meeting, Roma 21 aprile 2016
 - 26° Congresso Nazionale SID, Rimini 4-7 maggio 2016
 - AMD-SID Lazio 2016, 23-24 settembre 2016
 - Corso "Costruiamo un progetto insieme: follow-up del diabete in gravidanza", Sabaudia 20 maggio 2016
 - Workshop "Terapia Insulinica mediante uso di tecnologia nel paziente diabetico di tipo 2", Roma 14 ottobre 2016
 - VIII Convegno Nazionale Fondazione AMD, Palermo 17-19 novembre 2016
 - Cartella informatizzata e monitoraggio delle performance assistenziali nella rete diabetologica regionale, Roma 25 dicembre 2016

Dott. Di Grazia Cesare

Il dott. Cesare Di Grazia ha sospeso la frequenza al Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo il 19-10-2016.

Dott.ssa Di Matteo Sabina

La dott.ssa Sabina Di Matteo ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Effetti dei modulatori di FXR/LGR5 sul potenziale cancerogenico delle cellule staminali tumorali isolate da colangiocarcinoma umano" sotto la guida del Prof. Alvaro.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

La mia frequenza delle attività di dottorato è giornaliera e continuativa. Il mio progetto di ricerca intende valutare gli effetti dei farmaci INT-747 (obeticolic acid) agonista selettivo del recettore FXR; INT-777 agonista selettivo del recettore TGR5 e di INT-767 doppio agonista per i recettori FXR e TGR5, sulla progressione tumorale del colangiocarcinoma umano intraepatico (IHCCA) sottotipo mucinoso e sottotipo misto, in uno studio preclinico in vitro e in vivo.

Durante l'anno 2016 ho indagato gli effetti in vitro dei suddetti farmaci che sono risultati inibire fortemente la proliferazione, indurre l'apoptosi, ridurre il potenziale cancerogenico e metastatico dell' IH-CCA anche con fenotipo fortemente metastatico. Ho, inoltre, individuando inoltre la concentrazione a cui i suddetti farmaci avevano il massimo effetto. Successivamente ho analizzato l'effetto di questi modulatori recettoriali sulla cancerogenicità del CCA in combinazioni con i chemioterapici Gemcitabina e Cisplatino utilizzati ad oggi nella pratica clinica contro il CCA al fine di valutarne l'eventuale sinergismo per un eventuale miglioramento del profilo chemioterapico.

I farmaci oggetto del mio studio, avendo dimostrato un effetto positivo sulla riduzione della cancerogenicità si entrambi i sottotipi di IHCCA in vitro, verranno testati su modelli di xenograft murini in cui si riprodurrà il tumore umano di origine per valutarne il potenziale effetto antitumorale in vivo.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

b) congressi:

- Poster, The liver Meeting AASLD, Boston 11-15/11/2016.

Metformin arrests the proliferation, enhances apoptosis and down-regulates epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human cholangiocarcinoma (CCA): a study on human primary cell cultures. Sabina Di Matteo, Anna Maria Lustrì, Daniele Costantini, Lorenzo Nevi, Emy Manzi, Chiara Napoletano, Maria Consiglia Bragazzi, Gian Luca Grazi, Pasquale B. Berloco, Agostino M. DeRose, Felice Giuliantè, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Domenico Alvaro.

- Presentazione Orale, Riunione annuale Associazione Italiana Studio del Fegato A.I.S.F Monotematica, Roma 23-24/02/2017.

Metformin reduces cell migration and down-regulates epithelial to mesenchymal transition (EMT) by AMPK / Foxo3a pathway in human intrahepatic cholangiocarcinoma (CCA). Sabina Di Matteo, Daniele Costantini, Lorenzo Nevi, Annamaria Lustrì, Chiara Napoletano, Jessica Faccioli, Federico Giulitti, Emy Manzi, Agostino M. De Rose, Maria Consiglia Bragazzi, Gianluca Grazi, Pasquale B. Berloco, Felice Giuliantè, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Domenico Alvaro.

- Presentazione Orale, Riunione annuale Associazione Italiana Studio del Fegato A.I.S.F Monotematica, Roma 23-24/02/2017.

Microgravity maintains stemness and enhance glycolytic metabolism in human hepatic and biliary tree stem/progenitor cells. D. Costantini, V. Cardinale, L. Casadei, G. Carpino, L. Nevi, S. Di Matteo, A. M. Lustrì, S. Safarikia, F. Melandro, P. Berloco, C. Manetti, D. Alvaro.

- Presentazione Orale, 23° Congresso Nazionale delle malattie digestive, FISMAD, Bologna 29/03-01/04/2017.

METFORMIN INHIBITS PROLIFERATION, ENHANCES APOPTOSIS AND DOWN-REGULATES EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION (EMT) IN HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA (CCA): A STUDY ON HUMAN PRIMARY CELL CULTURES. Sabina Di Matteo, Lorenzo Nevi, Daniele Costantini, Annamaria Lustrì, Chiara Napoletano, Jessica Faccioli, Federico Giulitti, Emy Manzi, Agostino M. De Rose, Maria Consiglia Bragazzi, Gianluca Grazi, Pasquale B. Berloco, Felice Giuliantè, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Domenico Alvaro.

- Poster, 23° Congresso Nazionale delle malattie digestive, FISMAD, Bologna 29/03-01/04/2017

Hyaluronic acid improves the engraftment efficiency of human biliary tree stem/progenitor cells (hBTScs). Lorenzo Nevi, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Daniele Costantini, Sabina Di Matteo, Samira Safakia, Fabio Melandro, Pasquale Bartolomeo Berloco, Lola M. Reid, Eugenio Gaudio, Domenico Alvaro.

- Poster, 23° Congresso Nazionale delle malattie digestive, FISMAD, Bologna 29/03-01/04/2017.

The differentiation and metabolism of human hepatic and biliary tree stem/progenitor cells can be significantly modulated by microgravity. D. Costantini, V. Cardinale, L. Casadei, G. Carpino, L. Nevi, S. Di Matteo, A. M. Lustrì, L. Verdesca, F. Melandro, P. Berloco, C. Manetti, D. Alvaro.

- Presentazione Orale, Riunione annuale Associazione Italiana Studio del Fegato A.I.S.F Monotematica, Roma 23-24/02/2017

A new strategy to improve the liver engraftment efficiency of transplanted human biliary tree stem/progenitor cells (hBTScs): cell coating with hyaluronic acid. L. Nevi, G. Carpino, D. Costantini, V. Cardinale, O. Riccioni, S. Di Matteo, F. Melandro, P. B. Berloco, L. Reid, E. Gaudio, D. Alvaro.

TGF-β signaling is an effective target to block proliferation and induce apoptosis of human cholangiocarcinoma (CCA) cells: a study on human primary cell cultures. Anna Maria Lustrì, Sabina Di Matteo, Alice Fraveto, Alfredo Cantafora, Chiara Napoletano, Maria Consiglia Bragazzi, Felice Giuliantè, Agostino M. DeRose, Pasquale B. Berloco, Gian Luca Grazi, Guido Carpino, Domenico Alvaro. AASLD 2016.

Dott. Grassi Giuseppe

Il dott. Giuseppe Grassi ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Semplificazione dei criteri MRecist per la valutazione della risposta al trattamento dell'HCC con Sorafenib" sotto la guida del Prof. Attili.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Scopo del presente studio è quello di identificare un nuovo criterio radiologico di risposta precoce che sia maggiormente predittivo degli mRECIST in termini di OS, ma soprattutto che sia di facile applicabilità e che consenta una migliore stratificazione, soprattutto nei pazienti in stadio avanzato, che sono la maggior parte dei pazienti in terapia con sorafenib e in cui c'è una maggior percentuale di casi di non applicabilità degli mRECIST.

Partendo dai 27 i successivi step saranno i seguenti:

- valutare l'applicabilità del software, presente presso il Dipartimento di Radiologia di questo policlinico; in particolare si valuterà il parametro, passando quindi dalla valutazione dimensionale degli mRECIST ad una valutazione densitometrica. Dovranno essere identificati i cut off più idonei a garantire una adeguata capacità predittiva e di stratificazione. Il nuovo criterio eventualmente identificato verrà inizialmente applicato alla popolazione dello studio retrospettivo precedentemente citato. In seguito, si provvederà ad ampliare la popolazione, anche inserendo pazienti in stadio B in terapia con sorafenib, così che la maggiore varietà in termini prognostici ci consenta di valutare la capacità di stratificazione dei due criteri su tutte le classi di risposta (CR, PR, SD, PD). Il principale outcome del nostro studio, su cui verranno infine valutati i due criteri, sarà la OS.

- nel caso in cui questo risulti infattibile, si confronteranno una versione semplificata degli mRECIST con gli mRECIST classici, sempre in termini di OS.

Dott.ssa Pasquale Chiara

La dott.ssa Chiara Pasquale ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Encefalopatia epatica post tips: fattori predittivi e profilassi mediante un approccio combinato farmacologico e dietetico: studio randomizzato controllato" sotto la guida del Prof. Riggio.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Sono stati finora arruolati 17 cirrotici. Cinque sono stati esclusi dopo la randomizzazione per: TIPS non eseguita per problematiche tecniche in 2 pazienti; decesso in 1 paziente; sanguinamento e TIPS in urgenza in un paziente e HVPG pari a 8 mmHg in un paziente. Dodici sono stati inclusi nel braccio trattamento o nel braccio di controllo.

E' stato proseguito il follow-up dei pazienti a 6 e 12 mesi post-TIPS.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence and risk factors
Nicoletti, V; Gioia, S; Lucatelli, P; Nardelli, S; Pasquale, C; Sobrinho, SN; Pentassuglio, I; Greco, F; De Santis, A; Merli, M; Riggio, O.
DIGESTIVE AND LIVER DISEASE Volume: 48 Issue: 9 Pages: 1072-1077 DOI: 10.1016/j.dld.2016.06.014 Published: SEP 2016
Accession Number: WOS:000382307800016

- Cognitive Impairment Predicts The Occurrence Of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
Nardelli, S; Gioia, S; Pasquale, C; Pentassuglio, I; Farcomeni, A; Merli, M; Salvatori, FM; Nikolli, L; Torrisi, S; Greco, F; Nicoletti, V; Riggio, O.

AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY Volume: 111 Issue: 4 Pages: 523-528 DOI: 10.1038/ajg.2016.29 Published: APR 2016
Accession Number: WOS:000375442300019

b) congressi

- COGNITIVE IMPAIRMENT PREDICTS THE OCCURRENCE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY AFTER TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT

Nardelli, S; Gioia, S; Pasquale, C; Pentassuglio, I; Merli, M; Riggio, O

DIGESTIVE AND LIVER DISEASE Meeting Abstract: OC.03.5 Volume: 48 Pages: E81-E81 Supplement: 2 Published: FEB 24 2016
Accession Number: WOS:000378834500033

Dott.ssa Viarengo Maria A.

La dott.ssa Maria Antonietta Viarengo ha frequentato il 1° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXXI Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Diagnosi e terapia nel trattamento dei tumori precoci gastrointestinali: vantaggi della mucosectomia (EMR) e sottomucosectomia (EDS) endoscopica" sotto la guida del Prof. Negro.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Prosegue l'arruolamento (che terminerà a maggio 2018 per avere un follow-up minimo, per tutti i pazienti, di sei mesi) di nuovi pazienti trattati endoscopicamente con le procedure oggetto di studio e l'elaborazione del database necessario per la valutazione degli end-point; prosegue, inoltre, il follow-up dei pazienti trattati con le medesime procedure dal dicembre 2010, con particolare attenzione alla valutazione dei risultati nei pazienti con stadio pT1 all'esame istologico, in termini di radicalità, sopravvivenza e recidiva.

Relazione attività di ricerca anno

DOTTORANDI XXX ciclo

Dott.ssa Caporilli Daniela

La dott.ssa Daniela Caporilli ha frequentato il 2° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX

precedente (rispetto ai dottorandi del II anno):

Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Storia naturale della pouch ileo-anoale" sotto la guida della Prof.ssa Pronio.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Scopo dello studio è di descrivere la "Storia naturale della pouch ileo-anoale", esaminando i risultati funzionali e le complicanze per ogni anno di follow-up attraverso l'esame delle cartelle cliniche ed ambulatoriali di un gruppo di pazienti sottoposti ad IPAA.

Per ogni paziente si è ottenuto un grafico che mostra l'andamento nel tempo dei risultati funzionali e delle complicanze. Abbiamo raccolto i dati anagrafici e relativi alle cartelle cliniche di

100 pazienti (54 maschi, 46 femmine) di età media di 37 anni (range 12-74), sottoposti ad intervento per rettocolite ulcerosa (RCU)

in 88 casi, colite indeterminata in 4 e poliposi adenomatosa familiare (FAP) in 8 casi. Dei 100 pazienti presi in esame in 96 è stata confezionata una J pouch, in 4 una S pouch. L'IPAA è stata confezionata nel 30% dei casi manualmente e nel 70% dei casi meccanicamente con stapler. Le complicanze immediate post-operatorie sono state sepsi/leak dell'IPAA in 14 casi; sepsi/leak della pouch in 3 casi; altre complicanze in 14 casi.

Siamo in procinto di terminare la raccolta dei dati ambulatoriali del follow-up che abbiamo inserito in un database, creando, altresì, una scheda di andamento nel tempo di ogni singolo paziente. Stiamo lavorando, con il supporto degli statistici, alla corretta

elaborazione dei dati al momento raccolti.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

b) congressi:

- "Updates on oncological abdominal surgery" - Italian - French symposium, 12-13 maggio 2016 Roma;

- "European Helicobacter Study Group - XXIX International Workshop on Helicobacter and Microbiota in inflammation and cancer", 15-18 settembre 2016, Magdeburgo (Germania);

- "Traning for ESG with Overstich endoscopic suturing system", 7-8 dicembre 2016, Napoli;

- "Le giornate di aggiornamento della ISSE", Sapienza Università di Roma / Policlinico Umberto I, Ferentino (FR) 14/01/2017

(Relatore).

Dott. Cereatti Fabrizio

Il dott. Fabrizio Cereatti ha frequentato il 2° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Role of endoscopic ultrasonography and fine needle aspiration in the management of pancreatic masses" sotto la guida del Prof. Corazziari.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Questo studio è condotto in collaborazione con la divisione di epato-gastroenterologia ed endoscopia interventistica diretta dal Prof. Bruno Meduri presso l'Hopital Prive des Peupliers di Parigi.

Nel primo periodo sono state acquisite le conoscenze teoriche e pratiche sull'ecoendoscopia epatobiliare e sull'EUS-FNA.

Al momento attuale sono stati arruolati 23 pazienti (13M, 10F) sottoposti a EUS-FNA per la presenza di una massa della testa del pancreas in 18 pazienti, del corpo pancreatico in 4 pazienti e della coda in 1 paziente

L'età media della popolazione in esame è di 63 anni (40-79 aa). Sono stati eseguiti una media di 4,5 passaggi (3-6 passaggi) di EUS-FNA per paziente con ago da 22 Gauge. In 19 casi su 23 la procedura è stata eseguita dal bulbo duodenale mentre in 4 casi dallo stomaco.

È stato registrato un caso di sanguinamento intra-procedurale a livello della parete gastrica trattato tramite l'iniezione di adrenalina 1:20000.

L'FNA è stato tecnicamente possibile nel 100% dei casi mentre il tessuto prelevato ha permesso di raggiungere una diagnosi in 17 pazienti su 23 (10 ADC del pancreas, 2 metastasi, 1 tumore neuroendocrino, 3 pancreatiti croniche e 1 parenchima normale) 5 pazienti sono in attesa di esame citologico. I 4 pazienti con FNA negativi per la presenza di cellule maligne sono stati inseriti in un programma di follow-up clinico e strumentale 2 pazienti con pregressa EUS FNA non diagnostica hanno eseguito una nuova FNA a 3 mesi di distanza con 1 diagnosi di ADC pancreatico e 1 sospetta pancreatite cronica.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Argon plasma coagulation: a less-expensive alternative to the "stent-in-stent" technique for removal of embedded partially covered esophageal stents.

Fiocca F, Cereatti F, Antypas P, Donatelli G.

Gastrointest Endosc. 2016 Feb;83(2):453. doi: 10.1016/j.gie.2015.08.067

- Combined radiological-endoscopic management of difficult bile duct stones: 18-year single center experience.

Cannavale A, Bezzi M, Cereatti F, Lucatelli P, Fanello G, Salvatori FM, Fanelli F, Fiocca F, Donatelli G.

Therap Adv Gastroenterol. 2015 Nov;8(6):340-51. doi: 10.1177/1756283X15587483

- Fully covered self-expandable metal stent in the treatment of postsurgical colorectal diseases: outcome in 29 patients.

Cereatti F, Fiocca F, Dumont JL, Ceci V, Vergeau BM, Tuszynski T, Meduri B, Donatelli G.

Therap Adv Gastroenterol. 2016 Mar;9(2):180-8. doi: 10.1177/1756283X15610052

- Combined Endoscopic-Radiological Rendezvous for Distal Tail Postoperative Pancreatic Fistula (POPF).

Lucatelli P, Sacconi B, Cereatti F, Argirò R, Corona M, Bezzi M, Fanelli F, Fiocca F, Saba L, Catalano C.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Sep;39(9):1327-31. doi:10.1007/s00270-016-13323

- Post-biliary sphincterotomy bleeding despite covered metallic stent deployment.

Donatelli G, Cereatti F, Dumont JL, Dhumane P, Tuszynski T, Vergeau BM, Meduri B.

SAGE Open Med Case Rep. 2016 May 5;4:2050313X16645756. doi: 10.1177/2050313X16645756

- Endoscopic internal drainage as first-line treatment for fistula following gastrointestinal surgery: a case series.

Donatelli G, Dumont JL, Cereatti F, Dhumane P, Tuszynski T, Vergeau BM, Meduri B.

Endosc Int Open. 2016 Jun;4(6):E647-51. doi: 10.1055/s-0042-105206.

- Closure of gastrointestinal defects with Ovesco clip: long-term results and clinical implications.

Donatelli G, Cereatti F, Dhumane P, Vergeau BM, Tuszynski T, Marie C, Dumont JL, Meduri B.

Therap Adv Gastroenterol. 2016 Sep;9(5):713-21. doi: 10.1177/1756283X16652325.

- Temporary duodenal stenting as a bridge to ERCP for inaccessible papilla due to duodenal obstruction: a retrospective study.

Donatelli G, Cereatti F, Dumont JL, Dhumane P, Tuszynski T, Derhy S, Meduri A, Vergeau BM, Meduri B.

Endosc Int Open. 2016 Sep;4(9):E957-63. doi: 10.1055/s-0042-107070.

- Severe acute diverticular bleeding: successful treatment with hemostatic powder.

Grassia R, Iiritano E, Vjero K, Cereatti F, Capone P, Buffoli F.

Gastrointest Endosc. 2016 Nov 19. pii: S0016-5107(16)30745-3. doi: 10.1016/j.gie.2016.11.008

- Emergency endoscopic exploration of a pancreatic pseudocyst to retrieve a migrated pigtail stent.

Donatelli G, Dumont JL, Cereatti F, Tuszynski T, Calogero G, Vergeau BM, Meduri B.

Endoscopy. 2017 Feb;49(S 01):E51-E53. doi: 10.1055/s-0042-122143

- Non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Rescue treatment with a modified cyanoacrylate.

Grassia R, Capone P, Iiritano E, Vjero K, Cereatti F, Martinotti M, Rozzi G, Buffoli F.

World J Gastroenterol. 2016 Dec 28;22(48):10609-10616. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10609

b) congressi

- Summer Course on EUS and ERCP. Novara, 6 e 7 Giugno 2016

- Advanced Biliopancreatic-Endoscopy Course. Rozzano (MI) 15 giugno 2016

- IMAGE 2016 – 7th International Live Endoscopy Course, Rozzano (MI), 16-18 Giugno 2016

- Congresso Congiunto delle Società Italiane di Chirurgia, Roma, 25-29 Settembre Relatore: Revisione della sfinterotomia biliare: re-

sfinterotomia, dilatazione papillare o stenting? Relatore:Trattamento endoscopico delle deiscenze anastomotiche.

- ENDOCOURSE MILAN 2016, Milano 17 e 18 Novembre 2016

- Congresso Regionale FISMAD -Regione Lombardia 2017 :“Hot Topics in gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva”, Milano, 21

Gennaio 2017 Relatore: Innovazioni in Endoscopia Digestiva

Dott.ssa Cesarini Monica

La dott.ssa Monica Cesarini ha sospeso per maternità la frequenza al Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX Ciclo dal 01/10/2015 al30/06/2016.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Cesarini M, Collins GS, Rönnblom A, Santos A, Wang LM, Sjöberg D, Parkes M, Keshav S, Travis SP.

Predicting the Individual Risk of Acute Severe Colitis at Diagnosis.

J Crohns Colitis. 2016 Sep 19. pii: jjw159. [Epub ahead of print]

- Cesarini M, Festa S, Papi C.

Methotrexate in Crohn's disease: a new face for an old drug?

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 May 13:1-10. [Epub ahead of print]

- Ellul P, Chectuti Zammit S, Katsanos KH, Cesarini M, Allocca M, Danese S, Karatzas P, Canora Moreno S, Kopylov U, Fiorino G, Torres J, Lopez-Sanroman A, Caruana M, Zammit L, Mantzaris G.

Perception of Reproductive Health in Women with Inflammatory Bowel Disease.

J Crohns Colitis. 2016 Jan 18.

Dott. Coiro Saverio

Il dott. Saverio Coiro ha frequentato il 2° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo “.” sotto la guida del Prof. Frattaroli.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Attualmente sto proseguendo in una quotidiana attività clinica, chirurgica e di ricerca, anche ai fini del dottorato. Partecipo settimanalmente a riunioni multidisciplinari per la discussione di casi clinici. Frequento inoltre con regolarità il Dipartimento di

Seconda Clinica Chirurgica della Sapienza.

Il progetto che conduco sul rilevamento delle cellule tumorali circolanti nei carcinomi del retto localmente avanzati procede: in questi

trimestri si è proseguito l'arruolamento dei pazienti e il follow-up di tutti i pazienti sinora arruolati.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- G. Pappalardo MD, F. De Lucia, A. Giannella, S. Coiro, F. Ruffolo, F.M. Frattaroli

Open sphincter preserving surgery of extraperitoneal rectal cancer without primary stoma and Fast-Track protocol

Il Giornale di Chirurgia - Journal of Surgery 2017 (in press)

- Severino NP, Chadi SA, Rosen L, Coiro S, Choman E, Berho M, Wexner SD.

Survival following salvage abdominoperineal resection for persistent and recurrent squamous cell carcinoma of the anus: do these

disease categories affect survival?

Colorectal Dis. 2016 Oct;18(10):959-966.
b) congressi

Dott.ssa Coluzzi Maria Grazia
La dott.ssa Maria Grazia Coluzzi ha congelato la carriera il 10-02-2015

Dott.ssa Crudeli Annalisa
La dott.ssa Annalisa Crudeli ha sospeso la frequenza al Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica il 14-03-2016.

Dott. De Luca Alessandro
Il dott. Alessandro De Luca ha congelato la carriera il 07-08-2015.

Dott.ssa Ferri Flaminia
La dott.ssa Flaminia Ferri ha frequentato il 2° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Microbiota intestinale e modulazione del profilo metabolico lipidico e glucidico" sotto la guida della Prof. Corradini.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Nell'anno 2016 è stato completato il follow-up dei pazienti a 6 mesi dopo l'intervento di vertical sleeve gastrectomy ed è stato proseguito il follow-up a 12-18 mesi dall'intervento.

I campioni ematici e fecali raccolti sono stati analizzati e sono stati raccolti i dati clinico-strumentali nel tempo (basale, dopo 6 mesi e dopo 12-18 mesi). Sulla base dei dati raccolti è stata eseguita l'analisi statistica preliminare. Un primo articolo riguardante lo studio è stato già sottomesso alla rivista "Obesity".

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: Evidence by means of 2 independent cohorts. Lucidi C, Ginanni Corradini S, Abaldes JG, Merli M, Tandon P, Ferri F, Parlato L, Lattanzi B, Poli E, Di Gregorio V, Farcomeni A, Riggio O. Liver Transpl. 2016 Oct;22(10):1333-1342. Impact factor 3.951

- Common issues in the management of patients on the waiting list and after liver transplantation: HCV, HBV, alcoholic liver disease, immunosuppression.

Burra P, Belli LS, Ginanni Corradini S, Volpes R, Marzoni M, Giannini E, Toniutto P (the other authors in the appendix A). Dig Liver Dis. 2016 Dec 31. Impact factor 2.719

b) congressi

- 18-19 Feb 2016 49° RIUNIONE GENERALE ANNUALE AISF
- 17-18 Mar 2016 INCONTRI DELLA VERITA' IX: AMA IL TUO FEGATO
- 1 Apr 2016 ELITA MONOTHEMATIC CONFERENCE
- 11-13 Mag 2016 ENDOLIVE ROMA 2016
- 9-10 Giu 2016 HCC ITALY 2016
- 22 Set 2016 What's new in clinical hepatology?
- 3 Ott 2016 Epatite C e comorbidità
- 25-26 Ott 2016 Masterclass AISF: Epatite C

Dott. Leone Giuseppe
Il dott. Giuseppe Leone ha congelato la carriera il 08-2-2016.

Dott. Papa Anselmo
Il dott. Anselmo Papa ha frequentato il 2° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Profilo delle cellule tumorali staminali di colangiocarcinoma in situ, in vitro ed in circolo: correlati clinico-patologici e prognostici" sotto la guida della Prof. Alvaro.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

CARATTERIZZAZIONE PAZIENTI ARRUOLATI

Abbiamo valutato in maniera retrospettiva e prospettica pazienti affetti da CCA sottoposti a resezione chirurgica radicale o a biopsia: N.= 40, dei quali al momento 23 già caratterizzati per le variabili in studio.

Descrizione caratteristiche pazienti e tumore:

- 1) intraepatico (IH)-CCA: 64.3% femmine vs 35.7% maschi; perilare (p)-CCA: 66.7% maschi vs 32.3% femmine. Range età: 25-77 anni; età mediana di 61 aa vs 67 aa (IH-CCA vs p-CCA); BMI medio di 27.3 (BMI Range: 19 - 42); 23 pazienti con PS 0 sec. ECOG.
- 2) dati bio-umorali comprensivi di valutazione epatopatia (non ancora valutabili), CA 19.9 medio, IH-CCA = 55.8 U/ml vs p-CCA = 67.3 U/ml;
- 3) 23 pazienti affetti da CCA, di cui 14 IH-CCA e 9 p-CCA; Grading secondo AJCC13, G1-2 = 56.5% vs G3-4 = 39.1%; IH-CCA: G1-2 = 50% vs G3-4 = 50%; p-CCA: G1-2 = 66.7% vs G3-4 = 33.3%; campione ancora non statisticamente significativo.
- 4) 14 pazienti valutabili per stadiazione clinica e patologica (TNM)10-13; pazienti arruolati 43.5% stadio I-II vs 56.5% stadio III-IV; IH-CCA: 26% stadio I-II vs 17.4% stadio III-IV; R state, prevalenza R0 nei pazienti IH-CCA (28.6% vs 22.2%);

CARATTERIZZAZIONE ISTO-MORFOLOGICA e BIOLOGICA

1) classificazione istologica sec. Komuta et al1-5 (collaborazione con il gruppo del Prof. Gaudio). 14 casi di IH-CCA, 50% mucinosi e 50% misti; 9 casi di p-CCA (mucinosi).

2) Ricerca di CTC utilizzando la tecnica CellSearch (immunoselezione attraverso marcatori di superficie epiteliali: CD45-, EpCAM+ e citocheratine 8, 18+ e/o 19+); sono stati arruolati 8 pazienti affetti da CCA (IH) di cui 2 in stadio II e 6 in stadio IV di malattia al momento della diagnosi, candidati ad un trattamento chemioterapico di prima linea e rivalutati con CTC e TC Total Body ogni tre cicli di terapia; di questi, n. 1 pz (F) risultata positiva per 6 CTC al tempo 0 e assenza di CTC al tempo 1 in corrispondenza di stabilità di malattia alla TC Total Body; n. 1 pz (F) con assenza di CTC al tempo 0 (paziente deceduta); 2 (1M/1F) pazienti positivi per 1 CTC al tempo 0; 2 pazienti radicalmente operati, stadio I (M) e II (F). Riguardo a questi 2 pz e altri 2 (2M) inclusi nel gruppo in stadio IV le analisi sono ancora in corso.

CORRELAZIONI PROGNOSTICHE

23 pazienti sono risultati valutabili per correlazioni prognostiche in base a localizzazione anatomica (14 Intraepatici vs 9 Perilari); e classificazione istologica sec. Komuta (50% Intraepatici Mucinosi vs 50% Intraepatici Misti). Follow-up mediano 13 mesi (range 3 - 45 mesi). Solamente i pazienti affetti da CCA-Intra sono stati valutabili per DFS e OS: DFS mediana = 11 mesi (range 4-26 mesi); OS mediana = 22.5 mesi (range 10-36 mesi); CCA-Intra mucinosi vs CCA-Intra misti: DFS mediana 12 mesi (range 4-26 mesi) vs 10 mesi (range 4-13 mesi); OS mediana 24 mesi (21-29 mesi) vs 12 mesi (10-36 mesi). I risultati hanno dimostrato nessuna differenza statisticamente significativa in DFS ed OS, sebbene vi sia un lieve trend di un miglior outcome per la tipologia CCA-Mucinosi. Inoltre, sono state analizzate molte altre variabili di possibile implicazione prognostica, quali dati biometrici, fattori di rischio, comorbidità, caratteristiche biologiche, stadio della neoplasia e trattamenti eseguiti, attualmente non significativamente correlabili. Valutazione prognostica delle CTC ancora in corso.

PAZIENTI E METODI:

1) Modifiche protocollo per Veridex e Screen Cell:

- a) la CK7 verrà aggiunta in uno dei canali FACS (oltre a CK8, 18, 19) del Veridex e testata ad ogni nuovo campione;24

b) consegnare alla Prof.ssa Gazzaniga una linea cellulare di CCA immortalizzate reperita dal controllo positivo del Veridex nel nuovo assetto;24

- c) i casi già arruolati e i nuovi casi saranno testati a cura del Prof Carpino e del gruppo del Prof. Gaudio con la tecnica ScreenCell una volta disponibili i dati preliminari ottenuti con il Veridex valutando la CK7 (il pannello suggerito è:

CK7+/EpCAM+/DAPI+/PDL1+/CD45-);24

2) tentare cultura CTC in terreno Kubota o "H69" dopo deplezione negativa per CD45 (tecnica utilizzata con successo per le CTC di colon-retto) a cura del gruppo del Prof. Alvaro.

3) Inoltre, in considerazione dell'enorme impatto scientifico e clinico che l'immunoterapia di ultima generazione sta avendo nel trattamento dei tumori, nel nostro progetto sarà valutata l'espressione di PDL-1 in situ, in vitro ed in circolo (CTC) con l'obiettivo di valutarne il ruolo prognostico (collaborazione gruppo Prof. Alvaro e Prof. Gaudio).21-23

RISULTATI PRELIMINARI:

Tutti i campioni raccolti e esaminati con Veridex sono stati analizzati mediante ScreenCell applicando le modifiche al protocollo su descritte. Tutti i campioni sono risultati positivi per CTC, pertanto continueremo ad arruolare ulteriori pazienti affetti da CCA.

PROSPETTIVE FUTURE:

In considerazione degli ottimi risultati ottenuti si potrebbe ipotizzare di poter sperimentare in futuro l'identificazione di CTC in caso di stenosi biliari di natura ignota per poterne determinare precocemente l'origine neoplastica.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Papa A., Zaccarelli E., Caruso D., Vici P., Benedetti Panici P. and Tomao F.: "Targeting angiogenesis in endometrial cancer. Novel agents for tailored treatments". *Expert Opinion On Investigational Drugs*. 2016;25(1):31-49. I.F. = 4.408.
- Rose D, Papa A, Tomao S, Greco E, Zacharias J.: "Cerebral Metastases in Patients with Left Atrial Myxoma". *J Card Surg*. 2016 Mar 20. I.F. = 0.783.
- F. Tomao, A. Papa, S. Tomao: "Quality of Life Effects of Ovarian Suppression in the Suppression of Ovarian Function Trial". *J Clin Oncol* 2016 Dec;34(34):4188.. I.F. = 20.982
- Rossi L., Verrico M., Zaccarelli E., Papa A., Colonna M., Strudel M., Vici P., Bianco V., Tomao F.: "BEVACIZUMAB IN OVARIAN CANCER: A CRITICAL REVIEW OF PHASE III STUDIES". *Oncotarget* 2016 Nov 11.. I.F. = 6.359
- Papa A., Caruso D., Strudel M., Tomao S., Tomao F.; "Update on Poly-ADP-Ribose Polymerase Inhibition for Ovarian Cancer". *J Transl Med*. 2016 Sep 15; 14:267. I.F. = 3.694.
- Tomao F., Papa A, Tomao S: "In vitro fertilization and risk of breast cancer"; *JAMA* 2016 Oct 25;316(16):1713. doi: 10.1001/jama.2016.15240.. I.F. = 37.684.

b) congressi

- Evento "Nivolumab nel Melanoma Metastatico - More Than Ever", svoltosi a Ravello (SA), dal 27 al 28 gennaio 2016.
- Convegno Nazionale AIOM in collaborazione con NIBIT (Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori): "Presente e Futuro dell'Immuno-Oncologia", tenutosi a Roma presso lo Sheraton Parco Dé Medici Rome Hotel, dal 15 al 16 aprile 2016.
- Symposium - "Liquid Biopsy: Tracking Cancer", tenutosi a Roma presso la "Sapienza" Università di Roma, dal 29 al 30 aprile 2016.
- Master Course Intergroup Melanoma Italiano (IMI): "Management del paziente con Melanoma - Dalla Ricerca alla Terapia", tenutosi a Roma presso IDI - IRCCS (Via Monti di Creta 104), dal 15 al 16 luglio 2016.
- EVENTO ECM "IMMUNOTHERAPY: PAST, PRESENT AND FUTURE", TENUTOSI A NAPOLI, 26 SETTEMBRE 2016, PRESSO IL ROYAL CONTINENTAL HOTEL.
- Corso Residenziale POINT-ME 2016 "STRATEGIE DI PRECISIONE per un trattamento mirato del MELANOMA METASTATICO" / ACCADEMIA MEDICA DI MEDICINA _ SESSIONE ONCOLOGIA; tenutosi a Milano dal 20 al 21 ottobre 2016.
- Corso di aggiornamento "OVER THE BRIDGE _ Coniugare innovazione e sostenibilità economica", tenutosi a Roma il 27 ottobre 2016 presso Auditorium ARA PACIS, Via di Ripetta, 190 - Roma.
- XVIII Congresso Nazionale di Oncologia Medica "AIOM la casa comune dell'Oncologia", che si è svolto a Roma dal 28 al 30 ottobre 2016, presso il Marriott Park Hotel.
- Simposio Satellite "IMMUNO ONCOLOGY: RAISE THE BAR. Overall survival as a new standard of efficacy" - ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA _ tenutosi a Roma il 29 ottobre 2016, presso il Marriott Park Hotel.
- XXII CONGRESSO NAZIONALE IMI _ Intergroup Melanoma Italiano "Multidisciplinarietà e integrazione intorno al paziente", tenutosi a Ragusa dal 13 al 15 novembre 2016.
- Congresso "G.O.N.O. 29° anniversario della Fondazione. Tra clinica e ricerca in oncologia: come il laboratorio ed i risultati della ricerca entrano nei nostri ambulatori" ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA, tenutosi a Pisa dal 24 al 25 novembre 2016.

Dot. Pastori Daniele

Il dott. Daniele Pastori ha frequentato il 2° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Liver fibrosis in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a possible cross-talk between platelet oxidative stress and hepatic progenitor cell niche" sotto la guida della Prof. Angelico.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents the most common form of chronic liver disease worldwide. NAFLD includes a spectrum of diseases ranging from simple fatty liver (NAFL) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The development of NASH is determined by intricate interactions between resident and recruited cells 1; the increasing general agreement is that the cross-talk among hepatocytes, hepatic stellate cells (HSCs) and macrophages has a main role in the derangement of lipid homeostasis, insulin resistance, danger recognition, immune tolerance response and fibrogenesis 2. In NAFLD, the activation of liver resident macrophages is a central event in the initiation and progression of liver injury towards NASH. Moreover, HSCs are considered as the major fibrogenic cells and their activation is crucial for the development of liver fibrosis leading to advanced stages of the liver disease 3. Several lines of evidence indicated that Hepatic Stem/progenitor Cell (HpSC) activation takes part in the regenerative response both in adult and pediatric NAFLD 4, 5 and is involved in the development of different fibrosis patterns and fibrosis progression 6. The HpSC response was correlated with the hepatocyte apoptosis and cell cycle arrest as a consequence of steatosis and long-lasting oxidative stress in NAFLD 4, 5. NADPH oxidases (NOXs), including Nox2 and its catalytic subunit gp91phox, seem to play a relevant role among the various potential sources of reactive oxidant species (ROS) in NAFLD. Thus, oxidative stress has been proposed as one potential mechanism promoting the progression from simple steatosis to NASH. The non-synonymous variant I148M located in human patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3), has been suggested to play a causal role in the pathogenesis of NAFLD 7-9. However, the role of PNPLA3 I148M variant in cellular cross-talks leading to different histo-pathological and fibrosis patterns is not well defined.

Aim. The aims of the present study have been i) to study histo-pathological features, HpSC response, HSC activation, and macrophage infiltration in patients carrying the PNPLA3 I148M variant, ii) to evaluate whether PNPLA3 I148M variant carriage is associated with the development of a specific fibrosis pattern and specific clinical parameters, and iii) to evaluate the association between histo-pathological patterns and serum oxidative stress, as assessed by Nox2 and serum F2-Isoprostanes, in patients with biopsy-proven NAFLD.

Materials and methods. We included 40 patients with biopsy-proven NAFLD. Pericentral and periportal Hepatic Stellate cells (HSCs), NAFLD activity score (NAS), lobular and hepatocyte inflammation, ballooning, steatosis, macrophage pool, fibrosis and ductular reaction (DR) were assessed. Serum soluble Nox2 and serum F2-isoprostanes were measured. PNPLA3 genotype was analyzed in all patients.

Results. In NAFLD patients, DR is correlated with NAFLD activity score, fibrosis stage, and the number of α SMA-positive cells and S100A9-positive macrophages. Patients carrying PNPLA3 variant showed increased oxidative stress and a predominant portal/periportal pattern in liver damage characterized by higher degree of DR, portal inflammation and portal/periportal fibrogenesis; the portal/periportal pattern in NAFLD patients is independently correlated with systemic marker of oxidative stress.

Conclusions. Patients with PNPLA3 I148M variant represent a subset of NAFLD patients at higher risk for liver damage, characterized by a specific histological pattern and particular increased oxidative stress, thus triggering the process of fibrosis. Information concerning PNPLA3 genetic variants and oxidative stress should always be obtained in patients with NAFLD, as they mirror the severity of liver damage.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Pastori D, Loffredo L, Averna M, Violi F, Angelico F. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Sep 28. pii: S0939-4753(16)30166-1. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27914698.

- Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ar;95(10):e2895. doi: 10.1097/MD.0000000000002895. PubMed PMID: 26962786; PubMed Central PMCID:PMC4998867.

- Loffredo L, Cangemi R, Perri L, Catasca C, Calvieri C, Carnevale R, Nocella C, Equitani F, Ferro D, Violi F; SIXTUS study group.; SIXTUS (thromboSIs-related eXTra-pulmonary oUcomeS in pneumonia) study group., Battaglia S, Bertazzoni G, Biliotti E, Bucci T, Calabrese CM, Casciaro M, Celestini A, De Angelis M, De Marzio P, Esvan R, Falcone M, Fazi L, Sulekova LF, Franchi C, Giordo L, Grieco S, Manzini E, Marinelli P, Mordenti M, Morelli S, Palange P, Pastori D, Pignatelli P, Capparuccioni MR, Romiti GF, Rossi E, Ruscio E, Russo A, Scarpellini MG, Solimando L, Taliani G, Trapè S, Toriello F. Impaired flow-mediated dilation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2016 Dec;36:74-80. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.008. PubMed PMID: 27727076.

- Pastori D, Parrotto S, Vicario T, Saliola M, Mezzaroma I, Violi F, Pignatelli P. Reply to: "Monitoring antivitamin K anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A challenge in quality". *Atherosclerosis*. 2016 Nov 16. pii: S0021-9150(16)31482-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.014. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27993386.

- Pastori D, Pignatelli P, Perticone F, Sciacqua A, Carnevale R, Farcomeni A, Basili S, Corazza GR, Davi G, Lip GY, Violi F; ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) study group.. Aspirin and renal insufficiency progression in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:619-624. doi: 10.1016/j.ijcard. 2016.08.224. PubMed PMID: 27565838.

- Pastori D, Carnevale R, Menichelli D, Nocella C, Bartimoccia S, Novo M, Leo I, Violi F, Pignatelli P. Is There an Interplay Between Adherence to Mediterranean Diet, Antioxidant Status, and Vascular Disease in Atrial Fibrillation Patients? *Antioxid Redox Signal*. 2016 Nov 10;25(14):751-755. PubMed PMID: 27577528.

- Pastori D, Esposito A, Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, Fantauzzi A, Pignatelli P, Violi F, Mezzaroma I. Short-term in vivo modifications of platelet NADPH oxidase 2 (NOX2) and prostaglandin F(2 α) in HIV-1 patients on abacavir-based therapies. *HIV Med*. 2016 Nov;17(10):774-777. doi: 10.1111/hiv.12383. PubMed PMID: 27164434.

- Pignatelli P, Pastori D, Bartimoccia S, Menichelli D, Vicario T, Nocella C, Carnevale R, Violi F. Anti Xa oral anticoagulants inhibit in vivo platelet activation by modulating glycoprotein VI shedding. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(PtA):484-489. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.035. PubMed PMID: 27693274.

- Violi F, Pastori D. Pentraxin 3 - A Link Between Obesity, Inflammation and Vascular Disease? *Circ J*. 2016;80(2):327-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1303. PubMed PMID: 26725766.

- Pastori D, Pignatelli P, Farcomeni A, Menichelli D, Nocella C, Carnevale R, Violi F. Aging-Related Decline of Glutathione Peroxidase 3 and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 8;5(9). pii: e003682. doi: 10.1161/JAHA.116.003682. PubMed PMID: 27609361; PubMed Central PMCID: PMC5079030.

- Cangemi R, Pignatelli P, Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, Falcone M, Taliani G, Violi F; SIXTUS Study Group.. Low-grade endotoxemia, gut permeability and platelet activation in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2016 Aug;73(2):107-114. doi: 10.1016/j.jinf.2016.05.013. PubMed PMID: 27288596.

- Pastori D, Pignatelli P, Farcomeni A, Nocella C, Bartimoccia S, Carnevale R, Violi F. Age-related increase of thromboxane B2 and risk of cardiovascular disease in atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2016 Jun 28;7(26):39143-39147. doi: 10.18632/oncotarget.9826. PubMed PMID: 27270651; PubMed Central PMCID: PMC5129920.

- Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20;5(5). pii: e003347. doi: 10.1161/JAHA.116.003347. PubMed PMID: 27208001; PubMed Central PMCID: PMC4889200.

- Violi F, Davi G, Proietti M, Pastori D, Hiatt WR, Corazza GR, Perticone F, Pignatelli P, Farcomeni A, Vestri AR, Lip GY, Basili S; ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) STUDY Investigators.. Ankle-Brachial Index and cardiovascular events in atrial fibrillation. The ARAPACIS Study. *Thromb Haemost*. 2016 Apr;115(4):856-63. doi: 10.1160/TH15-07-0612. PubMed PMID: 26740316.

- Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M, Cangemi R, Tanzilli G, Lip GY, Pignatelli P, Violi F. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med*. 2016 Mar;11(2):199-204. doi: 10.1007/s11739-015-1326-1. PubMed PMID: 26471883.

- Pastori D, Pignatelli P, Saliola M, Carnevale R, Vicario T, Cangemi R, Barilla F, Lip GY, Violi F. Reply to: "Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists and major adverse cardiovascular events other than stroke". *Int J Cardiol*. 2016 Jan 1;202:934-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.122. PubMed PMID: 26522998.

- Baldelli S, Cattaneo D, Pignatelli P, Perrone V, Pastori D, Radice S, Violi F, Clementi E. Validation of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in human plasma. *Bioanalysis*. 2016 Feb;8(4):275-83. doi: 10.4155/bio.15.261. PubMed PMID: 26808218.

- Pastori D, Parrotto S, Vicario T, Saliola M, Mezzaroma I, Violi F, Pignatelli P. Antiphospholipid syndrome and anticoagulation quality: a clinical challenge. *Atherosclerosis*. 2016 Jan;244:48-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.105. PubMed PMID: 26584138.

Relazione attività di ricerca anno	<p>DOTTORANDI XXIX ciclo</p> <p>Dott.ssa Abbatini Francesca</p> <p>La dott.ssa Francesca Abbatini ha frequentato il 3° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica-</p>
precedente (rispetto ai dottorandi del III anno):	<p>XXIX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Modificazioni del Microbiota nell'adulto vs. adolescente dopo Sleeve Gastrectomy laparoscopica" sotto la guida della Prof. Corradini.</p> <p>Stato di avanzamento del progetto di ricerca:</p> <p>E' stata eseguita l'analisi metagenomica dei campioni basali di adulti e adolescenti. Sono stati analizzati 69 campioni. 25 pazienti adolescenti; 20 pazienti adulti; 12 controlli adolescenti; 12 controlli adulti. Il confronto nei campioni basali tra tutti i pazienti adolescenti e tutti i pazienti adulti ha rivelato che <i>Adlercreutzia</i>, <i>Actinomyces</i>, <i>Christensenellaceae</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> le differenze risultano statisticamente significative. In particolare nel gruppo Adolescenti risultano più abbondanti: <i>Actinomyces</i>, <i>Adlercreutzia</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>.</p> <p>L'analisi ha rivelato che il gruppo di controllo adolescenti differiva significativamente dal gruppo di controllo adulti per <i>Bacteroides caccae</i>, <i>Barnesiellaceae</i>, <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>Blautia</i>, <i>Oscillospira</i>, <i>Lachnospiraceae</i>. Inoltre il gruppo di pazienti adolescenti confrontato con il controllo adolescenti ha riportato per le OTUs <i>Bacteroides caccae</i>, <i>Prevotella copri</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>, <i>Barnesiellaceae</i>, <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>Mogibacteriaceae</i>, <i>Rikenellaceae</i>, <i>Oscillospira</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Adlercreutzia</i> differenze statisticamente significative. I pazienti adolescenti versus controlli adulti: <i>Actinomyces</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>, Confrontando i pazienti adulti con i controlli adolescenti emergevano variazioni statisticamente significative nell'abbondanza relativa delle seguenti OTUs: <i>Enterococcus</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>, <i>Barnesiellaceae</i>, <i>Parabacteroides distasonis</i>, <i>Mogibacteriaceae</i>, <i>Oscillospira</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Bacteroides caccae</i>, <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>.</p> <p>Pazienti adulti versus controlli adulti: <i>Enterococcus</i>, <i>Actinomyces</i>, <i>Dorea</i>, <i>Bacteroides</i>. E' stato applicato il Least Significant Difference (LSD) test per ottenere confronti multipli tra i gruppi selezionati per l'indice di ChaoI. Il risultato del test indica che l'indice di ChaoI risulta statisticamente significativo nel confronto: 1) CTRL_ado vs paz_ado; 2) CTRL_ado vs paz_adu; 3) CTRL_ado vs CTRL_adu 4) CTRL_adu vs paz_adu. L'indice medio ChaoI per pazienti adolescenti è 166.03, per i pazienti adulti è 149.28, per controlli adolescenti è 242.28 per i controlli adulti è 180.23.</p> <p>L'analisi rivela un incremento della media dell'indice ChaoI per il gruppo CTRL_adolescenti e CTRL_adulti, che significa che in questi gruppi esiste un incremento del numero totale delle OTUs, traducibile in un aumento del benessere del microbiota inteso come comunità ecologica microbica, confermando che l'indice di alpha diversity maggiore è sinonimo di flora microbica sana.</p> <p>GRUPPO A (n=10): adulti candidati a sleeve gastrectomy laparoscopica.</p> <p>Sono stati arruolati dal 1 ottobre 2014 11 pazienti e sottoposti a sleeve gastrectomy. Tutti hanno eseguito a 6 mesi dall'intervento chirurgico: nuova campionatura feci, pasto misto con relativi prelievi ematici, misurazione dati antropometrici. E' stata eseguita l'analisi metagenomica dei campioni fecali pre Sleeve e a 6 mesi post. E' stato utilizzato il Kruskal Wallis test per l'analisi del Phylum level, e nessuna distribuzione a livello di tassonomico di Phylum è statisticamente significativa. Mentre lo stesso test per Species level</p>

ha dimostrato che le abbondanze relative di *Veillonella parvula*, *Ruminococcaceae* e *Streptococcus* risultano statisticamente significative. Siamo in attesa dei dosaggi degli acidi biliari totali e dei frammenti di citoccheratina 18.

GRUPPO B (n=10): adulti sottoposti a dietoterapia (controllo no chirurgia).

Sono stati arruolati 10 pazienti, 8 hanno terminato il trattamento dietoterapico e hanno eseguito nuova campionatura feci, pasto misto e prelievi ematici, rilevazione parametri antropometrici. 2 pazienti non hanno aderito al protocollo di follow-up e sono usciti dallo studio. E' in corso l'analisi metagenomica dei campioni fecali post terapia multimodale.

GRUPPO C (n=10): teenagers candidati a sleeve gastrectomy laparoscopica.

Sono stati arruolati 13 teenagers tutti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. Tutti hanno raggiunto il follow-up di 12 mesi ed hanno eseguito campionatura feci, pasto misto e prelievi ematici. E' in corso l'analisi metagenomica dei campioni fecali post Sleeve gastrectomy.

GRUPPO D (n=10): teenagers candidati a terapia conservativa multimodale (controllo no chirurgia).

4 pazienti sono stati arruolati e hanno eseguito trattamento dietoterapico. 2 hanno interrotto il trattamento al 1° ciclo per scarsa compliance. 1 è uscito dal protocollo in quanto ha preferito l'intervento chirurgico. 1 ha terminato il trattamento ed è stato sottoposto a prelievi ematici, nuovo campionamento di feci.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- R.Grimaldi, M.L.muci, S.Rotondi, L. Tartaglione, M. Rizzello, F.Abbatini, G.Silecchia, S.MAZzaferro. Role of bariatric surgery in chronic kidney disease patients. *Giornale di tecniche nefrologiche e dialitiche*. Vol. 28 Issue 4 Oct-Dec 2016/pp.233-302

- A Iossa, F De Peppo, R Caccamo MD, F Abbatini, E Ceriati MD, B M Watkins, G. Silecchia Laparoscopic sleeve gastrectomy in teenagers with or without syndromic obesity. *Eat.Weight Disord*. Dec.2016

- F. del Chierico, F Abbatini, A.Russo, S.Reddel, D. Capoccia, R.Caccamo, S:G.Corradini, V.Nobili, F.De Peppo, B. Dallapiccola, F.leonetti, G.Silecchia, L.Putignani. Gut microbiome profiling in adolescent and adult obese patients: age-dependent differential patterns. *Hepatology (Submitted)*

- G.Silecchia, M.Rizzello, F.Abbatini. Duodenal Switch.Bariatric and Metabolic Surgery.Indications,complications and revisional procedures. Springer, 2016.

b) congressi:

- D. Capoccia, F. Coccia, G. Guarisco, M. Testa, F. Abbatini, M. Rizzello, A. Guida, G. Silecchia, F. Leonetti. Type 2 Diabetes and Sleeve Gastrectomy: long-term follow up, review of the criteria for diabetes remission and relationship with weight "regain". VIII Congresso Nazionale SIO • Roma • 29 settembre / 1 ottobre 2016

- D. Capoccia, F.Coccia, G.Guarisco, M.Testa, F.Abbatini, M.Rizzello, G.Silecchia, E.Anastasi, F.Leonetti. The risk of epithelial ovarian cancer in obesity before and after marked weight loss obtained by bariatric surgery. EASD 2016 13-16 Settembre. Monaco

- A.Scirocco, L.Palotta, M.Carabotti, G.Silecchia, A.Ignazzi, G.Tellan, F.Abbatini, M.A.Maselli, M.Rengo, A.Cicenia, E.S.Corazziari, C.Severi. Oxidative stress activates NLRP3 Inflammation and impairs gastric antrum smooth muscle activity in obese patients. UEG Week 2016 ottobre 12-16. Vienna

- D.Capoccia, F.Coccia, G.Guarisco, M.Testa, G.Casella, F.Abbatini, A.Guida, M.Rizzello, G.Silecchia, F.Leonetti. Type 2 Diabetes and Laparoscopic Sleeve gastrectomy: long-term follow-up, review of the criteria for diabetes remission and relationship with weight "regain". EASD 2016 13-16 Settembre. Monaco

- 4-5 Maggio 2016: partecipazione al Corso Residenziale Medical expert training Lower GI presso Azienda Ospedaliera dei Colli Ospedale Monaldi. Prof. Franco Corcione

- 29 Settembre 2016 Roma: partecipazione al Congresso congiunto delle Società scientifiche italiane di Chirurgia.

- Congresso Auditorium del Massimo Roma 19/11/2016 27° Congresso di chirurgia dell'apparato digerente

Dott. Biviano Ivano

Il dott. Ivano Biviano ha sospeso la frequenza del Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXIX Ciclo da aprile 2016. Ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Criopreservazione di Cellule Staminali Multipotenti Isolate dall'Albero Biliare Umano: studio in vitro e in vivo" sotto la guida del Prof. Corazziari.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Low energy manual anal stretch: an approach in the treatment of chronic anal fissure.

Gaj F, Biviano I, Candeloro L. *Minerva Chir*. 2016 Dec 16. [Epub ahead of print] PMID:27981821

- Manual reduction in acute haemorrhoids.

Gaj F, Candeloro L, Biviano I. *Clin Ter*. 2016 Mar-Apr;167(2):e32-7. doi: 10.7417/CT.2016.1922. PMID:27212575

- Local and late complications in anorectal surgery.

Gaj F, Candeloro L, Biviano I. *Clin Ter*. 2015;166(5):194-9. doi: 10.7417/CT.2015.1877. Italian. PMID:26550808

- PP-5 Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos syndrome Hypermobility Type and gastrointestinal symptoms.

Bolasco G, Celletti C, Camerota F, Biviano I, Corazziari ES, Badiali D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct;61(4):522. doi: 10.1097/01.mpg.0000472233.91366.5f. PMID:26439570

- Rubber band ligation in treatment of hemorrhoids: our experience.

Gaj F, Biviano I, Sportelli G, Candeloro L. *Clin Ter*. 2015;166(4):162-7. doi: 10.7417/CT.2015.1863. Italian. PMID: 26378752

- Confirmatory factor analysis of the Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM) among patients with chronic constipation.

Neri L, Conway PM, Basilisco G; Laxative Inadequate Relief Survey (LIRS) Group. *Qual Life Res*. 2015 Jul;24(7):1597-605. doi: 10.1007/s11136-014-0886-2. PMID:25522976

- Why get anxious about the use of proton pump inhibitors: are they just "gastroprotectors"?

Autori: Carabotti M; Biviano I; Severi C *Reviews in gastroenterology, hepatology and nutrition*. 2015;2(1):9-19

- Bloating is associated with worse quality of life, treatment satisfaction, and treatment responsiveness among patients with constipation predominant irritable bowel syndrome and functional constipation.

Neri L, Iovino P; Laxative Inadequate Relief Survey (LIRS) Group. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Apr;28(4):581-91. doi: 10.1111/nmo.12758. PMID:26867677 DOI:10.1111/nmo.12758

b) congressi

- Biviano I, Lezoche E, Paganini AM et al. Anal function after transanal endoscopic microsurgery (TEM) and radiotherapy for distal rectal cancer. DDW 2015

- I Biviano, D Badiali, E Lezoche et al. Medium term effects of the pelvic radiotherapy on anal function. NGM 2015

- Candeloro L, Biviano I, Badiali D, Habib FI, Corazziari ES. Esophageal motility alterations in Neurologic Disease. OESO 2015

- Transcultural comparison of food beliefs and dietary behavior in IBS patients. The preliminary FOSQARP project data from Argentina and Italy. *Gastroenterology* 150(4):S901 · April 2016

- Piacentino D, Marcheggiano A, Cantarini R, Covotta A, Badiali D, Biviano I, Pallotta N, Corazziari E. Ileocolorectal inflammation in patients with chronic diarrhea-predominant functional bowel disorders. DDW 2016

- Piacentino D, Marcheggiano A, Cantarini R, Covotta A, Badiali D, Biviano I, Pallotta N, Corazziari E. Relationship between ileocolorectal inflammation and psycho- pathology in patients with chronic diarrhea-predominant functional bowel disorders. April 2016 Volume 150, Issue 4, Supplement 1, Page S695.

Dott.ssa Dassatti Maria Rosa

La dott.ssa Maria Rosa Dassatti ha frequentato il 3° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXIX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Applicazioni endoscopiche della radiofrequenza alle patologie dell'apparato

digerente" sotto la guida del Prof. Negro.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Si è concluso con questo anno il percorso del dottorato e gli ultimi mesi sono stati dedicati alla raccolta dei dati di follow up e ad affinare le competenze in ambito endoscopico. I dati raccolti nel periodo Novembre 2009 - Novembre 2015 su 72 pazienti arruolati con EB istologicamente accertato dimostrano in conclusione che la RFA è una metodica ormai affermata nel trattamento dell'EB ed è a nostro giudizio raccomandabile anche per i soggetti con MI ad alto rischio di progressione ad ADC che meritano un trattamento ad alto tasso di guarigione. Sono state eseguite 176 ablazioni in totale con una media per i pazienti eradicati di 2.74 nell'EB circolare e 2 nell'EB non circolare. Dei 27 pazienti con EB circolare, 17 sono stati eradicati, 7 sono in trattamento e in 3 abbiamo avuto un insuccesso terapeutico. Il follow up eseguito su 44 dei 48 pazienti eradicati medio 29,2 mesi (range 11-48) non evidenzia ad oggi recidiva di malattia. Complessivamente la percentuale di eradicazione per EB trattato con RFA è pari a 48/51 pazienti (94,1%). I risultati personali concordano con i dati di letteratura su una guarigione che perdura nel tempo con percentuali sia per displasia sia per metaplasia superiori al 90% nei follow up > ai 5 anni.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

b) congressi:

10th Congress of European Crohn's and colitis organisation (Ecco), Barcellona 18-21 Febbraio 2015

Endo Live Roma 2015, Roma 6-8 maggio 2015

Attuali orientamenti in Endoscopia Digestiva Chirurgica - Innovazione tecnologica ed endoscopia biliopancreatica, Montesilvano (Pe) 15 ottobre 2015

12mo Congresso Nazionale ISSE (Italian society of surgical endoscopy), Montesilvano (Pe) 15-17 ottobre 2015

Convegno "Le Giornate di aggiornamento ISSE" - Roma 6-7 novembre 2015

UEG Week Barcelona 2015, Barcellona 24-28 ottobre 2015

Paris Breast Rendez-vous 2016 a Parigi

12th Meet the Professor. Advanced International Cancer Course Padova 2016

Dott.ssa De Bernardinis Marzia

La dott.ssa Marzia De Bernardinis ha congelato la carriera il 21-11-2014.

Dott. Nevi Lorenzo

Il dott. Lorenzo Nevi ha frequentato il 3° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXIX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Criopreservazione di Cellule Staminali Multipotenti Isolate dall'Albero Biliare Umano: studio in vitro e in vivo" sotto la guida del Prof. Alvaro.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Il mio progetto di dottorato si è concluso, dai risultati ottenuti siamo arrivati a lle seguenti conclusioni: Le hBTSC sono facilmente isolabili sotto condizioni GMP dai tessuti umani dei donatori di ogni età e sono già state utilizzate per la terapia cellulare in pazienti affetti da cirrosi epatica avanzata. Le hBTSC, grazie alle loro caratteristiche biologiche, presentano enormi potenzialità applicative per la medicina rigenerativa del fegato e del pancreas, comprendendo anche il diabete. In questo studio le hBTSC sono state criopreservate efficacemente mantenendo inalterate le funzioni cellulari cruciali. Inoltre questi risultati facilitano la creazione di una banca cellulare di hBTSC, che possono essere stoccate e usate rapidamente, offrendo un grande vantaggio logistico, quando necessaria per le terapie cellulari delle malattie epatiche.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Presentazione Ora le, Pre-Meeting Gymnasium 3, Padova 22/09/2016

Cryopreserved human biliary tree stem/progenitor cells (hBTSCs) retain multipotency and the engraftment efficiency into the liver. Vincenzo Cardinale, Lorenzo Nevi, Guido Carpino, Daniele Costantini, Fabio Melandro, Pasquale Bartolomeo Berloco, Lola M. Reid, Eugenio Gaudio, Domenico Alvaro

- Presentazione Orale, Pre-Meeting Gymnasium 3, Padova 22/09/2016

Hyaluronic acid improves the engraftment efficiency of human biliary tree stem/progenitor cells (hBTSCs) Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Daniele Costantini, Lorenzo Nevi, Fabio Melandro, Pasquale Bartolomeo Berloco, Lola M. Reid, Eugenio Gaudio, Domenico Alvaro

- Poster, The Liver Meeting AASLD, Boston 11-15/11/2016

Cryopreserved human biliary tree stem/progenitor cells (hBTSCs) retain multipotency and the engraftment efficiency into the liver. Nevi Lorenzo, Cardinale Vincenzo, Carpino Guido, Costantini Daniele, Melandro Fabio, Berloco Pasquale Bartolomeo, Reid Lola M., Gaudio Eugenio, Alvaro Domenico

- Poster, The Liver Meeting AASLD, Boston 11-15/11/2016

Hyaluronic acid improves the engraftment efficiency of human biliary tree stem/progenitor cells (hBTSCs). Nevi Lorenzo, Cardinale Vincenzo, Carpino Guido, Costantini Daniele, Melandro Fabio, Berloco Pasquale Bartolomeo, Reid Lola M., Gaudio Eugenio, Alvaro Domenico

- Poster, The Liver Meeting AASLD, Boston 11-15/11/2016

c-FLIPS/L plays a major role in modulating survival and immune escape mechanisms in intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCCA): a study on primary human cell cultures. Gianluca Carnevale, Guido Carpino, Vincenzo Cardinale, Alessandra Pisciotta, Lorenzo Nevi, Lara Gibellini, Sara De Biasi, Andrea Cossarizza, Eugenio Gaudio, Anto De Poi, Domenico Alvaro

- Poster, The Liver Meeting AASLD, Boston 11-15/11/ 2016

Metformin arrests the proliferation, enhances apoptosis and down-regulates epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human cholangiocarcinoma (CCA): a study on human primary cell cultures. Sabina Di Matteo, Anna Maria Lustri, Daniele Costantini, Lorenzo Nevi, Emy Manzi, Chiara Napoletano, Maria Consiglia Bragazzi, Gian Luca Grazi, Pasquale B. Berloco, Agostino M. De Rose, Felice Giuliantè, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Domenico Alvaro

- Presentazione Orale, Riunione annuale Associazione Italiana Studio del Fegato A.I.S.F Monotematica, Roma 23-24/02/2017

A new strategy to improve the liver engraftment efficiency of transplanted human biliary tree stem/progenitor cells (hBTSCs): cell coating with hyaluronic acid. L. Nevi, G. Carpino, D. Costantini, V. Cardinale, O. Riccioni, S. Di Matteo, F. Melandro, P.B. Berloco, L. Reid, E. Gaudio, D. Alvaro

- Presentazione Orale, Riunione annuale Associazione Italiana Studio del Fegato A.I.S.F Monotematica, Roma 23-24/02/ 2017

Metformin reduces cell migration and down-regulates epithelial to mesenchymal transition (EMT) by AMPK I Foxo3a pathway in human intrahepatic cholangiocarcinoma (CCA). Sabina Di Matteo, Daniele Costantini, Lorenzo Nevi, Annamaria Lustri, Chiara Napoletano, Jessica Facciali, Federico Giuliantè, Emy Manzi, Agostino M. De Rose Maria Consiglia Bragazzi, Gianluca Grazi, Pasquale B. Berloco, Felice Giuliantè, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Domenico Alvaro

- Presentazione Orale, Riunione annuale Associazione Italiana Studio del Fegato A.I.S.F Monotematica, Roma 23-24/02/ 2017

Microgravity maintains stemness and enhance glycolytic metabolism in human hepatic and biliary tree stem/progenitor cells. D. Costantini, V. Cardinale, L. Casadei, G. Carpino, L. Nevi, S. Di Matteo, A. M. Lustri, S. Safarikia, F. Melandro, P. Berloco, C. Manetti, D. Alvaro

- Poster, 23° Congresso Nazionale delle malattie digestive, FISMAD, Bologna 29/03-01/04/2017

METFORMIN INHIBITS PROLIFERATION, ENHANCES APOPTOSIS AND DOWN-REGULATES EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION (EMT) IN HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA (CCA): A STUDY ON HUMAN PRIMARY CELL CULTURES

Sabina Di Matteo, Lorenzo Nevi, Daniele Costantini, Annamaria Lustri, Chiara Napoletano, Jessica Facciali, Federico Giuliantè, Emy Manzi, Agostino M. De Rose, Maria Consiglia Bragazzi, Gianluca Grazi, Pasquale B. Berloco, Felice Giuliantè, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Domenico Alvaro

-Poster, 23° Congresso Nazionale delle malattie digestive, FISMAD, Bologna 29/03-01/04/2017

Hyaluronic acid improves the engraftment efficiency of human biliary tree stem/progenitor cells (hBTSCs). Lorenzo Nevi, Vincenzo Cardinale, Guido Carpino, Daniele Costantini, Sabina Di Matteo, Samira Safakia, Fabio Melandro, Pasquale Bartolomeo Berloco, Lola M. Reid, Eugenio Gaudio, Domenico Alvaro

-Poster, 23° Congresso Nazionale delle malattie digestive, FISMAD, Bologna 29/03-01/04/2017

The differentiation and metabolism of human hepatic and biliary tree stem/progenitor cells can be significantly modulated by microgravity. D. Costantini, V. Cardinale, L. Casadei, G. Carpino, L. Nevi, S. Di Matteo, A. M. Lustrì, L. Verdesca, F. Melandro, P. Berloco, C. Manetti, D. Alvaro

b) congressi

Dott.ssa Pallotta Lucia

La dott.ssa Maria Rosa Dassatti ha frequentato il 3° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica-XXIX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Contributo della muscolatura enterica ai processi fibrotici dell'apparato digerente umano" sotto la guida della Prof.ssa Severi.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Nel corso del terzo anno di dottorato ho portato avanti il mio progetto di ricerca presso il Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (Policlinico Umberto I, Roma) nel laboratorio di fisiopatologia gastrointestinale di cui è responsabile la Prof.ssa Carola Severi. Il mio progetto di ricerca dal titolo: "Contributo della muscolatura enterica ai processi fibrotici dell'apparato digerente umano", è proseguito con l'ampliamento del numero di campioni di malattia diverticolare complicata analizzati. I dati sperimentali ottenuti, mostrano alterazioni nella risposta sia ai neurotrasmettitori eccitatori (acetilcolina e il carbacolo), che a quelli che inducono il rilasciamento (vasoactive intestinal peptide, VIP). Questa alterazione morfofunzionale è associata in entrambi gli strati muscolari, circolare e longitudinale, alla presenza di infiammazione diffusa avvalorata da un' aumentata espressione dei geni che codificano per le molecole dell'infiammasoma, per il TNF- α e per il collagene sia nella diverticolosi che nella malattia diverticolare rispetto al controllo. Questo quadro di alterata attività motoria e infiammazione è accompagnato da un possibile switch pro-fibrotico delle cellule muscolari isolate dal tessuto stenotico della malattia diverticolare verso un fenotipo sintetico in entrambi gli strati muscolari.

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Cicienia A, Santangelo F, Gambardella L, Pallotta L, Iebba V, Scirocco A, Marignani M, Tellan G, Carabotti M, Corazziari ES, Schippa S, Severi C. Protective Role of Postbiotic Mediators Secreted by Lactobacillus rhamnosus GG Versus Lipopolysaccharide-induced Damage in Human Colonic Smooth Muscle Cells. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2:S140-S144.

b) congressi

- Pallotta L, Scirocco A, Ignazzi A, Maselli MA, Cicienia A, Carabotti M, De Toma G, Tellan G, Pezzolla F, Corazziari E, Severi C. Abnormalities of VIP-pathway in human colonic circular muscle of colonic diverticulosis. Journal of Molecular Neuroscience (in press)

- Scirocco A, Carabotti M, Silecchia G, Ignazzi A, Tellan G, Liguori A, Pallotta L, Trisolini P, Maselli MA, Corazziari E, Severi C. Impairment of vasoactive intestinal peptide (VIP) pathway in obese human gastric antrum. Journal of Molecular Neuroscience (in press)

- Pallotta L, Scirocco A, Ignazzi A, Maselli MA, Cicienia A, Carabotti M, De Toma G, Tellan G, Pezzolla F, Corazziari E, Severi C. Diverticular Disease: altered response to enteric neurotransmitters in human colonic longitudinal and circular smooth muscle. Digestive and Liver Disease 48S2 (2016) e67-e231.

- Cicienia A, Santangelo F, Gambardella L, Iebba V, Scirocco A, Marignani M, Chirletti P, Pallotta L, Carabotti M, Corazziari E, Schippa S, Severi C. Protective activity of lactobacillus rhamnosus gg derived factors on pathogen lipopolysaccharide (LPS)- induced damage of human colonic smooth muscle cells. Digestive and Liver Disease 48S2 (2016) e67-e231.

- Scirocco A, Pallotta L, Carabotti M, Silecchia G, Ignazzi A, Tellan G, Abbatini F, Maselli MA, Rengo M, Cicienia A, Corazziari E, Severi C. Oxidative stress activates NLRP3 inflammasome and impairs gastric antrum smooth muscle activity in obese patients. United European Gastroenterology Journal October 2016 vol. 4 no. 5 suppl A1-A156.

- Pallotta L, Scirocco A, Ignazzi A, Maselli MA, Cicienia A, Carabotti M, De Toma G, Pezzolla F, Corazziari E, Severi C. Muscle alterations in colonic diverticulosis and diverticular disease. Digestive and Liver Disease (in press).

Dott.ssa Suriano Francesca

La dott.ssa Francesca Suriano ha frequentato il 3° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica-XXIX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Studio dei fattori implicati nello sviluppo dell'epitelio cistico nel fegato e nel rene di pazienti affetti da malattia policistica" sotto la guida del Prof. Franchitto.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Il mio lavoro per il progetto di dottorato, nell'anno accademico 2015-16, si è composto di:

- Attività di laboratorio, durante la quale ho eseguito studi morfologici che comprendono la preparazione dei tessuti fissati in formalina ed inclusi in paraffina, taglio al microtomo ed allestimento dei vetrini colorati con metodiche standard (quali Ematossilina-Eosina), immunohistochimica, microscopia ottica, test di ELISA, ecc., atti a valutare:

- i pathways intracellulari correlati ad ANO1: espressione di EGFR e CAMKII sul tessuto renale ed epatico normale e policistico, Concentrazione di Ca⁺⁺ e Mg⁺ nel liquido cistico renale ed epatico;

- l'espressione di PKC-alfa come responsabile dell'attivazione di TMEM16A (ANO 1)

- Studio dell'espressione di IL-6 ed IL-8 su tessuto renale ed epatico normale e cistico

- valutazione quantitativa di IL-6 ed IL-8 nel liquido cistico renale ed epatico

- correlazione in vitro tra IL-6/IL-8 e gli scambiatori Cl⁻-Ca⁺⁺-dipendenti

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

b) congressi

- EAU Conference Monaco, 11-15 Marzo 2016

Dott.ssa Tinti Francesca

La dott.ssa Francesca Tinti ha frequentato il 3° anno di Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica-XXIX Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Complicanze biliari nel trapianto di fegato: ruolo del danno da ischemia-riperfusion" sotto la guida del Prof. Franchitto.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Sono state completate le colorazioni in ematossilina e eosina dei 62 campioni.

L'analisi istologica preliminare della parete del dotto sulle colorazioni con ematossilina-eosina ha mostrato una prevalenza di necrosi di grado moderato / grave nei campioni trapiantati da DCD (p=0.026) (Tabella). Non si è evidenziata differenza significativa per quanto riguarda il grado di perdita dell'epitelio duttale, l'infarcimento emorragico della parete ed il numero di ghiandole peribiliari.

Sono state inoltre completate le colorazioni in immunohistochimica per Tunel e PCNA; le cui analisi sono in corso.

Tabella. Analisi morfologica della parete duttale

DBD

34 pts DCD

28 pts DBD

34 pts DCD

28 pts p

Denuded Epithelium

Severe (+++) 21 (61.8) 21 (75.0)

Moderate (++) 8 (23.5) 5 (17.9)

Mild (+) 5 (14.7) 2 (7.1)

No (-) - -

Necrosis

Severe (+++) 5 (14.7) 10 (35.7) Moderate-severe 11 (32.4) 17 (60.7) 0.026

Moderate (++) 6 (17.6) 7 (25.0)

Mild (+) 15 (44.1) 7 (25.0) No-mild 23 (67.6) 11 (39.3)

No (-) 8 (23.5) 4 (14.3)

Bleeding

Severe (++++) 5 (14.7) 4 (14.3) Moderate-severe 13 (38.2) 11 (39.3) 0.933
Moderate (++) 8 (23.5) 7 (25.0)
Mild (+) 11 (32.4) 11 (39.3) No-mild 21 (61.8) 17 (60.7)
No (-) 10 (29.4) 6 (21.4)
Glands Detachment
Severe (++++) 7 (20.6) 4 (14.3) Moderate-severe 12 (35.3) 11 (39.3) 0.746
Moderate (++) 5 (14.7) 7 (25.0)
Mild (+) 13 (38.2) 14 (50.0) No-mild 22 (64.7) 17 (60.7)
No (-) 9 (26.5) 3 (10.7)

Publicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

- Umbro I, Tinti F, Muiesan P, Mitterhofer AP. Different behaviour of BK-virus infection in liver transplant recipients. World J Gastroenterol. 2016 Jan;22(4):1532-1540.
- Umbro I, Tinti F, Scalerà I, Evison F, Gunson B, Sharif A, Ferguson J, Muiesan P, Mitterhofer AP. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2016. World J Gastroenterol 22(42):9314-9323.

b) congressi

Presentazioni Orali

- Palazzo D, Biliotti E, Tinti F, Bachetoni A, Perinelli P, Grieco S, Cappoli A, Subic M, D'Alessandro MD, Labriola R, Umbro I, Rucci P, Mitterhofer AP, Taliani G. Kidney Involvement In HCV Child-A Cirrhosis. 49th Annual Meeting Italian Association for the Study of the Liver. Annual Meeting. Rome (I) Feb 18-19, 2016
- Palazzo D, Biliotti E, Tinti F, Bachetoni A, Perinelli P, Cappoli A, D'Alessandro MD, Grieco S, Labriola R, Subic M, Umbro I, Rucci P, Mitterhofer AP, Taliani G. Glomerular and tubular kidney involvement in HCV cirrhosis. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam (N) Apr 9-12, 2016
- Umbro I, Tinti F, Evison F, Sharif A, Gunson B, Mitterhofer AP, Ferguson J, Muiesan P. Acute Kidney Injury in Donation after Circulatory Death Liver Transplantation: UK Single Centre Study. ILTS 22nd International Congress. Seoul (KR) May 4-7, 2016..
- Scalerà I, Tinti F, Umbro I, Mitterhofer AP, Mergental H, Mirza D, Isaac J, Perera T, Iqbal A, Muiesan P. Intraoperative Hemodynamic Profile Of DCD Liver Transplantation. ILTS 22nd International Congress. Seoul (KR) May 4-7, 2016.
- Umbro I, Tinti F, Evison F, Sharif A, Gunson B, Mitterhofer AP, Ferguson J, Muiesan P. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease in Donation after Circulatory Death Liver Transplantation: UK Single Centre Study. 2016 American Transplant Congress. Boston (USA), June 11-15, 2016.
- Tinti F, Mitterhofer AP, Hodson J, Ferguson J, Umbro I, Muiesan P, Perera T. Recupero della Funzione Renale nel Trapianto Combinato Fegato-Rene versus Trapianto di Fegato Isolato: stratificazione in base al Filtrato Glomerulare (LG-KDIGO) al trapianto nell'analisi del NHSBT- UK Registry. 57° Congresso Nazionale della SIN. Milan (I) Oct 12-15, 2016
- Umbro I, Tinti F, Evison F, Sharif A, Ferguson J, Muiesan P Mitterhofer AP, Insufficienza Renale Acuta e Delayed Graft Function: diversa espressione del Danno da Ischemia-Riperfusione nel Trapianto di Rene. Ricerca Internazionale in Centro ad Alto Volume Trapiantologico: UK Single Centre Study. 57° Congresso Nazionale della SIN. Milan (I) Oct 12-15, 2016.

Poster

- Umbro I, Tinti F, Evison F, Sharif A, Gunson B, Mitterhofer AP, Ferguson J, Muiesan P. Renal dysfunction in Donation after Circulatory Death Liver Transplantation: UK Single Centre Study. The International Liver Congress 2016. Barcelona (S) Apr 13-17, 2016. In Abstract Book. The International Liver Congress 2016. J Hepatol 2016;64(Suppl 2):S539.
- Palazzo D, Biliotti E, Tinti F, Bachetoni A, Perinelli P, Cappoli A, D'Alessandro MD, Grieco S, Labriola R, Subic M, Umbro I, Rucci P, Mitterhofer AP, Taliani G. Glomerular and tubular kidney involvement in HCV cirrhosis. The International Liver Congress 2016. Barcelona (S) Apr 13-17, 2016. In Abstract Book. The International Liver Congress 2016. J Hepatol 2016;64(Suppl 2):S611.
- Tinti F, Mitterhofer AP, Hodson J, Ferguson J, Umbro I, Muiesan P, Perera T. Recovery Of Renal Function In Liver Transplant Alone Versus Combined Liver Kidney Transplantation: Analysis From The NHSBT UK Registry. 53rd ERA-EDTA Congress. Vienna, Austria (May 21-24, 2016).
- Tinti F, Umbro I, Palazzo D, Biliotti E, Bachetoni A, Perinelli P, Cappoli A, D'Alessandro MD, Grieco S, Labriola R, Subic M, Rucci P, Mitterhofer AP, Taliani G. Renal Involvement In Hcv Related Cirrhosis Evidenced As Glomerular And Tubular Derangement. 53rd ERA-EDTA Congress. Vienna (A) May 21-24, 2016.
- Umbro I, Tinti F, Evison F, Sharif A, Gunson B, Mitterhofer AP, Ferguson J, Muiesan P. Acute Kidney Injury As Delayed Graft Function In Donation After Circulatory Death Kidney Transplantation: Uk Single Centre Study. 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna (A) May 21-24, 2016.
- Umbro I, Tinti F, Evison F, Gunson B, Sharif A, Ferguson J, Muiesan P Mitterhofer AP, Differenti Fattori di Rischio di Insufficienza Renale Acuta de Novo: ruolo del Danno da Ischemia-Riperfusione nel Trapianto di Fegato. Ricerca Internazionale in Centro ad Alto Volume Trapiantologico: UK Single Centre Study. 57° Congresso Nazionale della SIN. Milan (I) Oct 12-15, 2016.

Dott. Ciamberlano Bernardo

Il dott. Bernardo Ciamberlano, dopo un periodo di congelamento della carriera, l'01/06/2016 ha riattivato la frequenza al Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXVIII Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Esofago di Barrett: indicazione al trattamento chirurgico dopo radiofrequenza" sotto la guida della Prof.ssa Pronio.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

In questi 7 mesi di attività di ricerca abbiamo iniziato l'arruolamento e la raccolta del materiale oggetto di studio, iniziando a valutare l'inserimento dei dati ottenibili in un'analisi statistica. abbiamo inoltre effettuato una revisione della letteratura scientifica sull'argomento oggetto dello studio.

Publicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

b) congressi
- settembre 2016: 118° congresso nazionale della Società Italiana di Chirurgia
- settembre 2016: 7° congresso nazionale Società Italiana di Chirurgia colo-rettale
- novembre 2016: congresso " La chirurgia mini-invasiva difficile, cosa c'è di nuovo? "

Dott.ssa Piroli Silvia

La dott.ssa Silvia Piroli, dopo un periodo di congelamento della carriera, ha frequentato il 3° anno del Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXVIII Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Ruolo delle cellule regolatorie e delle citochine nell'estensione di malattia nella RCU: prospettive per una terapia modulata sul paziente" sotto la guida della Prof.ssa Pronio.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

Durante questo terzo anno abbiamo terminato l'arruolamento e la raccolta del materiale oggetto di studio, abbiamo provveduto a completare l'analisi statistica dei dati ottenuti ed infine siamo stati occupati nella stesura della tesi finale

Publicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

ADRENOCORTICAL CARCINOMA WITH INFERIOR VENA CAVA, LEFT RENAL VEIN AND RIGHT ATRIUM TUMOR THROMBUS EXTENSION. Annamaria P, Silvia P, Bernardo C, Alessandro De L, Antonino M, Antonio B, Giuseppe M, Massimo R, Montesani C. INT J SURG CASE REP. 2015;15:137-9. DOI: 10.1016/ J.IJSCR.2015.07.008

b) congressi

-MARZO 2016 4° Congresso Nazionale Associazione Italiana Chirurgia Plastica Estetica
-MAGGIO 2016 Congresso "NEW IMPROVEMENTS IN SURGICAL ONCOLOGY"
-SETTEMBRE 2016 118° Congresso Nazionale Della Società Italiana Di Chirurgia
-SETTEMBRE 2016 7° Congresso Nazionale Società Italiana Di Chirurgia Colo-Rettale.

-NOVEMBRE 2016 Congresso "LA CHIRURGIA MININVASIVA DIFFICILE.COSA C'E' DI NUOVO?"

Dott.ssa Vincoli Giuseppina

La dott.ssa Giuseppina Vincoli, dopo un periodo di congelamento della carriera, l'03/06/2016 ha riattivato la frequenza al Dottorato di Ricerca in Epato-Gastroenterologia sperimentale e clinica- XXV Ciclo ed ha svolto un progetto di ricerca dal titolo "Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the assessment of intestinal strictures in Chron's disease: a prospective comparative study vs pathological, histological, morphometric findings" sotto la guida della Prof.ssa Pallotta.

Stato di avanzamento del progetto di ricerca:

- Proseguimento del reclutamento di pazienti affetti da Malattia di Crohn ileale con behaviour stenosante e indicazione all'intervento chirurgico per sintomi occlusivi

- Inizio dello studio dell'attività motoria intestinale mediante ecografia contrastografica delle anse intestinali nel gruppo di controllo

Pubblicazioni e partecipazione a congressi 2016

a) pubblicazioni:

b) congressi

- 22-24 Sett 2016: Approccio al paziente con disturbi cronici gastrointestinali (Roma)

note

Risultati relativi all'anno precedente

Tabella riepilogativa rapporto iscritti/addottorati nei cicli precedenti:

Ciclo	Iscritti	Dottori	%
XXIX	9	0	0 %
XXX	12	0	0 %
XXXI	10	0	0 %

BRAGAZZI MARIA CONSIGLIA (XXVIII)

titolo della tesi: "Cancer stem cell e colangiocarcinoma".

posizione professionale: assegnista di ricerca - Sapienza Università di Roma

produzione scientifica:

CARABOTTI MARILIA (XXVIII)

titolo della tesi: "Alterazioni motorie prossimali gastrointestinali nell'obesità: studio traslazionale".

posizione professionale: medico

produzione scientifica:

CLEMENTE VALERIA (XXVIII)

titolo della tesi: "Outcome della colite grave negli ultimi 40 anni": Studio di coorti di pazienti prima e durante l'era delle terapie biologiche.

posizione professionale: medico

produzione scientifica:

FRAVETO ALICE (XXVII)

titolo della tesi: "Cellule staminali/progenitrici dell'albero biliare (BTSC) e cancer stem cells (CSC) del colangiocarcinoma (CCA): studi comparativi in modelli sperimentali".

posizione professionale: Medico specialista gastroenterologo - SSN

produzione scientifica:

POLIMENI LICIA (XXVIII)

titolo della tesi: "Nafld/nash, meccanismi del danno cellulare e rischio cardiovascolare".

posizione professionale: Medico specialista Medicina Interna

produzione scientifica:

RUFFOLO FRANCESCO (XXVIII)

titolo della tesi: "La terapia riabilitativa multimodale (FAST TRACK) versus approccio convenzionale nella chirurgia coloretale open e laparoscopica. Studio clinico randomizzato e metanalisi della letteratura".

posizione professionale: medico ospedaliero SSN

produzione scientifica: